

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

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. P. Falkai

**Antikörpertiter  
bei Schizophrenie  
und Tourette Syndrom**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

Elif Weidinger

aus München

2013

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

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

Mitberichterstatter: PD Dr. Dietmar Spengler

Prof. Dr. Vigo Heissmeyer

Mitbetreuung durch die Dr. med. Judith Matz

promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Markus Schwarz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2013





<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>8</b>
1.1	EINFÜHRUNG	8
1.2	TOURETTE SYNDROM	8
1.2.1	DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	9
1.2.2	KLINIK, DIFFERENTIALDIAGNOSEN UND KOMORBIDITÄTEN	9
1.2.3	ÄTIOLOGIE	12
1.2.4	THERAPIE	13
1.3	SCHIZOPHRENIE	14
1.3.1	DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	14
1.3.2	KLINIK, DIFFERENTIALDIAGNOSEN UND KOMORBIDITÄTEN	16
1.3.3	ÄTIOLOGIE	17
1.3.4	THERAPIE	18
1.4	GEMEINSAMKEITEN DER SCHIZOPHRENIE UND DES TOURETTE SYNDROMS	19
1.5	IMMUNOLOGIE	20
1.5.1	ANGEBORENE UND ERWORBENE IMMUNITÄT	20
1.5.2	ANTIKÖRPER	22
1.5.3	ANTIGEN-ANTIKÖRPER-REAKTION	22
1.5.4	PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ANTIKÖRPERANTWORT	23
1.5.5	AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	23
1.6	ERREGER	24
1.6.1	TOXOPLASMA GONDII	24
1.6.2	HERPESVIREN	26
1.6.2.1	CMV/Zytomegalievirus	27
1.6.2.2	HSV1/2/Herpes simplex Virus 1/2	28
1.6.2.3	EBV/Epstein-Barr Virus	29
1.6.2.4	HHV6/Humanes Herpesvirus 6	31
1.6.3	MASERN	32
1.6.4	MYCOPLASMA PNEUMONIAE	33
1.6.5	CHLAMYDIEN	35
1.6.5.1	Chlamydia trachomatis	36
1.6.5.2	Chlamydomphila pneumoniae	38
<b>2</b>	<b><u>ZIELSETZUNG</u></b>	<b>40</b>
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>41</b>
3.1	STUDIENKOLLEKTIV	41

<b>3.2</b>	<b>BEURTEILUNG DES SCHWEREGRADES DER ERKRANKUNG .....</b>	<b>43</b>
3.2.1	CGI/CLINICAL GLOBAL IMPRESSION .....	43
3.2.2	YGTSS/YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE .....	43
3.2.3	PANSS/POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE .....	44
<b>3.3</b>	<b>FRAGEBÖGEN ZUR KOMORBIDITÄT .....</b>	<b>44</b>
3.3.1	BDI/BECK DEPRESSION INVENTORY .....	44
3.3.2	Y-BOCS/YALE-BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE .....	45
3.3.3	CY-BOCS/CHILDREN YALE –BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE .....	45
3.3.4	ASRS/ADULT ADHD SELF-REPORT SCALE.....	45
3.3.5	ADHD-RS-IV/ADHD-RATING SCALE-IV.....	46
3.3.6	STAI/STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY FOR ADULTS.....	46
<b>3.4</b>	<b>BLUTPROBEN .....</b>	<b>47</b>
<b>3.5</b>	<b>DIFFERENTIALBLUTBILD UND KLINISCHE CHEMIE.....</b>	<b>48</b>
<b>3.6</b>	<b>ANTIKÖRPERTITER .....</b>	<b>48</b>
<b>3.7</b>	<b>ELISA.....</b>	<b>50</b>
<b>3.8</b>	<b>IFT.....</b>	<b>52</b>
<b>3.9</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b>4.1</b>	<b>ANAMNESTISCHE DATEN.....</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>FRAGEBÖGEN.....</b>	<b>60</b>
<b>4.3</b>	<b>BLUTWERTE.....</b>	<b>74</b>
<b>4.4</b>	<b>SEROLOGISCHE DATEN .....</b>	<b>80</b>
4.4.1	TOXOPLASMA GONDII .....	81
4.4.2	VIREN .....	81
4.4.3	BAKTERIEN.....	84
4.4.4	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SEROFREQUENZ UND KLINIK .....	87
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>90</u></b>
<b>5.1</b>	<b>DISKUSSION DER METHODEN.....</b>	<b>90</b>
5.1.1	STUDIENKOLLEKTIV .....	90
5.1.2	FRAGEBÖGEN .....	91
5.1.3	BLUTPROBEN .....	92
<b>5.2</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>93</b>
5.2.1	ANAMNESTISCHE DATEN.....	93
5.2.2	KOMORBIDITÄTEN.....	94

5.2.3	BLUTWERTE .....	96
5.2.4	SEROLOGISCHE DATEN.....	97
5.2.4.1	Übersicht.....	98
5.2.4.2	Toxoplasma gondii .....	99
5.2.4.3	CMV und HSV1/2 .....	100
5.2.4.4	EBV.....	105
5.2.4.5	Mycoplasma pneumoniae .....	105
5.2.4.6	Chlamydia trachomatis und Chlamydophila pneumoniae.....	107
5.2.4.7	Zusammenhang zwischen Serofrequenz und Klinik.....	111
<b>5.3</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>115</b>
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>117</u></b>
<b>7</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>119</u></b>
<b>8</b>	<b><u>ABKÜRZUNGEN .....</u></b>	<b><u>135</u></b>
<b>9</b>	<b><u>ANHANG .....</u></b>	<b><u>136</u></b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Das Tourette Syndrom und die Schizophrenie sind beides Erkrankungen, welche in ihrer Ätiologie ungeklärt sind. Beiden liegt eine Alteration des dopaminergen Systems zugrunde und für beide wird eine multifaktorielle Genese angenommen, welche auf dem Zusammenwirken genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren basiert. Zu Umweltfaktoren zählen infektiöse und immunologische Einflussfaktoren. Während der letzten Jahre hat die Rolle von chronisch entzündlichen Prozessen, welche durch Infektionen im Zusammenspiel mit einer Alteration des Immunsystems hervorgerufen werden, für die Klärung der Ursachen dieser Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. Ein Zusammenhang zwischen Infektionen, immunologischen Prozessen und einer resultierenden neuropsychiatrischen Erkrankung kann durch den Nachweis veränderter Neurotransmitterspiegel und veränderter Verhaltensweisen nach Infektion und Immunaktivierung in Tiermodellen hergestellt werden (Winter et al., 2009). Vor diesem Hintergrund wurden in unserer Studie Antikörpertiter gegen bestimmte bakterielle und virale Erreger im Serum der Patienten mit denen Gesunder verglichen. Im Folgenden sollen beide Krankheitsbilder und die Erreger, welche in dieser Studie untersucht wurden, näher beschrieben werden.

## 1.2 Tourette Syndrom

Das Tourette Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, dessen Ätiologie noch nicht bekannt ist. Die Erkrankung ist nach dem französischen Neurologen Georges Gilles de la Tourette benannt, der 1885 erstmals eine Kombination aus multiplen motorischen Tics und ungewollten Lautäußerungen als eine eigenständige Störung beschrieb (Kushner, 2008). Aufgrund der Symptomatik (siehe 1.2.2) und des geringen Bekanntheitsgrades der Erkrankung in der Bevölkerung kommt es häufig zu einer massiven Stigmatisierung, was den Leidensdruck der Betroffenen zusätzlich erhöht. Umso wichtiger ist es, die Ursachen der Erkrankung weiterhin zu erforschen und neue, zielgerichtete Therapieansätze zu schaffen.

### **1.2.1 Definition und Epidemiologie**

Ein Tic ist eine unwillkürliche, rasche, wiederholte, nichtrhythmische motorische Bewegung oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem offensichtlichen Zweck dient. Motorische und vokale Tics können weiterhin als einfach oder komplex unterschieden werden. Tics können für kurze Zeiträume willkürlich unterdrückt und unter Stress verstärkt werden. Sie verschwinden während des Schlafs.

Das Tourette Syndrom (ICD-10: F95.2) ist definiert als das Auftreten multipler motorischer sowie mindestens eines vokalen Tics. Dabei müssen motorische und vokale Tics nicht notwendigerweise gleichzeitig auftreten. Tics treten in unterschiedlicher Frequenz für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr auf, wobei die ticfreien Intervalle nicht länger als drei aufeinander folgende Monate dauern. Der Beginn der Erkrankung liegt in der Kindheit oder Adoleszenz und geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück (DSM-IV, (Dilling et al., 2005)).

Die Prävalenz des Tourette Syndroms wird bei Kindern und Jugendlichen auf 0,1-1% geschätzt. Trotz der großen Spannweite könnte dies nur die mäßigschweren und schweren Ausprägungsformen repräsentieren, da Patienten mit milder Symptomatik häufig nicht diagnostiziert werden (Olson et al., 2006). Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz zwischen 0,3-0,5% (Stern et al., 2005). Männer sind im Vergleich zu Frauen in einem Verhältnis von 4:1 häufiger betroffen (Tanner and Goldman, 1997).

### **1.2.2 Klinik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten**

Tourette-Patienten können an einfachen und/oder komplexen motorischen und vokalen Tics leiden. Beispiele sind Tabelle 1 zu entnehmen (Müller, 2007). Oft geht einem Tic ein generalisiertes Gefühl von innerem Druckaufbau voraus. Tics können für kurze Zeit willkürlich unterdrückt werden. Unter Stress, Angst oder Aufregung können sie verstärkt werden. Tics folgen typischerweise einem zu- und abnehmenden Muster an Intensität und Frequenz, wobei auch die Lokalisation oft wechselt. Der Schweregrad der Ticausprägung erreicht meist Anfang des zweiten Lebensjahrzehnts seinen Höhepunkt und zeigt eine deutliche Abnahme mit dem Ende der Adoleszenz.

**Tabelle 1 Beispiele für einfache und komplexe Tics.**

<b>Einfach motorische Tics</b>	<b>Einfach vokale Tics</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinzeln</li> <li>• Kopfdrehen</li> <li>• Schleudern von Extremitäten</li> <li>• Achselzucken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Räuspern</li> <li>• Husten</li> <li>• Pfeifen</li> <li>• Schnüffeln</li> </ul>
<b>Komplex motorische Tics</b>	<b>Komplex vokale Tics</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berühren von Gegenständen, Personen oder sich selbst</li> <li>• Flaches Hinlegen</li> <li>• Rückwärtsgehen</li> <li>• Echopraxie (Nachahmen von Bewegungen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geräuschimitationen</li> <li>• Echolalie (Nachsprechen von Gesagtem fremden Ursprungs)</li> <li>• Palilalie (Wiederholen von Wörtern oder Phrasen eigenen Ursprungs)</li> <li>• Koprolalie (Aussprechen von Wörtern unanständigen, obszönen Charakters)</li> </ul>

Das Tourette Syndrom muss vor allem von anderen Ticstörungen unterschieden werden. Vorübergehende Ticstörungen (ICD-10: F95.0) halten nicht länger als 12 Monate an. Chronische motorische oder vokale Ticstörungen (ICD-10: F95.1) dauern länger als ein Jahr an, wobei es zu motorischen oder vokalen Tics, jedoch nicht zu beiden Ticformen, kommt (Dilling et al., 2005). Eine Übersicht über weitere Differentialdiagnosen bietet Tabelle 2 (Müller, 2007).

**Tabelle 2 Differentialdiagnosen des Tourette Syndroms.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorea Sydenham</li> <li>• Chorea Huntington</li> <li>• Hemiballismus</li> <li>• Morbus Wilson</li> <li>• Neuroakanthozytose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakologisch induzierte Hyperkinesen (L-Dopa, Amphetamine)</li> <li>• Tardive Dyskinesen (antipsychotische Therapie)</li> <li>• Schizophrene Stereotypien</li> <li>• Psychogene Bewegungsstörungen</li> </ul>
--	---

Die Mehrzahl der Patienten leidet neben Tics auch an Depression, Angst (Swain et al., 2007), Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) oder Zwangsstörungen. Das alleinige Vorhandensein von Tics ohne weitere Komorbiditäten ist mit einer besseren Prognose behaftet (Olson et al., 2006).

Eine Studie mit 3500 Tourette-Patienten aus 22 Ländern zeigte, dass 88% dieser Patienten Komorbiditäten aufwiesen (Freeman et al., 2000).

Das ADHS kommt sehr häufig vor. Das Datenset „TIC“ (Tourette syndrome International database Consortium) mit 6805 Fällen von Tourette Syndrom zeigte eine Prävalenz von 55% für ADHS unter den Patienten. Hierbei war die Diagnose von Tourette Syndrom im Zusammenhang mit ADHS mit einer früheren Diagnosestellung, einem früheren Erkrankungsalter und einem häufigeren Auftreten von Wutkontrollproblemen, Schlafstörungen, Lernproblemen, affektiven Erkrankungen, Zwängen und selbstverletzenden Handlungen verbunden, im Vergleich zu Patienten mit alleinigem Auftreten von Tourette Syndrom (Freeman, 2007).

Bei 40-90% der Patienten mit Tourette Syndrom wurde eine Komorbidität von Zwangssymptomen festgestellt (Müller, 2007). Häufige Zwänge bei Tourette-Patienten sind Zähl-, Berührungs-, Ordnungs- und Symmetriezwänge (Holzer et al., 1994). Das Unterscheiden von Zwangshandlungen und komplex motorischen Tics kann hierbei schwierig sein. Bei Zwängen stehen jedoch oft Zwangsgedanken im Vordergrund (Müller et al., 1995). Sowohl für das Tourette Syndrom als auch für Zwangsstörungen wird angenommen, dass neuronale Schaltkreise, welche mit Strukturen der Basalganglien verbunden sind, eine wichtige Rolle spielen (Goodman et al., 2006). Seit den '80er Jahren wird darüber diskutiert ob Zwänge Teil des Tourette Syndroms und nicht nur eine Komorbidität sind (Kushner, 2008). Es wird angenommen, dass ADHS und Zwänge eine genetische Beziehung zum Tourette Syndrom haben (Olson et al., 2006).

Über ein komorbides depressives Syndrom wurde bei etwa 25% der Patienten berichtet (Comings and Comings, 1987). Neben Depressionen und Zwängen sind auch Angststörungen für eine niedrigere Lebensqualität verantwortlich (Elstner et al., 2001). Eine erhöhte Rate an Alkoholgebrauch unter Tourette-Patienten wird angenommen, da Alkohol neben Marihuana und Sedativa, wie z. B. Benzodiazepinen, einen positiven Effekt auf Tics und andere Symptome des Tourette Syndroms hat (Müller, 2007; Gaze et al., 2006).

### 1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Tourette Syndroms ist noch nicht geklärt. Die erfolgreiche Behandlung mit Neuroleptika (siehe 1.2.4), bildgebende und neuropathologische Verfahren weisen auf eine Alteration des dopaminergen Systems (Albin et al., 2003; Cheon et al., 2004; Müller-Vahl et al., 2000; Serra-Mestres et al., 2004) der Basalganglien (Peterson et al., 1993; Kalanithi et al., 2005; Peterson et al., 2003; Peterson et al., 1998; Gerard and Peterson, 2003) hin. Es wird von einer multifaktoriellen Genese als Ursache für die Erkrankung ausgegangen. Zwillingsstudien deuten auf eine zusätzliche Rolle von Umweltfaktoren neben genetischen Faktoren für das Erkrankungsrisiko hin, da monozygote Zwillinge eine Konkordanz von lediglich 50-60% für das Tourette Syndrom aufweisen (Price et al., 1985; Hyde et al., 1992). Zu den Umweltfaktoren zählen unter anderem Infektionen und Autoimmunmechanismen.

Studien weisen auf eine mögliche Beteiligung infektiöser und immunologischer Prozesse bei der Entstehung des Tourette Syndroms, zumindest bei einer Untergruppe von Patienten, hin. Riedel und Kollegen berichten über einen Fall von Lyme-Borreliose, welcher sich als Tourette Syndrom manifestierte (Riedel et al., 1998). Des Weiteren weisen Müller und Kollegen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen *Mycoplasma pneumoniae* Infektionen und Tourette Syndrom hin (Müller et al., 2004; Müller et al., 2000a). Weiterhin wurden virale Infektionen diskutiert, eine Rolle bei dieser Erkrankung zu spielen (Budman et al., 1997).

Auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen sind Infektionen beteiligt. Chorea Sydenham ist eine postinfektiöse Erkrankung, die durch rheumatisches Fieber nach einer Infektion mit beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABHS) entsteht. Patienten mit Chorea Sydenham können unter anderem sowohl motorische und vokale Tics als auch Zwangs- und ADH-Symptome entwickeln, was eine mögliche gleichartige Ätiologie für das Tourette Syndrom nahelegen könnte (Maia et al., 1999). In diesem Zusammenhang wurden im Vergleich zu Gesunden bei Tourette-Patienten erhöhte Titer für Antistreptolysin-O, Anti-DNase (Müller et al., 2000b) und erhöhte Antikörpertiter gegen die mit dem ZNS kreuzreagierenden Streptokokkenproteine M12 und M19 nachgewiesen (Müller et al., 2001). Der Begriff PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) beschreibt eine neue – nicht unumstrittene – klinische Entität,

welche eine Untergruppe von Tourette-Patienten und Zwangspatienten betrifft (Swedo et al., 1998). Es wird postuliert, dass es bei prädisponierten Individuen bei einer Infektion mit GABHS zum Auftreten eines Autoimmunprozesses kommt, dem das Prinzip eines „molekularen Mimikry“ zugrunde liegt. Hierbei reagieren gegen GABHS gerichtete Antikörper aufgrund von antigenen Ähnlichkeiten gegen Hirngewebe (Snider and Swedo, 2004). Dieses Krankheitsbild wurde um den Begriff PITAND (pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorders) erweitert, welcher eine zusätzliche Rolle viraler Infekte berücksichtigt (Allen et al., 1995).

Bestimmungen von Immunmarkern bei Tourette-Patienten weisen abweichende Zytokin- (Leckman et al., 2005), Lymphozytenkonzentrationen und Lymphozytenmarker im Blut der Patienten auf (Kawikova et al., 2007; Murphy et al., 1997). So berichten Leckman und Kollegen über erhöhte proinflammatorische Zytokinkonzentrationen bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei die proinflammatorischen Zytokine Interleukin12 und TNF $\alpha$  während einer Symptomexazerbation weiter an Konzentration zunahmen (Leckman et al., 2005). Eine mögliche postinfektiöse und autoimmune Genese des Tourette Syndroms wird auch durch erfolgreiche immunmodulatorische Therapieansätze (siehe 1.2.4) unterstützt.

## **1.2.4 Therapie**

Die derzeitige Standardtherapie des Tourette Syndroms ist die Behandlung mit Neuroleptika, welche hauptsächlich antagonistisch an Dopamin-D2-Rezeptoren wirken (Müller et al., 1997; Müller-Vahl, 2008). Es wurden auch Therapieerfolge mit Clonidin, einem alpha-Rezeptoragonisten, verzeichnet (Leckman et al., 1991). Die häufig vorhandenen Komorbiditäten (siehe 1.2.2) sollten bei der Therapie berücksichtigt werden. Das Erlernen von Bewältigungsstrategien, wie zum Beispiel progressive Muskelrelaxation, oder spezielle verhaltenstherapeutische Verfahren (habit reversal training) sind wichtige unterstützende Maßnahmen in der Behandlung (Müller, 2007; Müller-Vahl, 2008). Alternative Therapieansätze beinhalten repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (Mantovani et al., 2006), chirurgische Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation (DBS = deep brain stimulation) (Visser-Vandewalle, 2007; Neimat et al., 2006) und Elektrokrampftherapie (EKT) (Strassnig et al., 2004; Rapoport et al., 1998) bei therapierefraktären Patienten.

Da möglicherweise bei zumindest einer Untergruppe von Patienten entzündliche oder Autoimmunprozesse für die Symptomatik mitverantwortlich sind, spielen neue entzündungshemmende und immunmodulatorische Therapieansätze eine bedeutende Rolle. Eine erfolgreiche Behandlung des mit Infektionen in Zusammenhang stehenden Tourette Syndroms mit Antibiotika wurde wiederholt beschrieben (Riedel et al., 1998;Greenberg et al., 1998;Murphy and Pichichero, 2002). In Fallberichten wurden die Wirksamkeit des Entzündungshemmers Celecoxib (COX-2-Inhibitor) bei einem Patienten mit chronischem Tourette Syndrom unter antibiotischer Prophylaxe (Müller, 2004) und die Effektivität einer Kortikosteroidtherapie bei Tourette Syndrom nach einer Infektion gezeigt (Kondo and Kabasawa, 1978). Auf Basis einer möglichen postinfektiösen, autoimmunen Genese haben sich neue Therapieansätze in Form von intravenöser Immunglobulintherapie (Müller et al., 1997;Perlmutter et al., 1999) und Plasmapherese (Perlmutter et al., 1999) entwickelt, welche zumindest für eine Untergruppe von Tourette Patienten erfolgversprechend zu sein scheinen.

## **1.3 Schizophrenie**

Der Terminus Schizophrenie wurde erstmals 1911 von Eugen Bleuler (1857-1939) in seiner Monographie „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“ eingeführt und löste Emil Kraepelins (1856-1926) Begriff der Dementia praecox ab (Tölle, 2008). Die Ätiologie der Schizophrenie ist ungeklärt (siehe 1.3.3). Sie ist bei stationär-psychiatrisch behandelten Patienten eine der häufigsten Diagnosen und ist mit einer erhöhten Mortalität, nicht zuletzt aufgrund von Suiziden, behaftet (Brown, 1997). Umso wichtiger ist es die Ursachen der Schizophrenie weiterhin zu erforschen und zu identifizieren, um gezieltere Therapieansätze entwickeln zu können.

### **1.3.1 Definition und Epidemiologie**

Im Allgemeinen ist die Schizophrenie durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet. Die im deutschen Sprachraum verwendete Klassifikation nach ICD-10 unterscheidet folgende (gekürzten) Symptomgruppen:

1	Gedankenlautwerden, -eingung oder Gedankenentzug, -ausbreitung
2	Kontroll-, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten; Wahnwahrnehmung
3	Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen
4	Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn
5	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich über Wochen oder Monate auftretend
6	Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
7	Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
8	„Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, sozialer Rückzug

Für die Diagnose der Schizophrenie (ICD-10: F20) ist  $\geq 1$  eindeutiges Symptom (bzw.  $\geq 2$  weniger eindeutige Symptome) der oben genannten Gruppen 1. bis 4. oder  $\geq 2$  Symptome der Gruppen 5. bis 8. erforderlich. Diese Symptome müssen fast ständig für mindestens einen Monat deutlich vorhanden sein. Ausschlusskriterien sind vorausgegangene oder bei Manifestation gleichzeitig auftretende ausgeprägte depressive oder manische Symptome, das Auftreten der Erkrankung unter Substanzeinfluss oder medizinischen Krankheitsfaktoren. Nicht selten geht den psychotischen Symptomen über viele Wochen oder Monate eine Prodromalphase voraus. Diese kann durch Verhaltensänderungen und generalisierte Angst gekennzeichnet sein (Dilling et al., 2005).

Die Inzidenz der Schizophrenie beträgt 15/100000 Individuen pro Jahr, die Prävalenz beträgt etwa 4,5/1000 Einwohner. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko beträgt 0,7%. Die Inzidenz der Schizophrenie variiert, wobei Urbanität, männliches Geschlecht und eine Migrationsanamnese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung der Erkrankung verbunden sind (Tandon et al., 2008).

### 1.3.2 Klinik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten

Eugen Bleuler führte die Unterscheidung von Grundsymptomen (Störung des Denkens und der Affektivität) und akzessorischen Symptomen (Ich-Störung, Wahn, Halluzinationen, katatone Störungen) für das Krankheitsbild der Schizophrenie ein. Sehr gebräuchlich ist heute die zusätzliche Unterscheidung in Positiv- und Negativsymptome, welche im Folgenden aufgeführt sind (Gleixner et al., 2006):

- Positivsymptome: Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen (z.B. Gedankendrängen, Neologismen), psychomotorische Symptome (z.B. motorisch unruhig, maniert/bizarr)
- Negativsymptome: Apathie und Antriebsmangel, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung, Affektverflachung, Alogie, Anhedonie, sozialer Rückzug

Die Erkrankung beginnt meist in später Jugend oder frühem Erwachsenenalter bei Männern, bei Frauen ist der Erkrankungsbeginn etwas später (Carpenter and Koenig, 2008). Etwa 1/3 der Patienten genesen ohne Residuen nach Ersterkrankung, bei 1/3 der Patienten kommt es zu Rezidiven und 1/3 haben einen ungünstigen chronisch progredienten Verlauf (Gleixner et al., 2006).

Differentialdiagnostisch muss die Schizophrenie von anderen der Schizophrenie ähnlichen Erkrankungen unterschieden werden, welche in folgender Tabelle aufgeführt sind.

**Tabelle 3 Differentialdiagnosen der Schizophrenie.**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Schizoaffektive Psychose</li><li>• Schizoide Persönlichkeitsstörung</li><li>• Pharmakologisch/toxisch induzierte Psychose</li><li>• Borderlinestörung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Organische Psychose</li><li>• Neurologische Erkrankungen (z.B. Chorea Huntington, Pick Krankheit, Enzephalitis)</li><li>• Autismus</li><li>• Neurosen</li></ul>
---	---

Das Krankheitsbild der Schizophrenie wird häufig von Komorbiditäten, wie unter anderem Zwängen und depressiven Verstimmungen, begleitet. Häufigkeitsangaben zur Komorbidität von Zwängen und Schizophrenie variieren für einzelne Zwangssymptome bis zu 60% und für das Vollbild einer Zwangserkrankung zwischen 8-25%, auch abhängig vom Krankheitsstadium des Patienten (Frommhold, 2006).

Dabei treten Zwangssymptome häufig vor Manifestation der Schizophrenie auf (Devulapalli et al., 2008). Es scheint möglich, dass das Vorkommen von Zwangssymptomen bei schizophrenen Patienten über eine einfache Komorbidität hinausgeht. Mit diesem Gedanken wurde bereits ein „schizo-obsessiver Subtyp“ einer schizophrenen Erkrankung vorgeschlagen (Gross-Isseroff et al., 2003).

In Zusammenhang mit Zwängen und Schizophrenie tritt auch ADHS gehäuft auf (Poyurovsky et al., 2008). Etwa 5% der ADHS Patienten leiden auch an Schizophrenie (Stahlberg et al., 2004). Auch depressive Symptome sind bei schizophrenen Patienten regelmäßig evaluierbar, mit Häufigkeitsangaben von bis zu 75% (Siris, 2000). Eine Literaturrecherche von Studien, welche von 1966-2003 veröffentlicht wurden, zeigte, dass auch Angststörungen mit der Schizophrenie assoziiert sind (Braga et al., 2004). Des Weiteren zeigt sich bei schizophrenen Patienten ein erhöhter Substanzmissbrauch, wie z.B. Alkoholabusus (Soyka, 1994). Komorbiditäten, vor allem Depressionen, tragen grundlegend zu Morbidität und auch Mortalität der Grunderkrankung bei. Dabei kommt es bei 10% der Patienten zu einem Suizid (Caldwell and Gottesman, 1990;Fenton et al., 1997).

### **1.3.3 Ätiologie**

Die Ätiologie der Schizophrenie ist bisher ungeklärt. Die Wirksamkeit der Therapie mit Neuroleptika (siehe 1.3.4) und bildgebende Verfahren weisen auf eine Alteration des dopaminergen und glutamatergen Neurotransmittersystems hin (McGuire et al., 2008;Muller and Schwarz, 2007;Di Pietro and Seamans, 2007). Wie bei dem Tourette Syndrom auch, wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Dabei spielen komplexe Gen-Gen-Interaktionen und das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen eine wichtige Rolle. Zu den Umweltfaktoren, welche zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Schizophrenie führen, gehören unter anderem Geburt in Wintermonaten (Battle et al., 1999;Mortensen et al., 1999), perinatale Komplikationen und pränatale Infektionen (Tandon et al., 2008).

Die Rolle von Infektionen und Autoimmunmechanismen wird durch die große Zahl an Veröffentlichungen verdeutlicht. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass sowohl bakterielle als auch virale Infektionen während einer kritischen Periode der Schwangerschaft das Risiko des Kindes erhöhen, im Erwachsenenalter der Schizophrenie ähnliche Verhaltensausffälligkeiten und eingeschränkte kognitive Fähigkeiten zu zeigen (Fortier et al., 2004;Ozawa et al., 2006;Meyer et al., 2005).

Darüber hinaus wurden in solchen Tiermodellen veränderte Neurotransmitterspiegel, wie erhöhte Dopaminspiegel, in verschiedenen Arealen des Gehirns erwachsener Nachkommen von pränatal infizierten Müttern detektiert (Ozawa et al., 2006; Winter et al., 2009). Auch bei Menschen wurden pränatale Infektionen als ein möglicher Risikofaktor der Schizophrenie identifiziert (Brown, 2006; Brown et al., 2005).

Des Weiteren scheinen auch postnatale Infektionen eine Rolle zu spielen. Es zeigen sich Zusammenhänge zwischen Schizophrenie und Toxoplasma gondii (Torrey and Yolken, 2007), Cytomegalievirus (Leweke et al., 2004; Dickerson et al., 2006a; Yolken and Torrey, 2008), Herpes simplex Virus (Yolken, 2004), Epstein-Barr Virus (Delisi et al., 1986; Gotlieb-Stematsky et al., 1981), Mycoplasma pneumoniae (Gillberg, 1980) und Chlamydien (Fellerhoff et al., 2007). Dabei ist nicht gesichert, wie es zu den das ZNS betreffende Gewebeschäden kommt. Dies könnte durch direkte Invasion des Erregers in das ZNS, das Freisetzen von Neurotoxinen durch den Erreger oder durch eine Immunreaktion des Organismus, welcher durch die Infektion ausgelöst wird, zustande kommen (Christie et al., 2007). Studien, welche die Standardkriterien für die Diagnose einer Autoimmunerkrankung verwenden (siehe 1.5.5), deuten auf eine autoimmune Genese der Schizophrenie, zumindest bei einer Untergruppe von Patienten, hin (Jones et al., 2005). In diesem Zusammenhang wurden bereits im Vergleich zu Kontrollgruppen erhöhte Autoantikörperspiegel gegen Gehirnstrukturen und gegen Neurotransmitterrezeptoren bei schizophrenen Patienten gefunden (Margutti et al., 2006). Ein weiterer Hinweis auf entzündliches oder autoimmunes Geschehen ist die Wirksamkeit immunmodulatorischer Therapieansätze (siehe 1.3.4).

### **1.3.4 Therapie**

Mit ihrer Einführung 1952 wurden Neuroleptika zur Standardtherapie. Typische Neuroleptika wirken vor allem gegen Positivsymptome, atypische Neuroleptika auch gegen Negativsymptome (Hasan et al., 2012). In Bezug auf Negativsymptome wurden auch einige Erfolge in der Behandlung mit Glutamatrezeptoragonisten dokumentiert (Tuominen et al., 2005; Javitt, 1999). Häufig vorhandene Komorbiditäten (siehe 1.3.2) sollten bei der Therapie berücksichtigt werden. Alternative Therapieansätze beinhalten repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei akustischen Halluzinationen (Lopez-Ibor et al., 2008), Elektrokrampftherapie (EKT)

bei therapierefraktären Patienten (Baghai and Möller, 2008) und immunmodulatorische Therapie.

Da möglicherweise bei zumindest einer Untergruppe von Patienten entzündliche oder Autoimmunprozesse für die Symptomatik mitverantwortlich sind, spielen neue entzündungshemmende und immunmodulatorische Therapieansätze eine bedeutende Rolle. Müller und Kollegen zeigten in ihrer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie bei 50 schizophrenen Patienten mit einer akuten Exazerbation, dass die zusätzliche Gabe des Cyclooxygenase-2-Hemmers (COX-2-I) Celecoxib zu einer Therapie mit Risperidon signifikant bessere Ergebnisse erzielte als eine alleinige Therapie mit Risperidon (Müller et al., 2002a). In einer weiteren doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie bei 49 schizophrenen Patienten wurde eine Celecoxib-Augmentation zu einer Therapie mit Amisulprid untersucht. Es konnte ein signifikant besseres Outcome in der Gruppe mit zusätzlicher Celecoxibgabe zu einer Therapie mit Amisulprid als in der Gruppe mit alleiniger Amisulpridbehandlung nachgewiesen werden (Müller et al., 2010). Eine weitere Studie mit 21 chronisch schizophrenen Patienten berichtet über eine signifikante Besserung der Symptome bei sechs Patienten nach einer Behandlung mit Cortison, was jedoch in Folgestudien nicht repliziert werden konnte (Knight et al., 2007). Ein Fallbericht dokumentiert die Besserung des psychiatrischen Zustandes einer schizophrenen Patientin nach zusätzlicher Behandlung mit Azathioprin, einem immunsuppressiven Medikament (Levine et al., 1994).

## **1.4 Gemeinsamkeiten der Schizophrenie und des Tourette Syndroms**

Sowohl das Tourette Syndrom als auch die Schizophrenie sind in ihrer Ätiologie nicht geklärt. Für beide Erkrankungen wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Für beide Erkrankungen spielen neben genetischen Faktoren auch Infektionen und immunologische Mechanismen eine wachsende Rolle für die Klärung der Ursachen (siehe 1.2.3 und 1.3.3). Eine frontostriatale dopaminerge Dysfunktion ist wahrscheinlich, nicht zuletzt wegen der erfolgreichen Therapie mit Neuroleptika. Auch können Parallelen in Bezug auf neuroanatomische Abnormalitäten mithilfe bildgebender Verfahren verzeichnet werden (Peterson et al., 2003; Levitt et al., 2002).

Gleichartige Komorbiditäten, wie Zwänge, Angststörungen, depressive Verstimmung und ADHS liegen bei beiden Erkrankungen vor (siehe 1.2.2 und 1.3.2).

Die Symptome der jeweiligen Krankheitsbilder können zum Teil überlappen. Vor allem bei der katatonen Schizophrenie können Echolalie, Echopraxie, stereotype Bewegungen, Manierismen oder Grimassieren auftreten (Müller et al., 2002b). Des Weiteren gibt es Tourette-Patienten, welche über Schizophrenie-typische Symptome, wie z.B. Verfolgungsideen, berichten. In einer Studie mit 102 Tourette Patienten wurde über die zusätzliche Diagnose „schizotypische Persönlichkeitsstörung“ bei 15% der Patienten berichtet (Cavanna et al., 2007). In einer weiteren Studie wurden bei 12% der 95 Tourette-Patienten Schizophrenie-ähnliche Symptome festgestellt. Keiner dieser Patienten erfüllte jedoch die Kriterien für eine Diagnose der Schizophrenie (Kerbeshian and Burd, 1987). Ergänzend hierzu gibt es Fallberichte über das gleichzeitige Auftreten von Schizophrenie und Tourette Syndrom (Müller et al., 2002b;Wagle and Staley, 1999;Becker et al., 1988).

## **1.5 Immunologie**

### **1.5.1 Angeborene und erworbene Immunität**

Das Immunsystem schützt den Organismus vor Bakterien, Viren, Parasiten und diversen anderen von außen eindringenden Fremdstoffen, welche für das Immunsystem antigene Eigenschaften besitzen. Diese Schutzfunktion wird einerseits von Zellen und andererseits von humoralen bzw. sich in Körperflüssigkeiten befindenden Faktoren gewährleistet. Zu den Abwehrzellen gehören vor allem Leukozyten und eine Anzahl akzessorischer Zellen. Sie befinden sich hauptsächlich in den lymphatischen Organen (Knochenmark, Thymus, Milz, Lymphknoten, MALT = mucosa-associated lymphoid tissues). Bestimmte Abwehrzellen können sich über das Blut und das lymphatische System zwischen verschiedenen Geweben bewegen, dabei miteinander über Botenstoffe oder Zell-Zell-Kontakt kommunizieren und so eine koordinierte Immunantwort generieren (Male, 2004).

Man unterscheidet angeborene und erworbene (adaptive) Immunmechanismen. Erstere richten sich unspezifisch gegen alle als körperfremd erkannten Substanzen. Zu angeborenen Immunmechanismen gehören physikalische und chemische Hindernisse (z.B. Haut, Magensäure), die Fähigkeit zur Phagozytose und

verschiedene chemisch wirksame Substanzen (z.B. Komplement, Lysozym, Interferon) (Kreutzig, 2002). Zu den Phagozyten zählen Makrophagen, Monozyten und Granulozyten. Zum Komplement gehören im Serum und auf der Zelloberfläche vorkommende Proteine, die in den Organismus eingedrungene Fremdstoffe mit oder ohne Beteiligung von Antikörpern inaktivieren können (Hildebrandt, 1998). Bei dem adaptiven Immunsystem hingegen besteht ein Schutz gegen das auslösende Antigen erst dann, wenn sich der Organismus mit ihm auseinandergesetzt hat (Kreutzig, 2002). Die erworbene Immunität ist gekennzeichnet durch Spezifität und Bildung von Gedächtniszellen für jeweils einen bestimmten Erreger. Die Immunantwort wird bei wiederholtem Zusammentreffen mit dem Antigen verstärkt (Male, 2004). Die humorale Immunität wird vor allem durch B-Lymphozyten und ihre Antikörperproduktion gewährleistet, während die zelluläre Immunität durch T-Lymphozyten vermittelt wird.

Voraussetzung jeder Aktivierung von Lymphozyten ist, dass das Antigen von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) gemeinsam mit einem MHC-Molekül dargeboten wird. B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen gehören zu den APC (Kreutzig, 2002). MHC-Moleküle (major histocompatibility complex) befinden sich auf der Zelloberfläche und sind wichtig für die Erkennung körpereigener und -fremder Strukturen (Hildebrandt, 1998). MHC-I befindet sich auf allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten und besitzt eine Binderegion für CD8+ T-Lymphozyten. MHC-II befindet sich auf APC und besitzt eine Binderegion für CD4+ T-Lymphozyten. T-Lymphozyten besitzen T-Zellrezeptoren (TCR), welche mit MHC-Molekülen assoziierte Antigene spezifisch erkennen können (Male, 2004).

Die angeborene Immunität generiert die erste Immunantwort. Eine Infektionskrankheit entsteht dann, wenn diese Barriere von Erregern umgangen wird und es zu einer Erregervermehrung im menschlichen Organismus kommt. Infektionen können lokal begrenzt verlaufen oder sich im ganzen Organismus ausbreiten. Bei einer zustande gekommenen Infektion wird durch Bildung von Zytokinen zum einen die Aktivität der angeborenen Immunität reguliert, zum anderen wird die adaptive Immunantwort in Gang gesetzt. Das Immunsystem ist gekennzeichnet durch komplexe Interaktionen zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem. Zelluläre und humorale Komponenten der beiden Systeme spielen ineinander.

## 1.5.2 Antikörper

Antikörper (Immunglobuline = Ig) sind eine heterogene Gruppe von Glykoproteinen mit gemeinsamer Grundstruktur. Nach Kontakt des Organismus mit einem Antigen werden sie von differenzierten B-Lymphozyten, den Plasmazellen, gebildet. Sie befinden sich in Serum, Gewebeflüssigkeiten und Körpersekreten und sind wichtig für die humorale Immunität. Ferner kommen sie als Antigenrezeptoren auf der Zellmembran von B-Lymphozyten vor. Sie können Antigene spezifisch binden (Hildebrandt, 1998). Es gibt fünf Immunglobulinklassen (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD). IgM kommt als Pentamer im Serum oder auch als monomerer Antigenrezeptor auf der Zellmembran ruhender B-Lymphozyten vor. Seine Hauptfunktion besteht in der primären Immunantwort. IgM ist die einzige Immunglobulinklasse, die der Fetus bilden kann. IgG ist ein Monomer und zuständig für die sekundäre Immunantwort. Es ist plazentagängig und kann somit einen postnatalen Infektionsschutz für die ersten Lebensmonate bieten. IgA kommt im Serum vor allem als Monomer, ansonsten als Dimer und Polymer, vor. Seine Aufgabe ist die immunologische Abwehr an Schleimhautoberflächen. IgA ist in Muttermilch enthalten und gewährleistet dadurch einen intestinalen Infektionsschutz beim Säugling. Das monomere IgE ist verantwortlich für Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp und spielt auch eine Rolle bei der Abwehr von Parasiten. Das IgD wirkt bei der antigeninduzierten Differenzierung von B-Lymphozyten mit (Hildebrandt, 1998; Kreutzig, 2002).

## 1.5.3 Antigen-Antikörper-Reaktion

Pathogene gelangen auf unterschiedlichen Wegen in den Organismus (Blut, Haut, Genital-, Gastrointestinaltrakt, Atemwege). Als fremd erkannte Antigene werden abgefangen und phagozytiert. Außerdem können sie mit Lymphozyten zusammentreffen, die sich durch den Organismus bewegen. In den sekundären lymphatischen Organen können Antigene auf sehr engem Raum mit den Zellen des Immunsystems interagieren. Die Interaktion zwischen Abwehrzelle und Antigen lässt sich in drei Phasen gliedern. In der ersten Phase erkennt ein T-Lymphozyt das an ein MHC-Molekül assoziierte Antigen. Dies führt zu weiteren Interaktionen zwischen T- und B-Lymphozyten, was die Differenzierungsphase zur Folge hat. B-Lymphozyten entwickeln sich zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und Gedächtniszellen. T-Lymphozyten differenzieren sich zu zytotoxischen Zellen, regulatorischen Zellen und T-Helferzellen, welche in TH1- und TH2-Zellen unterteilt werden können. In der dritten

Phase kommt es zu einer Reaktion zwischen Antigen und Antikörper und der Bildung von so genannten Immunkomplexen. In Abhängigkeit von der Art des Antigens resultiert diese in Agglutination (Verklumpung korpuskulärer Antigene), Präzipitation (Verklumpung und anschließende Ausfällung löslicher Antigene) oder Neutralisierung (Ausschaltung toxischer Substanzen) (Kreutzig, 2002).

#### **1.5.4 Primäre und sekundäre Antikörperantwort**

Eine Antikörperantwort des Immunsystems, die dem Kontakt mit einem Antigen folgt, kann in vier Phasen eingeteilt werden. Der Verzögerungsphase folgt der logarithmische Anstieg der Antikörpertiter, anschließend ein Plateau, gefolgt von der Antikörpertitersenkung. Zu einem Abfall des Antikörpertiters kommt es aufgrund der Eliminierung der gebildeten Immunkomplexe.

Die Qualität der Antikörperantwort ist abhängig von der Anzahl der Kontakte mit dem jeweiligen Antigen. Die primäre Antikörperantwort beim ersten Antigenkontakt hat eine längere Verzögerungsphase, erreicht ein niedrigeres Plateau und lässt schneller nach als bei der sekundären Antwort beim sekundären Zusammentreffen mit dem Antigen. IgM ist die Hauptkomponente der primären Antwort und wird noch vor IgG gebildet, wohingegen IgG die Hauptklasse der sekundären Antwort darstellt. Eine erhöhte Serumkonzentration von IgM ist somit hinweisend für eine Erstinfektion, kann aber auch Zeichen einer Reaktivierung sein. Eine erhöhte Serumkonzentration von IgG zeigt einen bereits durchgemachten Infekt an, kann aber auch für eine Reaktivierung des Erregers typisch sein (Male, 2004).

#### **1.5.5 Autoimmunerkrankungen**

Bei Autoimmunerkrankungen reagiert das Immunsystem gegen körpereigene Gewebe (Male, 2004). Das Zustandekommen von autoimmunem Geschehen ist ein multifaktorieller und komplexer Prozess, welchem die Interaktion von genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren zugrunde liegen. An Umweltfaktoren spielen vor allem Infektionen eine Rolle bei der Initiierung autoimmuner Prozesse (Christen and von Herrath, 2005). Infektionen führen zu entzündlichen Prozessen und können bei prädisponierten Individuen zu „molekularem Mimikry“ führen. Dieses Modell basiert auf antigenen Ähnlichkeiten von Erregern und körpereigenem Gewebe, wodurch Antikörper mit dem eigenen Gewebe reagieren und dieses schädigen können. Autoimmunerkrankungen können systemisch oder organspezifisch sein und können

das ZNS betreffen. Unter normalen Umständen können zirkulierende Antikörper die das Gehirn schützende Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten. Antikörper können das ZNS durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke oder durch de novo Bildung im Nervensystem erreichen. Die Blut-Hirn-Schranke kann durch Infektion, Entzündung, oxidativen Stress und Neoplasien gestört werden. Autoimmunerkrankungen sind durch im Folgenden aufgeführte Kriterien charakterisiert (Margutti et al., 2006).

**Tabelle 4 Charakteristika autoimmuner Pathologie.**

Positive Familienanamnese für Autoimmunität
HLA-Assoziation
Vorhandensein von Antikörpern gegen bestimmte Zelloberflächenantigene
Klinisches Ansprechen auf spezifische immunmodulatorische Therapie
Übertragung der Erkrankung auf Versuchstiere durch passiven Transfer von Immunglobulinen

## 1.6 Erreger

### 1.6.1 Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) wurde erstmals 1908 von Nicolle und Manceaux umfassend beschrieben. Isoliert wurde der Erreger aus „gondis“, einem nordafrikanischen Nagetier (Tenter et al., 2000). *T. gondii* ist ein obligat intrazellulärer Parasit (Buzoni-Gatel and Werts, 2006). Bis zu 1/3 der Weltbevölkerung ist dem Parasit exponiert. Schätzungen bezüglich der Seroprävalenz variieren stark (Tenter et al., 2000). Die Inzidenz pränataler Infektionen liegt weltweit zwischen 0,1 bis 2‰ (Herold, 2005).

Die Primärinfektion mit *T. gondii* verläuft bei Immunkompetenten meist asymptomatisch. Gelegentlich kommt es zu einer Lymphadenopathie, schwere Symptome sind sehr selten. Die Inkubationszeit beträgt Tage bis Wochen. Die Primärinfektion bei Immungeschwächten präsentiert sich häufig in Form einer pulmonalen Erkrankung oder diffusen Enzephalitis. Auch eine Reaktivierung des Erregers kann zu Enzephalitis und disseminierter Toxoplasmose führen (Tenter et

al., 2000). Toxoplasmose verursacht die meisten ZNS Infektionen bei Patienten mit AIDS. Zu einer konnatalen Toxoplasmose kommt es bei Erstinfektion während der Schwangerschaft. Das fetale Infektionsrisiko nimmt mit voranschreitender Gestation zu. Die Schäden des Neugeborenen sind umso schwerer je früher in der Schwangerschaft die fetale Infektion erfolgt. So kommt es bei fetaler Infektion im ersten Trimenon meist zu Abort oder einem schweren Krankheitsverlauf mit Leber-, Milz-, Herz-, ZNS- und Lungenbeteiligung. Hydrozephalus, Chorioretinitis und intrazerebrale Verkalkungen sind typisch bei ZNS Beteiligung (Herold, 2005). Eine Infektion gegen Ende der Schwangerschaft ist häufig subklinisch. Die Mehrzahl dieser Kinder entwickelt jedoch Spätschäden, die Augen, Ohren und das ZNS betreffen (Tenter et al., 2000). Eine Indikation zur antibiotischen Therapie besteht bei Immunschwäche, Erstinfektion während der Schwangerschaft und kongenitaler Toxoplasmose.

Endwirt des *T. gondii* sind Katzen. Zwischenwirt sind Maus, Schaf, Schwein, Rind und Mensch (Herold, 2005). Infektiöse Stadien des Erregers sind Tachyzoiten, Bradyzoiten und Sporozysten (Tenter et al., 2000). Die Infektion kann auf drei Wegen erfolgen. Die horizontale Infektion erfolgt über die orale Aufnahme von Gewebezysten oder Oozysten. Gewebezysten beinhalten Bradyzoiten und sind in nicht garem Fleisch und Eingeweiden enthalten. Oozysten beinhalten Sporozysten und sind in Katzenkot enthalten. Die Aufnahme erfolgt über mit Katzenkot kontaminierte Nahrungsmittel oder kontaminiertes Wasser. Die vertikale Infektion ist Folge einer transplazentären Übertragung von Tachyzoiten (Carruthers and Suzuki, 2007). Im Zwischenwirt findet nur eine asexuelle Entwicklung statt. Nur im Dünndarm des Endwirts kann die sexuelle Phase des Lebenszyklus initiiert werden (Tenter et al., 2000).

*T. gondii* gelangt über den Gastrointestinaltrakt oder die Plazenta in den Wirt. Während der akuten Phase der Infektion proliferieren Tachyzoiten in verschiedenen Organen (Carruthers and Suzuki, 2007). Nach parazellulärer Transmigration kann der Erreger in zirkulierende Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen eindringen und mit ihrer Hilfe in das Gehirn gelangen. Durch eine T-Zell-vermittelte Immunantwort kommt es nach Wochen bis Monaten zu einem Verschwinden der Tachyzoiten und Bildung von Gewebezysten. Diese befinden sich hauptsächlich im Gehirn und in Muskeln. Diese chronische bzw. latente Phase der Toxoplasmose besteht lebenslang (Flegr et al., 2003; Buzoni-Gatel and Werts, 2006). Eine

Reaktivierung kann durch die Ruptur von Gewebezysten hervorgerufen werden. Dies resultiert in erneuter Proliferation von Tachyzoiten. Eine Reaktivierung ist wahrscheinlicher bei Immungeschwächten (Carruthers and Suzuki, 2007).

Eine Übersicht der Bewertung von Antikörperkonzentrationen gegen *T. gondii* im Blut gibt folgende Tabelle wider (Herold, 2005).

**Tabelle 5 Bewertung der Antikörperkonzentrationen bei Infektion mit *T. gondii*.**

<b>IgG</b>	niedrig	hoch	hoch	niedrig
<b>IgM</b>	negativ/niedrig	niedrig	hoch	hoch
<b>Bewertung</b>	latente Infektion	abklingende Infektion	aktive Infektion	akute Infektion

*T. gondii* hat eine hohe ZNS-Affinität (Tenter et al., 2000). Toxoplasmose bei AIDS Patienten löst häufig psychiatrische Symptome, wie Wahn, akustische Halluzinationen und Denkstörungen, aus (Jones-Brando et al., 2003). Auch bei sonst Gesunden hat der Erreger möglicherweise die Eigenschaft menschliches Verhalten abzuwandeln (Flegr, 2007; Novotna et al., 2005). Der Parasit kann in die Immunantwort eingreifen, die Zytokinproduktion (Buzoni-Gatel and Werts, 2006) und das Neurotransmittersystem beeinflussen (Stibbs, 1985). Möglicherweise spielt *T. gondii* eine Rolle bei der Entstehung der Schizophrenie bei zumindest einer Untergruppe von Patienten (Torrey and Yolken, 2007).

## 1.6.2 Herpesviren

Viren der Herpesfamilie teilen die Eigenschaften neurotrop zu sein und latente Infektionen hervorrufen zu können. Die Bezeichnung Herpes leitet sich vom griechischen „herpein“ ab. Dies bedeutet „kriechen“ und spiegelt die Eigenschaft wider, eine lebenslange latente Infektion im Wirt verursachen zu können. Der Infektionsvorgang hat immer das gleiche Schema: nach einer Primärinfektion persistiert das Virus in verschiedenen Zellen des Körpers und kann in Zeiten relativer Immunsuppression des Wirtes reaktiviert werden (Baskin and Hedlund, 2007). Im Folgenden werden die vier Herpesviren Zytomegalievirus (CMV), Herpes simplex Virus 1 und 2 (HSV1/2), Epstein-Barr Virus (EBV) und Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) beschrieben.

### 1.6.2.1 CMV/Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus (CMV) erhielt seinen Namen von Thomas Weller, einem Pädiater, Parasitologen und Virologen. Riesenzellen und Einschlusskörperchen sind histopathologisch typisch für die Infektion. Das Virus wurde erstmals Mitte der 1950er Jahre isoliert (Ho, 2008). CMV ist ein  $\beta$ -Herpes-Virus. In der dritten Welt sind fast 100% der Bevölkerung mit CMV infiziert, in entwickelten Ländern circa 60% (Yolken and Torrey, 2008).

Die konnatale CMV Infektion ist die häufigste angeborene Virusinfektion weltweit und tritt bei einer von 100 Geburten auf (Baskin and Hedlund, 2007). Hierbei kommt es in 10% zu einer schweren konnatalen CMV-Erkrankung, die bevorzugt das ZNS, die Leber, Augen und Blutzellen befällt. Bei 10% der asymptomatischen Kinder kommt es zu Spätschäden, meistens in Form von Hörstörungen. Bei einer postnatalen Infektion manifestiert sich die Erkrankung vorzugsweise bei Abwehrgeschwächten (Herold, 2005). Die Erkrankung verläuft bei immunkompetenten Patienten mit Grippe- und Mononukleose-ähnlichen Symptomen (siehe 1.6.2.3), meist jedoch asymptomatisch. Unter Immunsuppression imponieren schwere Verläufe mit hohem Fieber, Blutbildveränderungen, Lungen-, Magen-Darm-, Leber-, Augen- und ZNS-Beteiligung (Braun and Dormann, 2006). Bei Immunkompetenten können unter anderem eine Meningoenzephalitis, bei Immunsupprimierten zusätzlich eine Ventrikuloenzephalitis oder eine zerebrale Massenläsion als ZNS-Manifestation auftreten (Baskin and Hedlund, 2007). Eine zerebrale CMV Infektion tritt am häufigsten bei Patienten mit multipler extrazerebraler Organinfektion auf (Kleinschmidt-DeMasters and Gilden, 2001). Die Übertragung des CMV erfolgt bei konnataler Form diaplazentär, postnatal über Schmier- und Tröpfcheninfektion, außerdem bei Bluttransfusionen und Organtransplantationen. Die Therapie erfolgt bei Immunkompetenten symptomatisch, bei Immunsupprimierten unter anderem mit den Virostatika Ganciclovir oder Foscarnet.

Eine Übersicht des serologischen Antikörpernachweises gibt Tabelle 6 wider. Bei ausgeprägter Immunschwäche kann ein Antikörperanstieg ausbleiben (Herold, 2005).

**Tabelle 6 Antikörperantwort bei CMV Primärinfektion, persistierender Infektion und Reaktivierung.**

<b>Primärinfektion</b>	<b>Persistierende Infektion</b>	<b>Reaktivierung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- initial Nachweis von Anti-CMV IgM</li> <li>- Serokonversion (Neuerscheinen und Anstieg von IgG gegen CMV, Abfall von IgM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-CMV IgG-Nachweis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Titeranstieg des Anti-CMV IgG</li> <li>- evtl. Anti-CMV IgM-Nachweis</li> </ul>

CMV besitzt einen Tropismus für Zellen des Nervensystems, dies gilt sowohl für neuronale als auch für gliale Zellen (Cinque et al., 1997). Es wurde über mögliche Persönlichkeitsveränderungen gesunder, aber CMV-positiver, Individuen berichtet (Novotna et al., 2005). Es gibt Hinweise, dass in zumindest einer Untergruppe von schizophrenen Patienten CMV an der Pathogenese beteiligt sein könnte (Leweke et al., 2004; Dickerson et al., 2006a; Yolken and Torrey, 2008).

### **1.6.2.2 HSV1/2/Herpes simplex Virus 1/2**

Das Herpes simplex Virus (HSV) ist ein  $\alpha$ -Herpes-Virus und kann in HSV Typ 1 und Typ 2 unterschieden werden (Hahn et al., 2001). Die Durchseuchung mit HSV1 beginnt im Kindesalter, im Erwachsenenalter sind >95% der Bevölkerung infiziert. Die Durchseuchung mit HSV2 beginnt mit der Pubertät, im Erwachsenenalter sind 10-30% der Bevölkerung infiziert (Herold, 2005).

Eine Primärinfektion mit HSV verläuft in >90% asymptomatisch und bleibt das ganze Leben über als latente Infektion bestehen (Hahn et al., 2001). Die Primärinfektion mit HSV1 kann in einer Gingivostomatitis herpetica mit Fieber und schmerzhaften ulzerierenden Bläschen im Mund- und Rachenraum resultieren. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis zwölf Tage. Eine Reaktivierung in Form eines Herpes labialis mit perioraler Bläschenbildung erfolgt in 1/3 der Fälle. Die Übertragung erfolgt oral durch Schmierinfektion. Die Primärinfektion mit HSV2 kann einen Herpes genitalis bei Jugendlichen und Erwachsenen hervorrufen. Bei Frauen bestehen die Symptome in einer Vulvovaginitis herpetica mit Brennen oder Schmerzen, bei Männern in einem Herpes progenitalis mit Bläschenbildung an der Glans penis oder anal. Die Übertragung erfolgt sexuell. Eine Reaktivierung des HSV2 resultiert in perigenitaler oder perianaler Bläschenbildung und Ulzerationen. Rezidive des HSV2 sind häufiger

als bei HSV1 (Herold, 2005). Eine kongenitale HSV Infektion erfolgt transplazentär und wird hauptsächlich durch HSV2 verursacht. Symptome sind Hautläsionen, Chorioretinitis und neurologische Störungen, die innerhalb der ersten Lebensstage auftreten. Neonataler Herpes wird durch den Kontakt mit infizierten Läsionen oder Sekreten während der Geburt ausgelöst. Symptome treten zwei bis vier Wochen nach Geburt auf und betreffen vorrangig Haut, Augen und Mundhöhle. Eine ZNS Beteiligung bei neonataler Infektion besteht in 30% der Fälle (Baskin and Hedlund, 2007). Eine ZNS Infektion manifestiert sich hauptsächlich in Form von Meningitis und Encephalitis (Klapper and Cleator, 1997). Herpesencephalitis ist die häufigste Virusencephalitis und hat eine hohe Mortalität (Herold, 2005). Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist eine nekrotisierende hämorrhagische Encephalitis des Frontal- und Temporallappens typisch. Eine neonatale Encephalitis unterscheidet sich darin, dass sie eher diffus und bilateral auftritt (Kleinschmidt-DeMasters and Gilden, 2001). Die Therapie einer HSV Infektion erfolgt bei schweren Verläufen systemisch mit Aciclovir, bei lokalen Verläufen mit Aciclovirsalbe (Herold, 2005).

Während der Primärinfektion gewinnt das Virus Zugang zu den sensorischen Nervenendigungen des zuständigen Dermatoms und gelangt über Transport entlang des Axons zum Nervenzellkörper (Daheshia et al., 1998). Es verbleibt im latenten Stadium im sensorischen Ganglion (Halford et al., 1997). Eine Reaktivierung wird getriggert durch hohe Temperaturen, UV-Licht, elektrische Stimulation und Immunschwäche. Hierbei kann es zu einer asymptomatischen oder symptomatischen Virusausscheidung in Form von Herpes labialis oder genitalis kommen (Daheshia et al., 1998). Die Antikörperproduktion entspricht dem gleichen Schema wie bei CMV (siehe 1.6.2.1).

Es gibt Hinweise, dass HSV eine Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten bei psychiatrischen Erkrankungen verursachen kann (Dickerson et al., 2003a; Dickerson et al., 2006b). In vitro Studien mit Antipsychotika zeigen Inhibition von HSV (Jones-Brando et al., 2003). Das Virus spielt möglicherweise eine Rolle in der Ätiologie sowohl der Schizophrenie (Yolken, 2004) als auch des Tourette Syndroms (Budman et al., 1997) in zumindest einer Untergruppe von Patienten.

### **1.6.2.3 EBV/Epstein-Barr Virus**

Das Epstein-Barr Virus (EBV) wurde 1964 von Anthony Epstein, Yvonne Barr und Bert Achong bei der Isolierung aus einer Tumorzelle des Burkitt-Lymphoms entdeckt (Kutok and Wang, 2006). EBV ist ein  $\gamma$ -Herpes-Virus (Hahn et al., 2001). In

Westeuropa sind >95% der Menschen bis zum 30. Lebensjahr infiziert (Herold, 2005).

Eine Primärinfektion mit EBV bei Kindern verläuft asymptomatisch. Bei Teenagern und jungen Erwachsenen hingegen resultiert sie in 50% der Fälle in infektiöser Mononukleose (Klein et al., 2007). Dies ist ein Symptomkomplex aus Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Tonsillopharyngitis. Eine neurologische Beteiligung besteht in 5% der Fälle. Diese kann sich als Enzephalitis, Encephalomyelitis, Neuritis nervi optici oder Cerebellitis äußern. Die Beteiligung des ZNS wird eher immunologischen Mechanismen als direkter Viruseinwirkung zugeschrieben (Baskin and Hedlund, 2007). Die Inkubationszeit beträgt vier bis zehn Wochen. Die Therapie erfolgt symptomatisch (Herold, 2005).

Die Übertragung des Erregers erfolgt oral über Speichelkontakt. Infiziert werden nasopharyngeale Epithelien und zirkulierende B-Lymphozyten (Baskin and Hedlund, 2007). Zugang in die Zellen erhält das Virus über den Oberflächenrezeptor CD21. Der Primärinfektion folgt bei immunkompetenten Individuen eine EBV spezifische T-Zellimmunität, welche die Anzahl infizierter B-Zellen reduziert. Eine geringe Restpopulation überlebender infizierter B-Lymphozyten kann jedoch eine lebenslange Viruspersistenz, und somit eine latente Infektion, verursachen (Kutok and Wang, 2006). Gelegentlich kann das Virus in Gegenwart eines mukösen Epithels reaktiviert werden und in infektiösem Speichel resultieren. Hierbei werden die infizierten Zellen zerstört (Baskin and Hedlund, 2007).

Eine Übersicht der Antikörperantwort bei EBV Infektion gibt Tabelle 7 (Herold, 2005).

**Tabelle 7 Antikörperantwort bei frischer und bereits zurückliegender EBV Infektion.**

<b>Frische EBV Infektion</b>	<b>Frühere EBV Infektion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-VCA (<u>v</u>irales <u>C</u>apsid-<u>A</u>ntigen) IgG und IgM</li> <li>- Anti-EA-D (<u>e</u>arly <u>a</u>ntigen <u>d</u>iffuse) in 80% d.F.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-VCA IgG</li> <li>- Anti-EBNA (<u>E</u>BV <u>n</u>ukleäres <u>A</u>ntigen) IgG</li> </ul>

EBV ist mit vielen Erkrankungen sowohl bei immunkompetenten als auch immunsupprimierten Individuen assoziiert. Die wichtigsten zu nennenden Erkrankungen sind in folgender Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 8 EBV-assoziierte Erkrankungen bei immunkompetenten und immunsupprimierten Individuen.**

<b>Immunkompetente Patienten</b>	<b>Immunsupprimierte Patienten</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt Lymphom</li> <li>• Hodgkin Lymphom</li> <li>• Nasopharynxkarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Transplantat lymphoproliferatives Syndrom</li> <li>• AIDS-bezogene Lymphome</li> <li>• Leiomyosarkom</li> <li>• Orale Haarleukoplakie</li> </ul>

ZNS Manifestationen einer EBV Infektion können der Schizophrenie ähnliche Symptome hervorrufen (Cinbis and Aysun, 1992;Baskin and Hedlund, 2007). Es gibt Hinweise, dass eine EBV Infektion in zumindest einer Untergruppe von schizophrenen Patienten eine Rolle für die Pathogenese spielen könnte (Gotlieb-Stematsky et al., 1981;Delisi et al., 1986).

#### **1.6.2.4 HHV6/Humanes Herpesvirus 6**

Das Virus wurde erstmals 1986 von der Arbeitsgruppe von Gallo aus dem Blut von Patienten mit AIDS assoziiertem Lymphom isoliert. Es ist ein  $\beta$ -Herpes-Virus und wird in die Subtypen HHV6A und HHV6B eingeteilt (Hahn et al., 2001). Es herrscht eine hohe Durchseuchungsrate von >85% in der Allgemeinbevölkerung. Die meisten Menschen werden bis zum zweiten Lebensjahr infiziert (Levy, 1997). Es besteht eine kongenitale Infektionsrate von 1% (Pass, 2004).

HHV6 ist der Erreger des Drei-Tage-Fiebers bei Kindern, auch Exanthema subitum oder Roseola infantum genannt. Das Exanthem tritt gegen Ende der Fieberphase auf. Es sind auch asymptomatische Verläufe bekannt (Hahn et al., 2001). Eine konnatale HHV6 Infektion verläuft selten symptomatisch (Pass, 2004). Bei Erwachsenen kann eine HHV6 Infektion eine mononukleoseähnliche Symptomatik (siehe 1.6.2.3) hervorrufen. Komplikationen sind selten, weshalb sich die Behandlung auf symptomatische Maßnahmen beschränkt (Levy, 1997). Die Inkubationszeit beträgt eine bis zwei Wochen (Hahn et al., 2001). HHV6 wird auch in Zusammenhang gebracht mit Pneumonie, Knochenmarksschäden und einigen malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems (Levy, 1997). Eine Primärinfektion mit HHV6 kann Fieberkrämpfe bei Kindern auslösen. Auch wiederkehrende Fieberkrämpfe sind wahrscheinlich einer Reaktivierung des Virus

zuzuschreiben (Kleinschmidt-DeMasters and Gilden, 2001). Weitere das ZNS betreffende Erkrankungen, die mit HHV6 in Verbindung gebracht werden, sind chronische Epilepsie, Encephalitis, chronisches Erschöpfungssyndrom und multiple Sklerose. Bei immunkompetenten Individuen ist eine Beteiligung des ZNS bei einer HHV6 Infektion sehr selten, bei Immunsupprimierten hingegen häufiger. Zur Behandlung bei akuten HHV6 Infektionen des ZNS wird das Virostatikum Ganciclovir intravenös verabreicht (Crawford et al., 2007).

Die Antikörperproduktion entspricht dem gleichen Schema wie bei CMV (siehe 1.6.2.1). Die Übertragung des Virus erfolgt über Speichel. In der akuten Phase lässt sich das Virus aus peripheren Blutzellen, Speichel und Sekret des Genitaltrakts nachweisen (Pass, 2004). Nach der Primärinfektion persistiert das Virus im Lymphsystem, in den Speicheldrüsen und im ZNS (Hahn et al., 2001). Das Virus hat die Eigenschaft in die Immunantwort einzugreifen. So kann es die Immunantwort supprimieren, andere Herpesviren aktivieren, den CD4 Rezeptor auf bestimmten Zellen induzieren (Levy, 1997) und in die Zytokinsynthese eingreifen (Crawford et al., 2007). Die Eigenschaften des HHV6 latente Infektionen zu verursachen, im ZNS zu persistieren und in die Immunantwort eingreifen zu können, legen eine Rolle des Erregers bei psychiatrischen Erkrankungen nahe.

### **1.6.3 Masern**

Das Masernvirus gehört zur Gattung Morbillivirus der Familie Paramyxoviren und besitzt eine negativ-Einstrang-RNS (Hahn et al., 2001). Das Virus verfügt über einen Tropismus für Zellen des Immunsystems und kann eine passagere Immunsuppression induzieren (Schneider-Schaulies and Schneider-Schaulies, 2008). Die Isolierung des Virus erfolgte erstmals 1954 und bereitete den Weg zur Entwicklung von Schutzimpfungen. Seit der Einführung der Masernimpfung nehmen weltweit durch Masern verursachte Morbidität und Mortalität ab (Griffin et al., 2008). Das Masernvirus befällt dennoch jährlich annähernd 30 Millionen Menschen, mit einer Mortalität von 454000, größtenteils in Entwicklungsländern (Pomeroy et al., 2008). Die Bevölkerung ist bis zum 10. Lebensjahr fast vollständig durchseucht. Einziges Reservoir ist der Masern-kranken Mensch (Hahn et al., 2001).

Die Übertragung des Virus erfolgt durch Tröpfcheninfektion, auch über größere Distanzen. Die Inkubationszeit beträgt 10-14 Tage. Prodromi sind Enanthem an Gaumen, Stippchen an der Wangenschleimhaut (Koplik-Flecke), Rhinitis,

Konjunktivitis, Husten und Fieber und dauern drei bis fünf Tage (Hildebrandt, 1998). Durch Immunkomplexphänome treten unter erneutem Fieberanstieg großfleckige, konfluierende Exantheme auf, die später schuppen. Die Exantheme befinden sich anfangs hinter den Ohren und breiten sich dann kraniokaudal aus. Das Exanthemstadium dauert etwa drei Tage. Komplikationen beobachtet man in den Industrieländern in circa 15%. Sie sind meist Folge der passageren Immunsuppression. Beispiele sind Otitis media, Pneumonie, Laryngotracheitis, Masernencephalitis (akute postinfektiöse Masernencephalitis, Masern-Einschlusskörper-Encephalitis, subakute sklerosierende Panencephalitis) und sehr selten ein foudroyanter Verlauf mit Kreislaufversagen (Herold, 2005). Die Infektiosität beginnt ein bis zwei Tage vor Beginn des katarrhalischen Vorstadiums und endet circa vier Tage nach Exanthemausbruch. Nach Maserninfektion besteht lebenslange Immunität (Hildebrandt, 1998).

Das Virus dringt aerogen in den Respirationstrakt ein und vermehrt sich zunächst in dessen Epithelzellen. Die weitere Ausbreitung erfolgt per continuitatem in den Bronchialbaum und auf dem Lymph- und Blutweg in die Haut. Außerdem befällt das Virus Zellen des Immunsystems (Hahn et al., 2001). Über durch das Masernvirus bewirkte Immunmodulation kommt es zu Beeinträchtigung der T-Zellaktivität, Lymphozytopenie (B-Zellen, CD4+ und CD8+ T-Zellen, Monozyten und Neutrophile betreffend) und dem Umschalten von einer initialen TH1-gewichteten auf eine lang anhaltende TH2-gewichtete Immunantwort (Schneider-Schaulies and Dittmer, 2006). Dies könnte auf einen Zusammenhang mit der Schizophrenie deuten, da bei zumindest einer Untergruppe schizophrener Patienten eine TH2-prädominante Immunantwort vorzuherrschen scheint (Schwarz et al., 2001).

#### **1.6.4 Mycoplasma pneumoniae**

Mycoplasma (M.) pneumoniae ist ein fakultativ intrazelluläres Pathogen und wurde erstmals 1944 aus dem Speichel eines Patienten mit atypischer Pneumonie isoliert. Bis 1960 wurde M. pneumoniae aufgrund seiner geringen Größe für ein Virus gehalten. Sein Zellvolumen ist 5% kleiner verglichen mit dem typischer Bakterien (Atkinson et al., 2008). Es besitzt eines der kleinsten bekannten Genome, welches verglichen mit anderen bakteriellen Genomen <20% ausmacht (Lee, 2008). Da dieses Bakterium keine Zellwand besitzt, ist es pleomorph in seiner Form, unempfindlich gegenüber Betalaktamantibiotika und kann keiner Gramfärbung

unterzogen werden (Guleria et al., 2005). Annähernd 80% junger Erwachsener sind seropositiv. Die Seroprävalenz ist während *M. pneumoniae* Epidemien, welche alle 3 bis 7 Jahre auftreten, noch höher (Christie et al., 2007).

Die Übertragung von *M. pneumoniae* erfolgt bei engem Kontakt durch Tröpfcheninfektion. Der Erreger verursacht Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts (Atkinson et al., 2008). Die meisten Infektionen führen zu Pharyngitis und Tracheobronchitis. 10-15% solcher Fälle entwickeln sich zu einer atypischen Pneumonie (Yang et al., 2004). *M. pneumoniae* Infektionen beginnen in der frühen Kindheit und sind eines der häufigsten Ursachen von ambulant erworbenen Pneumonien. Die Inkubationsperiode beträgt zwischen 1-3 Wochen. Die meisten Symptome verschwinden nach 2-4 Wochen. Jüngere Kinder sind oft asymptomatisch oder haben einen milderen klinischen Verlauf, wohingegen ältere Kinder (>5 Jahre) und Erwachsene ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pneumonie besitzen. Dies legt nahe, dass die klinische Manifestation von der Reife des Immunsystems des Wirts abhängig sein könnte. Des Weiteren wird dem Erreger eine Rolle bei Asthmaexazerbationen zugeschrieben. Die Infektion kann sich auch in extrapulmonalen Symptomen manifestieren, welche zwei Tage bis einige Wochen nach Erkrankungsbeginn auftreten können (Lee, 2008). Hierbei kann es sich um neurologische, dermatologische, muskuloskeletale, hämatologische, gastrointestinale oder kardiale Störungen handeln. Bei 1-7% der wegen *M. pneumoniae* Infektionen hospitalisierten Patienten besteht eine ZNS Beteiligung. Hierbei müssen respiratorische Symptome den neurologischen Symptomen nicht obligat vorangegangen oder gleichzeitig vorhanden sein (Guleria et al., 2005). Eine ZNS Beteiligung bei *M. pneumoniae* Infektion kann sich als fokale (z.B. striatale Nekrose (Brandel et al., 1996; Larsen and Crisp, 1996; Zambrino et al., 2000)) oder diffuse Enzephalitis, Meningitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, Schlaganfall oder Guillain Barré Syndrom manifestieren. Vor allem bei Enzephalitisfällen können häufig Koinfektionen mit weiteren Erregern, besonders aus der Gruppe der Herpesviren, nachgewiesen werden (Tsiodras et al., 2005). Individuen mit *M. pneumoniae* Enzephalitis sind vorwiegend pädiatrische Patienten (Christie et al., 2007). In den meisten Fällen ist eine Infektion mit *M. pneumoniae* mild und selbstlimitierend. Eine Antibiotikatherapie mit Makroliden, Tetracyclinen oder Quinolonen ist mit einer rascheren Genesung verbunden. Für Kinder werden lediglich Makrolide empfohlen. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten besteht trotz antibiotischer Therapie ein

schwerer Krankheitsverlauf. Bei diesen Patienten zeigte eine additive Kortikosteroidtherapie eine rasche Besserung der Symptome. Die Kortikosteroidtherapie wirkt sich nicht nur auf respiratorische sondern auch auf extrapulmonäre Schäden, z. B. bei ZNS Beteiligung, positiv aus. Des Weiteren wurde bei einigen Patienten mit Enzephalopathien eine intravenöse Immunglobulintherapie eingesetzt (Lee, 2008). Auch die Plasmapherese gehört zu den neueren Therapieansätzen bei ZNS Beteiligung.

Bei der Primärinfektion mit *M. pneumoniae* kann IgM 7-10 Tage nach Erkrankung erfasst werden (Tsiodras et al., 2005). IgG ist ein Marker für eine bereits erfolgte Infektion.

*M. pneumoniae* kann nach der Primärinfektion für lange Zeit im respiratorischen Epithel verbleiben. Für die Entstehung von ZNS Manifestationen werden autoimmunmechanismen angenommen. Hierfür spricht die Wirksamkeit immunmodulatorischer Therapieansätze (s.o.). Weiterhin wurden zirkulierende Immunkomplexe (Socan et al., 2001) bei Patienten mit *M. pneumoniae* Infektion und ZNS-Beteiligung gefunden. Den Pathomechanismus für das Zustandekommen von ZNS Manifestationen könnte somit das Modell eines „molekularen Mimikry“ erklären (Tsiodras et al., 2005) (siehe auch 1.5.5). Autoantikörper gegen Myelin wurden bei einigen Patienten nach *M. pneumoniae* Infektion detektiert (Christie et al., 2007). Die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Therapie (s.o.) könnte in einer überschießenden Immunantwort des Wirts, z. B. auf der Basis von Zytokindysregulation, begründet sein (Lee, 2008). Der Erreger hat die Eigenschaft pro- und antiinflammatorische Zytokine induzieren zu können (Atkinson et al., 2008; Yang et al., 2004). *M. pneumoniae* Infektionen könnten eine Rolle in der Ätiologie des Tourette Syndroms zumindest bei einer Untergruppe von Patienten spielen (Müller et al., 2004; Müller et al., 2000a). Des Weiteren existieren Fallberichte, welche auf eine mögliche Rolle des Erregers für die Schizophrenie und Zwangserkrankungen deuten (Ercan et al., 2008; Gillberg, 1980; Arnold, 1987).

### **1.6.5 Chlamydien**

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die eukaryotische Zellen befallen. Sie verfügen über einen biphasischen Entwicklungszyklus. Das extrazelluläre Elementarkörperchen (EK) ist die infektiöse Form und ist metabolisch inaktiv. Die replikationsfähige intrazelluläre Form wird Initialkörperchen (IK) genannt und befindet

sich im so genannten Einschlusskörperchen. Das IK ist nicht infektiös. Durch Adhärenz/Adhäsion des EK wird der Kontakt zur zytoplasmatischen Membran der eukaryotischen Zelle hergestellt. Das EK wird durch Endozytose in die Zelle aufgenommen und befindet sich nun im Einschlusskörperchen, welches die Fusion mit Lysosomen verhindert. Im Einschlusskörperchen wird das EK in das IK transformiert. Die IK unterlaufen unter Verwendung der Energiespeicher der Wirtszelle eine Serie von Replikationen. Sie differenzieren sich schließlich wieder in EK, welche die Zelle verlassen (Cevenini et al., 2002).

Immunität gegen Chlamydien entwickelt sich nach einer Infektion und bietet nur für begrenzte Zeit Schutz, sodass es häufig zu Reinfektionen kommt (Kelly, 2003). Es werden drei humanpathogene Spezies *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) und *Chlamydophila psittacii* voneinander abgegrenzt, wobei nur die ersten beiden rein humanpathogen sind (Kuo et al., 1995). Im Folgenden werden *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* näher besprochen.

#### **1.6.5.1 Chlamydia trachomatis**

*C. trachomatis* wurde 1957 identifiziert und kultiviert (Haller-Schober and El-Shabrawi, 2002). *C. trachomatis* besitzt einen Tropismus für genitale und konjunktivale Epithelzellen (Cevenini et al., 2002), wurde aber auch bereits in Monozyten detektiert (Kelly, 2003). Die genitale Chlamydieninfektion ist die weltweit häufigste bakterielle Geschlechtskrankung (Darville, 2005). Angaben über die Prävalenz einer *C. trachomatis* Infektion in europäischen Ländern reichen bei Frauen von 4,1 bis 25% und bei Männern von 1,2 bis 12% (Kucinskiene et al., 2006). Diese sind stark altersabhängig. Für Frauen wird die höchste Prävalenz in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen, für Männer in der Altergruppe der 20- bis 24-Jährigen, beschrieben. Dabei nimmt die Prävalenz bei Frauen nach dem 25. und bei Männern nach dem 30. Lebensjahr rapide ab (Wagenlehner et al., 2006). Die Inzidenz beträgt bei Erwachsenen unter 25 Jahren etwa 10% (Baguley and Greenhouse, 2003).

Die *C. trachomatis* Serotypen A-C infizieren vor allem die Konjunktiva. Die Serotypen D-K werden primär vom Urogenitaltrakt isoliert und sind mit Geschlechtskrankheiten assoziiert, verursachen aber auch Konjunktivitis und Pneumonie bei Neugeborenen infizierter Mütter. Die Serotypen L1-L3 verursachen Lymphogranuloma venereum. Hierbei handelt es sich um eine Geschlechtskrankheit, die in entwickelten Teilen der Welt nur selten vorkommt.

Den Urogenitaltrakt betreffende Infektionen können sich unter anderem als Urethritis, Cervicitis bei Frauen und Epididimitis bei Männern äußern (Cevenini et al., 2002). Eine aufsteigende Infektion kann bei Frauen zu einer Entzündung des Uterus, der Tuben und/oder der Ovarien (PID = pelvic inflammatory disease) führen, welche Grund für eine ektopische Schwangerschaft oder Infertilität sein kann. Risikofaktoren für eine Infektion sind junges Alter (unter 25 Jahre) und häufig wechselnde Sexualpartner (Norman, 2002). Des Weiteren kann eine Infektion vor allem bei genetisch prädisponierten Individuen (HLA-B27-Positive) zum Reiter Syndrom führen. Die meisten urogenitalen Infektionen sind jedoch asymptomatisch (Baguley and Greenhouse, 2003). Das Trachom ist eine schwere, chronisch verlaufende Keratokonjunktivitis, die häufig zu Erblindung führt. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion (Hahn et al., 2001). Konjunktivitis ist auch häufig eine sekundäre Infektion, welche durch Autoinokulation des Pathogens vom Urogenitaltrakt in das Auge erfolgt (Haller-Schober and El-Shabrawi, 2002). Neugeborene infizierter Mütter können eine Konjunktivitis oder eine Pneumonie in den ersten Lebensmonaten entwickeln (Darville, 2005). Die Transmissionsrate liegt bei 40-60% (Norman, 2002). Die orale antibiotische Therapie mit Azithromycin oder Doxycyclin wird sowohl bei urogenitaler als auch okulärer Infektion angewandt (Haller-Schober and El-Shabrawi, 2002). Eine spontane Remission ohne Therapie ist möglich (Norman, 2002). Eine Übersicht über die Antikörperantwort gibt Tabelle 9 (Haller-Schober and El-Shabrawi, 2002).

**Tabelle 9 Antikörperantwort bei C. trachomatis Primärinfektion, persistierender Infektion und Reinfektion.**

	<b>Auftreten bei Erstinfektion</b>	<b>Persistenz nach Erstinfektion</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>IgG</b>	2 Wochen nach Infektion	Einige Jahre	Marker für erfolgte Infektion oder inaktiven Status
<b>IgM</b>	5-7 Tage nach Infektion	Bis zu 3 Monate	Marker vor allem für Erstinfektion
<b>IgA</b>	10-14 Tage nach Infektion	HWZ 5-6 Tage	Marker für Persistenz oder Reinfektion

*C. trachomatis* kann die Immunantwort modulieren. Es kann in die Wirtszelle eindringen ohne eine große proinflammatorische Immunantwort auszulösen bis der Entwicklungszyklus beendet ist. Obwohl das Immunsystem den eigenen Organismus schützt und gegen das Pathogen vorgeht, wird angenommen, dass dennoch einige Komponenten der Immunantwort zu Gewebeschäden führen. Dies ist besonders nach wiederholten Infektionen der Fall. Eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verspäteten Typ könnte die Ursache hierfür sein (Kelly, 2003).

#### **1.6.5.2 *Chlamydophila pneumoniae***

*C. pneumoniae* wurde erstmals 1965 aus menschlicher Konjunktiva isoliert und erst 1983 als respiratorisches Pathogen erkannt (Kuo et al., 1995). Die Seroprävalenz erreicht 50% im Alter von 20 und steigt stetig bis 70-80% bei älteren Menschen an. Dies legt eine hohe Reinfektionsrate nahe.

Die Klinik von *C. pneumoniae* Infektionen ist der von *M. pneumoniae* Infektionen ähnlich (Cunha, 2006). *C. pneumoniae* verursacht akut respiratorische Erkrankungen und ist verantwortlich für 5-10% von Fällen für ambulant erworbene Pneumonie (CAP = community acquired pneumonia), Bronchitis und Sinusitis. Die Übertragung erfolgt über respiratorisches Sekret. Die Inkubationsperiode beträgt einige Wochen. Es wird auch assoziiert mit Otitis media, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Asthmaexazerbation. Es gibt Berichte, die das Pathogen mit Atherosklerose in Verbindung bringen (Campbell and Kuo, 2002). Das ZNS betreffend gibt es Berichte über *C. pneumoniae* in Zusammenhang mit lumbosakraler Meningoradikulitis und Guillain Barré Syndrom. Als antibiotische Therapie sind Erythromycin, Doxycyclin und Tetracyclin wirksam.

Eine Infektion mit *C. pneumoniae* induziert eine Antikörperantwort in Form von IgG, IgA und IgM im Serum (Kuo et al., 1995). Die Immunantwort erfolgt, verglichen mit derjenigen auf *C. trachomatis*, viel langsamer. Eine Übersicht über das Auftreten von IgG und IgM bei *C. pneumoniae* Infektion gibt Tabelle 10 (Haller-Schober and El-Shabrawi, 2002). Die Persistenz von *C. pneumoniae* IgA im Serum kann hierbei auf eine chronische Infektion hinweisen (Frikha-Gargouri et al., 2008). Reinfektionen sind insbesondere durch einen Titeranstieg von IgG und IgA gekennzeichnet.

**Tabelle 10 Antikörperantwort bei C. pneumoniae Primärinfektion, persistierender Infektion und Reinfektion.**

	<b>Auftreten bei Erstinfektion</b>	<b>Persistenz nach Erstinfektion</b>	<b>Auftreten bei Reinfektion</b>
<b>IgG</b>	6-8 Wochen nach Erkrankung	3-5 Jahre	Marker für erfolgte Infektion, Anstieg bei Reinfektion
<b>IgM</b>	3 Wochen nach Erkrankung	2-6 Monate	Marker vor allem für Erstinfektion, evtl. Anstieg bei Reinfektion

C. pneumoniae könnte eine Rolle in der Entwicklung einiger neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. der Schizophrenie, spielen (Fellerhoff et al., 2005; Fellerhoff et al., 2007). Es gibt Hinweise, dass C. pneumoniae in der Entwicklung akuter psychotischer Episoden beteiligt sein könnte (Xavier et al., 2005).

## 2 Zielsetzung

Das Tourette Syndrom und die Schizophrenie sind in ihrer Ätiologie ungeklärt. Für beide Erkrankungen scheinen, zumindest für eine Untergruppe von Patienten, Infektionen und immunologische Mechanismen eine Rolle zu spielen. Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung von Infektionen für diese Krankheiten anhand serologischer Daten zu untermauern.

In einer prospektiven Studie wurden deshalb Antikörpertiter gegen *Toxoplasma gondii*, vier Herpesviren (CMV, HSV1/2, EBV, HHV6), Masern, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia trachomatis* gemessen. Unserer Hypothese zufolge wird erwartet, dass sich im Vergleich zu gesunden Individuen höhere Antikörpertiter bei Patienten finden müssten.

An der Studie nahmen 32 schizophrene Patienten, 33 Tourette-Patienten und 31 gesunde Kontrollpersonen teil. Die Auswahl der zu überprüfenden Pathogene erfolgte auf Basis bereits veröffentlichter Daten im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen und pathogener Eigenschaften der Erreger, wie z.B. Neurotropie und immunmodulatorische Fähigkeiten. Es wurden die Immunglobuline IgG und IgM für Herpesviren, Masern und *Mycoplasma pneumoniae*, IgG und IgA für *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia pneumoniae* und IgG, IgM und IgA für *Toxoplasma gondii* gemessen. Die Messung verschiedener Immunglobuline erfolgte, um latente Infektionen von akuten unterscheiden zu können. Neben Anamnesedaten wurden zusätzliche Entzündungsparameter, wie CRP, Coeruloplasmin, Haptoglobin und Differentialblutbild, bestimmt. Des Weiteren sollten die Diagnosen nach ICD-10 ergänzend bestätigt, Schweregrade der Erkrankungen ermittelt und Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Dies wurde durch eine Anamneseerhebung und den Einsatz von Fragebögen, wie Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, siehe 3.2.3) und Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS, siehe 3.2.2), und der Bestimmung von Parametern der klinischen Chemie gewährleistet. Mit Hilfe einer ausführlichen Anamnese und Fragebögen zu Depression, Angst, ADHS und Zwang (siehe 3.3) sollten die Klinik der Patienten bestmöglich dokumentiert und Komorbiditäten erfasst werden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienkollektiv**

Von November 2006 bis November 2007 wurden insgesamt 33 Tourette-Patienten, 32 schizophrene Patienten und 31 gesunde Probanden als Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Über den gesamten Zeitraum wurden abwechselnd sowohl Patienten als auch gesunde Probanden untersucht. Schizophrene Patienten waren stationär, Tourette-Patienten stationär oder ambulant in der Psychiatrischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in Behandlung oder nahmen von extern an der Studie teil. Gesunde Probanden wurden per Aushang in der Ludwig-Maximilians-Universität und aus dem Familien- und Bekanntenkreis rekrutiert. Sowohl Patienten als auch gesunde Probanden wurden aufgeklärt und gaben ihr freiwilliges Einverständnis zur Studienteilnahme. Bei Minderjährigen lag zusätzlich das Einverständnis von einem Elternteil vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät genehmigt.

Einschlusskriterium für schizophrene Patienten und Tourette-Patienten waren die jeweilige Diagnose nach ICD-10. Das Alter sollte  $\leq 65$  Jahre sein. Als Kind wurden alle Individuen  $< 18$  Jahre definiert. Es durften keine zusätzlichen schweren psychiatrischen oder körperlichen Erkrankungen vorhanden sein, welche nicht mit Schizophrenie oder dem Tourette Syndrom im Zusammenhang stehen. Es durften keine aktuellen Infekte vorliegen und die Patienten mussten einwilligungsfähig bezüglich der Studienteilnahme sein. Bei schizophrenen Patienten war die Einnahme von Neuroleptika zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ein Ausschlusskriterium. Die gesunden Probanden wurden unter Berücksichtigung des Alters und Geschlechts ausgewählt. Ausschlusskriterien waren ein aktueller Infekt, psychiatrische und schwere körperliche Erkrankungen.

Bei Patienten und gesunden Probanden wurde eine ausführliche Anamnese erhoben (siehe Anamnesebögen im Anhang). Diese behandelte aktuelle und frühere Symptome und Medikation, häufige Infekte in der Kindheit/Jugend, eventuell bestehende zusätzliche Erkrankungen und Allergien, Drogen-/Alkohol- und Nikotinkonsum und eine Familien- und Sozialanamnese. Die Anamnese wurde immer von derselben Person erhoben. Die Erfassung somatischer Erkrankungen

gelang durch Patientenbericht, gezieltes Fragen nach häufig vorkommenden Erkrankungen und genaues Betrachten eingenommener Medikamente. Das Vorliegen einer Atopie wurde definiert als das Vorkommen von allergischer Rhinitis und/oder Neurodermitis und/oder Asthma bronchiale. Bei Unklarheit wurden Fachbegriffe und Symptome erklärt und Beispiele gegeben. Bei unzureichender Information vom Patienten wurden die Lücken fremdanamnestisch oder durch Zuhilfenahme alter Akten ergänzt. Die Anamnese bei Kindern wurde immer in Gegenwart einer Bezugsperson erhoben.

Zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung wurden zusätzlich zur Bestimmung des CGI (siehe 3.2.1) Fragebögen eingesetzt. Bei Tourette-Patienten war dies die YGTSS (siehe 3.2.2) und bei schizophrenen Patienten die PANSS (siehe 3.2.3). Für eventuell vorhandene, häufig im Zusammenhang mit Tourette Syndrom oder Schizophrenie auftretende Komorbiditäten wurden Fragebögen für Depression (BDI, siehe 3.3.1), Zwang (Y-BOCS, siehe 3.3.2), ADHS (ASRS, siehe 3.3.4) und Angst (STAI, siehe 3.3.6) verwendet. Bei Kindern wurden lediglich Fragebögen für Zwang (CY-BOCS, siehe 3.3.3) und ADHS (ADHD-RS-IV, siehe 3.3.5) eingesetzt. Die Fragebögen zur Komorbidität sollten sowohl von Patienten, als auch von gesunden Probanden bearbeitet werden. Eine Übersicht über eingesetzte Fragebögen bietet Tabelle 11.

**Tabelle 11 Übersicht der eingesetzten Fragebögen.**

	<b>Schweregrad der Erkrankung</b>	<b>Fragebögen zur Komorbidität</b>
<b>schizophrene Patienten</b>	- CGI - PANSS	<u>Erwachsene:</u> - BDI - Y-BOCS - ASRS - STAI  <u>Kinder:</u> - CY-BOCS - ADHD-RS-IV
<b>Tourette-Patienten</b>	- YGTSS	
<b>gesunde Probanden</b>	- CGI	

Zusätzlich zur Anamnese wurden zum Ausschluss aktuell vorliegender Infektion oder organischer Erkrankungen Laboruntersuchungen unternommen. Bestimmt wurden

Differentialblutbild, CRP, Coeruloplasmin und Haptoglobin als Entzündungsparameter. Zum Ausschluss organischer Erkrankungen wurden Elektrolyte, CK, LDH, Nieren-, Leber-, Pankreas- und Schilddrüsenwerte bestimmt.

## **3.2 Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung**

### **3.2.1 CGI/Clinical Global Impression**

Mit der CGI wird der globale Eindruck von einem Patienten auf Basis der klinischen Erfahrung des Untersuchers mit dem entsprechenden Krankheitsbild beurteilt.

Die Skala besteht aus 3 Items zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung, der Gesamtverbesserung und der Therapiewirksamkeit. In dieser Studie war lediglich der aktuelle Schweregrad der Erkrankung von Bedeutung. Die Bewertung wurde von Ärzten der Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU durchgeführt. Die Punkte zur Bewertung sind im Folgenden aufgeführt:

- 0 = nicht beurteilbar
- 1 = Patient ist überhaupt nicht krank
- 2 = Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung
- 3 = Patient ist nur leicht krank
- 4 = Patient ist mäßig krank
- 5 = Patient ist deutlich krank
- 6 = Patient ist schwer krank
- 7 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken

### **3.2.2 YGTSS/Yale Global Tic Severity Scale**

Die YGTSS ist ein halbstrukturiertes Interview für die Beurteilung des Schweregrades von Tic-Symptomen bei Kindern und Erwachsenen. Die Beurteilung beruht auf dem Bericht des Patienten und auf Basis der Beobachtungen des Untersuchers.

Sie evaluiert einfach und komplex motorische, einfach und komplex vokale Tics. Diese Tic-Kategorien werden hinsichtlich der Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz spezifiziert und bekommen Punkte von 0=keine Ausprägung bis 5=starke Ausprägung zugeteilt. Abschließend wird die Gesamtbeeinträchtigung durch motorische und vokale Tics mit Punkten von 0=keine

bis 50=schwere Beeinträchtigung in Zehnerschritten bewertet. Der Maximalwert, der aus der Summe aller vergebenen Punkte gebildet werden kann, beträgt 100 Punkte.

### **3.2.3 PANSS/Positive and Negative Syndrome Scale**

Die PANSS ist ein halbstrukturiertes Interview für Erwachsene zur Erfassung des Schweregrades und genaueren Charakterisierung der psychotischen Störung. Die Beurteilung bezieht sich auf Symptome der letzten Woche und lässt auch fremdanamnestic Informationen mit einfließen.

Sie ist unterteilt in eine Positivskala für produktive Symptome (z.B. Wahnideen und Halluzinationen), eine Negativskala zur Beurteilung defizitärer Symptome (z.B. Affektverflachung und soziale Zurückgezogenheit) und eine Skala der Allgemeinpsychopathologie (z.B. Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht). Die PANSS besteht aus insgesamt 30 Items. Diese werden zusammengesetzt aus 7 Items der Positivskala, 7 Items der Negativskala und 16 Items der Allgemeinpsychopathologieskala. Die jeweilige Ausprägungsmöglichkeit pro Item wird mit Punkten von 1=nicht vorhanden bis 7=extrem bewertet, wobei diese jeweils explizit beschrieben werden. Betrachtet man die Subskalen einzeln so ergeben sich für Positiv- und Negativskala jeweils Punktwerte von mindestens 7 und maximal 49, für die Skala der Allgemeinpsychopathologie von mindestens 16 und maximal 112. Als Gesamtwert sind somit minimal 30 bis maximal 210 Punkte möglich. Ab 60 Punkten ist eine deutliche Symptomatik vorhanden.

## **3.3 Fragebögen zur Komorbidität**

### **3.3.1 BDI/Beck Depression Inventory**

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsbogen für Personen zwischen 16 und 80 Jahren. Es wird zur Erfassung der Schwere depressiver Störungen bei Patienten und auch bei klinisch unauffälligen Kontrollgruppen eingesetzt.

Das BDI enthält 21 Gruppen von Aussagen, jede einzelne Gruppe enthält vier Aussagen. Diese beziehen sich auf affektive, kognitive und somatische Symptome. Den Aussagen sind Punkte von 0=nicht vorhanden bis 3=starke Ausprägung zugeordnet. Der Proband soll die zutreffende Aussage bezogen auf die letzte Woche angeben. Der Summenwert entspricht der Schwere der gegenwärtigen depressiven

Symptomatik. Werte  $>20$  Punkte erreichen depressive Patienten, Werte  $\geq 18$  Punkte sind als klinisch signifikant zu betrachten, Werte von 11 bis 17 Punkten deuten auf eine milde bis mäßige depressive Symptomatik hin, Werte  $\leq 10$  Punkte werden als unauffällig angesehen.

### **3.3.2 Y-BOCS/Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale**

Die Y-BOCS ist ein halbstrukturiertes Interview zur Einschätzung des Schweregrads von Zwangsstörungen bei Erwachsenen. Die Beurteilung beruht auf dem Bericht des Patienten und auf der Basis des klinischen Urteils des Untersuchers.

Sie besteht aus 19 Items. Der Gesamtwert wird nur aus der Summe der ersten zehn Items gebildet. Die Fragen beziehen sich auf Symptome der vergangenen Woche. Zwangsgedanken und Zwangshandlungen werden getrennt betrachtet. Die vorhandenen Zwänge werden hinsichtlich des Zeitaufwands, der Beeinträchtigung im Alltagsleben, dem empfundenen Leidensdruck, des eingesetzten Widerstands und der tatsächlich ausgeübten Kontrolle über die Symptomatik beurteilt. Die jeweilige Ausprägungsmöglichkeit reicht von 0=nicht vorhanden bis 4=stark vorhanden. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 40 liegen. Die Werte für Zwangsgedanken und –handlungen können getrennt dargestellt werden, als Summe der Items 1-5 bzw. 6-10. Ein Gesamtwert von  $\geq 16$ , bei gleichzeitig vorhandenen Zwangsgedanken und –handlungen, bzw. ein Wert von  $\geq 10$ , wenn ausschließlich Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen vorhanden sind, ist hinweisend für eine klinisch ausgeprägte Symptomatik. Die Y-BOCS wurde standardisiert vom gleichen Untersucher erfasst.

### **3.3.3 CY-BOCS/Children Yale –Brown Obsessive Compulsive Scale**

Die CY-BOCS beinhaltet die gleichen Items wie die Y-BOCS (siehe 3.3.2), wird aber bei 6- bis 17-Jährigen eingesetzt. Bei der Beurteilung wird zusätzlich der Bericht der Eltern bzw. Beziehungsperson des Kindes berücksichtigt.

### **3.3.4 ASRS/adult ADHD Self-Report Scale**

ASRS ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung eines ADHS bei Erwachsenen. Die Skala besteht aus insgesamt 18 Fragen, die auf den diagnostischen Kriterien für ADHS nach DSM-IV basieren. Hiervon beziehen sich neun Fragen auf die Aufmerksamkeit und neun Fragen auf Aktivität und Impulsivität. Alle Fragen beziehen

sich auf die letzten sechs Monate. Beantwortet werden die Fragen mit einer Häufigkeitsangabe von 0=nie bis 4=sehr oft. In der Subskala für Aufmerksamkeitsdefizite werden für die Fragen 3, 4, 5 und 9, in der Subskala für Hyperaktivität und Impulsivität für die Fragen 2, 7 und 9, die mit 2=manchmal bis 4=sehr oft beantwortet werden, ein Punkt vergeben. Den restlichen Fragen wird ein Punkt zugeschrieben, wenn sie mit 3=oft oder 4=sehr oft beantwortet werden. Nach Addition der vergebenen Punkte ergibt sich ein maximal möglicher Punktwert von 18. Hierbei werden Punktwerte von  $\geq 9$  als auffällig gewertet.

### **3.3.5 ADHD-RS-IV/ADHD-Rating Scale-IV**

ADHD-RS-IV entspricht der ASRS (siehe 3.3.4) für Kinder. Die Beurteilung wird durch die Eltern oder andere Bezugspersonen des Kindes durchgeführt.

Die Fragen nach Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität und Impulsivität sind gemischt aufgeführt. Hierbei haben Fragen nach Unaufmerksamkeit ungerade Nummern, Fragen nach Hyperaktivität und Impulsivität gerade. Beantwortet werden die Fragen, wie bei ASRS (siehe 3.3.4), mit Häufigkeitsangaben von 0=nie bis 3=sehr oft. Werden  $\geq 6$  der 9 Fragen nach Unaufmerksamkeit und/oder  $\geq 6$  der 9 Fragen nach Hyperaktivität und Impulsivität als positiv gewertet, gilt dies als Hinweis auf das Vorliegen eines ADHS. Als positiv werden alle Häufigkeitsangaben von 2=oft bis 3=sehr oft gewertet.

### **3.3.6 STAI/State-Trait Anxiety Inventory for Adults**

Das STAI ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung von Angst bei Personen ab 15 Jahren. In zwei Skalen mit jeweils 20 Behauptungen wird zwischen Angst als vorübergehender emotionaler Zustand (state anxiety) und Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal (trait anxiety) unterschieden.

In der State-Angstskala des STAI soll der Proband die Behauptungen nach dem aktuellen Befinden ausfüllen. Die Beantwortung jeder Behauptung erfolgt mit Intensitätsangaben von 1=überhaupt nicht bis 4=sehr. In der Trait-Angstskala des STAI soll der Proband die Feststellungen nach dem allgemeinen Befinden ausfüllen. Die Beantwortung jeder Feststellung erfolgt mit Häufigkeitsangaben von 1=fast nie bis 4=fast immer.

In jeder Skala gibt es Positiv- und Negativformulierungen. Der angegebene Punktwert der Positivformulierungen kann für die Berechnung als solcher verwendet

werden. Bei Negativformulierungen muss der angegebene Punktwert nach der Formel  $y = -x + 5$  invertiert werden, das heißt 1 entspricht 4 Punkten, 2 entspricht 3 Punkten, 3 entspricht 2 Punkten und 4 entspricht 1 Punkt. Die Summe aus übernommenen Punkten der Positivformulierungen und invertierten Punkten der Negativformulierungen ergeben den Gesamtwert. Der Minimalwert beträgt pro Skala 20, der Maximalwert pro Skala 80 Punkte. Normwerte getrennt nach Männern und Frauen bestehen nur für die Trait-Subskala. Der errechnete Punkte- bzw. Rohwert der Trait-Skala entspricht einem bestimmten T-Wert. Ein T-Wert von  $50 \pm 10$  entspricht der Norm. Bei der State-Subskala werden lediglich die absoluten Mittelwerte pro Gruppe verglichen.

### **3.4 Blutproben**

Von Patienten und gesunden Probanden wurde eine einmalige Blutentnahme zur Bestimmung des Differentialblutbildes, von Parametern der klinischen Chemie (siehe 3.5), und von Antikörpertitern gegen bestimmte Erreger (siehe 3.6) vorgenommen. Für das Differentialblutbild wurde ein EDTA-Röhrchen (2,7ml), für Parameter der klinischen Chemie ein Lithium-Heparinat-Röhrchen (4,5ml), für die Schilddrüsendiagnostik ein Serum-Röhrchen (4,5ml) und für die Serologie ein zusätzliches Serum-Röhrchen (7,5ml) abgenommen. Ein CDPA-Röhrchen (8,5ml) mit Blut wurde für durchflusszytometrische Analysen, als Teil einer an diese Studie anschließende Arbeit, abgenommen. Die Blutentnahme erfolgte mit wenigen Ausnahmen vormittags.

Die Blutproben zur Bestimmung des Differentialblutbildes, der Parameter der klinischen Chemie und Schilddrüsendiagnostik wurden nach Abnahme in das Zentrallabor der Ziemssenstrasse 1 geschickt und dort weiterverarbeitet (siehe 3.5). Lediglich der Kupferwert wurde im Hauptlabor von Großhadern bestimmt.

Die Blutprobe im Serum-Röhrchen zur Bestimmung der serologischen Parameter wurde nach zehnmütigem Stehen lassen im Rheumatologielabor der Poliklinik in der Pettenkoferstrasse 8a bei 25°C und 4000U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Im Durchschnitt wurden pro Proband 4-mal 500µl vom überstehenden Serum abpipetiert und in Eppendorftubes bei -80°C gelagert. Die Bestimmung der serologischen Parameter erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt.

### 3.5 Differentialblutbild und klinische Chemie

Das Differentialblutbild und die Parameter der klinischen Chemie wurden im Zentrallabor der Ziemssenstrasse 1 bestimmt. Für das Differentialblutbild wurde hierbei das Gerät Coulter LH 750 Analyzer der Firma Coulter Beckmann, für die Parameter der klinischen Chemie das Gerät COBAS Integra 800 der Firma Roche, verwendet. Die Bestimmung des IgE und TSH basal erfolgte mit dem Gerät Elecsys 2010 der Firma Roche. Kupfer wurde im Hauptlabor von Großhadern mit dem Gerät Atomic Absorption Spectrometer 3110 der Firma Perkin Elmer bestimmt.

Die Referenzwerte der jeweiligen Parameter befinden sich in Tabelle 12.

**Tabelle 12 Differentialblutbild und Parameter der klinischen Chemie: Referenzwerte.**

Parameter	Referenzbereich	Einheit	Parameter	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten	4,0 – 11,0	G/l	Natrium	135 – 145	mmol/l
Erythrozyten	4,5 – 6,3	T/l	Kalium	3,5 – 5,0	mmol/l
Hämoglobin	14 – 18	g/dl	Calcium	2,15 – 2,60	mmol/l
Hämatokrit	0,38 – 0,52		Harnstoff	9 – 23	mg/dl
MCV	78,0 – 98,0	fl	Kreatinin	0,5 – 1,2	mg/dl
MCH	26,0 – 32,0	Pg	Bilirubin gesamt	<1,1	mg/dl
MCHC	32,0 – 36,0	g/dl	GOT	<40	U/l
Thrombozyten	150 – 440	G/l	GPT	<45	U/l
Segmentierte	40 – 70	%	Gamma-GT	<55	U/l
Eosinophile	2 – 4	%	Alk. Phosphatase	<135	U/l
Basophile	0 – 2	%	Amylase	<100	U/l
Monozyten	4 – 10	%	Lipase	<60	U/l
Lymphozyten	25 – 40	%	Kupfer	75,0 – 130,0	µg/dl
CRP	<0,50	mg/dl	Coeruloplasmin	20,0 – 60,0	mg/dl
Haptoglobin	30,0 – 200,0	mg/dl	Cu/Coerul.	6,3 – 7,4	mol/mol
CK-Gesamt	<180	U/l	IgE	<100,0	IU/ml
LDH	<250	U/l	TSH basal	0,30 – 4,00	µU/ml

### 3.6 Antikörpertiter

Die bei -80°C gelagerten Seren (siehe 3.4) wurden im Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie in der Pettenkoferstrasse 9a mittels ELISA (siehe 3.7) auf Antikörpertiter verschiedener Erreger untersucht.

Für Masern und CMV wurden Tests der Firma Siemens angewendet. Die Proben wurden auf dem Tecan-Probenverteiler automatisch pipettiert und auf dem BEP 3, einem ELISA-Automaten der Firma Siemens, abgearbeitet. Werte der HSV1/2 Tests

der Firma Siemens wurden mittels ELISA Automat BEP 3 der Firma Siemens ermittelt. EBV-ELISA Ergebnisse wurden mit Testen der Firma Diasorin auf BEP 3 produziert. Für HHV6 wurde ein in house IFT-Test verwendet. Die Proben von EBV und HHV6 wurden manuell pipettiert. Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Jäger untersuchte die im Folgenden dargestellten viralen Antikörpertiter:

- CMV (siehe 1.7.1.1) IgG und IgM
- HSV1/2 (siehe 1.7.1.2) IgG und IgM
- EBV (siehe 1.7.1.3) VCA IgM, early AG, VCA IgG, EBNA IgG
- HHV6 (siehe 1.7.1.4) IgG und IgM
- Masern (siehe 1.7.2) IgG und IgM

Für die Auswertung wurden die Werte kategorisiert. Es wurde unterschieden in positiv („seropositiv“) und negativ („seronegativ“) für den jeweiligen Antikörpertiter, wobei alle grenzwertigen Fälle zu den positiven gezählt wurden. Tabelle 13 zeigt die Referenzwerte für virale Antikörpertiter und ab wann diese als positiv bewertet wurden.

**Tabelle 13 Referenzwerte für virale Antikörpertiter.**

	als positiv zu werten
CMV IgG und IgM HSV 1/2 IgG und IgM EBV VCA IgG und IgM, early AG, EBNA IgG Masern IgG und IgM	Extinktionswerte > 0.2
HHV6 IgG und IgM	< 1:8

Für Toxoplasma gondii IgG und IgM wurden die Tests „Enzygnost“ der Firma Dade Behring verwendet. Für T. gondii IgA wurde „PLATELIA“ der Firma BIO RAD angewandt. Antikörpertiter gegen Mycoplasma pneumoniae wurden durch „SERION ELISA classic“ des Herstellers virion\serion ermittelt. Für Chlamydia trachomatis und Chlamydophila pneumoniae wurde jeweils „SeroCT“ bzw. „SeroCP“ des Herstellers savyon DIAGNOSTICS angewendet. Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Rüssmann untersuchte die im Folgenden dargestellten bakteriellen und parasitären Antikörpertiter.

- Toxoplasma gondii (siehe 1.6) IgG, IgM und IgA
- Mycoplasma pneumoniae (siehe 1.8.1) IgG und IgM

- Chlamydia trachomatis und Chlamydophila pneumoniae (siehe 1.8.2) IgG und IgA

Für die Auswertung wurden die Werte kategorisiert. Es wurde unterschieden in positiv („seropositiv“) und negativ („seronegativ“) für den jeweiligen Antikörpertiter, wobei „positiv“ auch die grenzwertigen Ergebnisse beinhaltet. Tabelle 14 zeigt die Referenzwerte für bakterielle und parasitäre Antikörpertiter und ab wann diese als negativ bewertet wurden.

**Tabelle 14 Referenzwerte für bakterielle und parasitäre Antikörpertiter.**

	als negativ zu werten	Einheit		als negativ zu werten	Einheit
C. trachomatis IgG	<1	Index	M. pneumoniae IgG	<20	U/ml
C. trachomatis IgA	<1	Index	M. pneumoniae IgM	<13	U/ml
C. pneumoniae IgG	<10	U/ml	T. gondii IgG	<5	U/ml
C. pneumoniae IgA	<10	U/ml	T. gondii IgM	<0,2	OD

OD=optische Dichte

### 3.7 ELISA

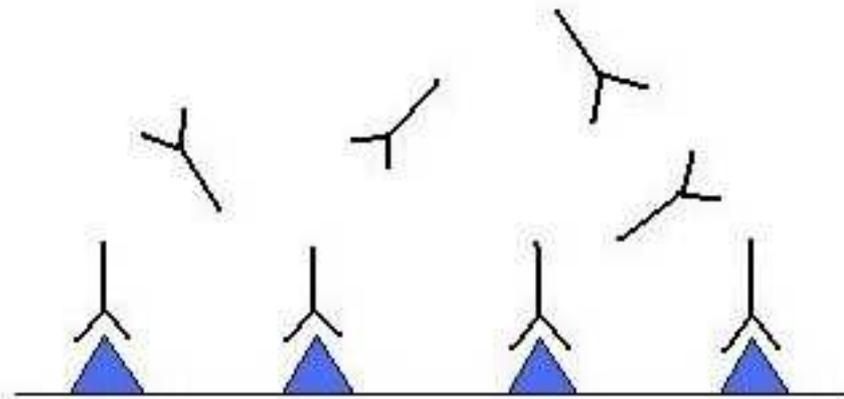
ELISA ist das Akronym für „enzyme-linked immunosorbent assay“. Es handelt sich um ein immunologisches Nachweisverfahren, welches mit Hilfe einer enzymvermittelten Reaktion die Wechselwirkung von Antigen und Antikörper nachweisen kann. An verschiedenen ELISA-Verfahren kann zwischen dem Sandwich-, dem kompetitiven und dem indirekten ELISA unterschieden werden. Sandwich- und kompetitiver ELISA weisen spezifische Antigene nach. Der indirekte ELISA dient zur Bestimmung des Antikörpertiters gegen ein vorgegebenes Antigen. Da in unserer Studie Antikörpertiter gegen verschiedene Erreger bestimmt wurden wird im Folgenden der indirekte ELISA genauer erläutert.

Das spezifische Antigen (z.B. CMV) wird an eine Festphase, meist eine Mikrotiterplatte, gebunden (siehe Abbildung 1). Die Probe mit dem zu bestimmenden Antikörpertiter (z.B. CMV IgG) wird hinzugegeben. Falls in der Probe Antikörper gegen das spezifische Antigen vorhanden sind, so kommt es zu einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion (siehe 1.5.3). Das heißt die Antikörper binden an die Antigene (z.B. würde CMV IgG an CMV binden) (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 1 An Festphase gebundenes spezifisches Antigen**

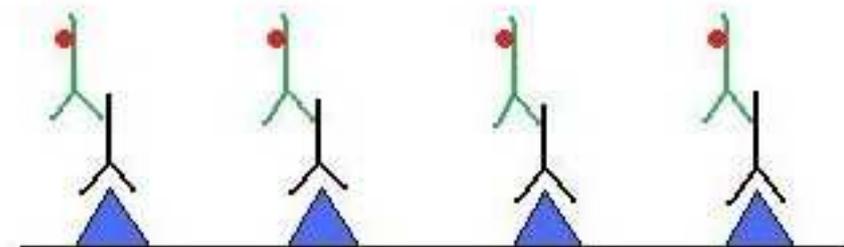


**Abbildung 2 Zugabe der Probe mit den zu bestimmenden Antikörpern**



Durch einen Waschvorgang werden die nicht gebundenen Antikörper entfernt. Im nächsten Schritt wird eine Lösung zugegeben, welche Detektionsantikörper enthält. An das Ende der Detektionsantikörper ist jeweils ein Enzym gebunden. Die enzymgekoppelten Detektionsantikörper reagieren mit den gebundenen, zu bestimmenden Antikörpern der Probe (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3 Bindung der enzymgekoppelten Detektionsantikörper**



Durch einen weiteren Waschvorgang werden nicht-gebundene Detektionsantikörper entfernt. Anschließend wird ein zum Enzym passendes chromogenes Substrat hinzugefügt. Dieses wird vom Enzym in ein Reaktionsprodukt umgesetzt, dessen Nachweis durch Farbumschlag erfolgen kann. Ein Farbumschlag zeigt also das

Vorhandensein von Detektionsantikörpern an, welche mit den Antikörpern der Probe reagiert haben. Für quantitative Nachweise wird üblicherweise eine Serie mit bekannten Antikörperkonzentrationen durchgeführt, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal zu erhalten. Die Reaktion kann in einem Photometer verfolgt werden. Die Intensität der Farbe ist dabei proportional zu der Konzentration des entstandenen Reaktionsprodukts und damit auch der Konzentration des zu bestimmenden Antikörpers.

### **3.8 IFT**

Das Akronym IFT steht für Immunfluoreszenztest. Es handelt sich hierbei um eine diagnostische Methode aus dem Bereich der Immunhistochemie zum Nachweis von Autoantikörpern oder Antikörpern gegen spezifische Erreger. Man unterscheidet die direkte und indirekte Immunfluoreszenz. Da in unserer Studie Antikörpertiter gegen HHV6 (siehe 3.6) mittels indirekter Immunfluoreszenz ermittelt wurden, wird das Prinzip dieser Methode im Folgenden genauer erläutert.

Patientenserumproben werden mit HHV6-Antigenen, die auf einem Glasobjektträger immobilisiert und stabilisiert sind, inkubiert. Enthält die Patientenprobe Antikörper (IgG oder IgM) gegen HHV6, bilden diese durch die Antigen-Antikörper-Reaktion (siehe 1.5.3) mit dem immobilisierten Antigen stabile Komplexe aus. An gebundene Antikörper aus dem Patientenserum binden dann in einem zweiten Schritt mit Fluorescein markierte und gegen humanes Immunglobulin gerichtete Antikörper. Dieser Komplex ist unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar und zeigt sich bei einer positiven Reaktion als eine leuchtend grüne Fluoreszenz. Die Fluoreszenzstärke ist proportional zum Antikörpergehalt des Serums.

### **3.9 Statistik**

Für die Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS 15.0 für Windows verwendet. Anamnestische Daten, Ergebnisse der Fragebögen, Blutwerte und serologische Daten wurden vorerst deskriptiv betrachtet, um anschließend Gruppenvergleiche durchzuführen. Als signifikant galt  $p \leq 0,05$ .

Bei der deskriptiven Betrachtung metrischer Größen (z.B. Blutwerte) pro Gruppe wurden Minimalwert, Maximalwert, Mittelwert und Standardabweichung der

betrachteten Variable ermittelt. Vor dem Vergleich zwischen den Gruppen (Tourette-Patienten, schizophrene Patienten und gesunde Kontrollpersonen) wurde der Kolmogorov-Smirnoff-Test auf Normalverteilung durchgeführt. War die betrachtete Variable normalverteilt, so erfolgte der Gruppenvergleich der Mittelwerte jener Variable mittels ANOVA. War die betrachtete Variable nicht normalverteilt wurde der Kruskal-Wallis Test für nicht parametrische Tests angewandt. Der Kruskal Wallis Test vergleicht die den Werten der jeweiligen Variable zugeordneten Rangplätze. Ergab sich ein signifikantes Ergebnis beim Gruppenvergleich mittels ANOVA oder Kruskal-Wallis Test, so wurde weiterführend untersucht, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied liegt (Tourette-Patienten vs schizophrene Patienten oder Tourette-Patienten vs gesunde Kontrollpersonen oder schizophrene Patienten vs gesunde Kontrollpersonen). Als weiterführender Test wurde bei ANOVA der T-Test bei unabhängigen Stichproben, beim Kruskal-Wallis Test der Mann-Whitney U Test verwendet. Der T-Test vergleicht Mittelwerte, der Mann-Whitney U Test vergleicht die den Werten zugeordneten Rangplätze.

Bei dichotomen Variablen (z.B. Antikörperpositivität versus -negativität) wurden als erstes die Häufigkeiten pro Gruppe ermittelt. Der Gruppenvergleich erfolgte mithilfe von Kreuztabellen und dem Likelihood-Quotienten  $\chi^2$  Test. Dieser gibt die Abweichung zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten an. Ergab sich ein signifikanter Unterschied beim Gruppenvergleich wurde anschließend weiter mit dem Likelihood-Quotienten  $\chi^2$  Test ermittelt, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied liegt. Bei den serologischen Daten wurde nach der Betrachtung der Durchseuchung für jeden Erreger pro Gruppe der Vergleich zwischen den Gruppen mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden im Gruppenvergleich wurde weiter mit dem Fisher-Test ermittelt, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied liegt. Zur Betrachtung der Antikörpertiter wurden die Werte kategorisiert. Absolute Werte wurden aufgrund von Angaben wie  $>200$  oder  $<10$  U/ml für den Gruppenvergleich nicht verwendet, um Verzerrungen zu vermeiden. Es wurde unterschieden in positiv und negativ für den jeweiligen Antikörpertiter, wobei alle grenzwertigen Fälle zu den positiven gezählt wurden.

Da es sich in dieser Arbeit um eine explorativ angelegte Studie handelt, wurde auf die Korrektur für multiple Tests nach Bonferroni-Holm verzichtet.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Anamnestische Daten

Anamnestische Daten wurden mit Hilfe eines Anamnesebogens erhoben (siehe 3.1 und Anhang).

In die Studie wurden insgesamt 33 Tourette-Patienten, 32 schizophrene Patienten und 31 gesunde Kontrollen eingeschlossen. 43,75% (14/32) der schizophrenen Patienten stellten sich mit einer Erstmanifestation der Erkrankung vor. Bei allen Tourette-Patienten war die Erkrankung bereits bekannt. Die Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht angeglichen.

In der Gruppe der Tourette-Patienten waren 27 von 33 Patienten männlich und das Alter lag im Mittel bei 29,6 Jahren (9-65 Jahre, Standardabweichung 15,1). In der Gruppe schizophrener Patienten waren 19 von 32 Patienten männlich und das Alter lag im Mittel bei 36,5 Jahren (17-65 Jahre, Standardabweichung 13,4). In der Gruppe gesunder Probanden waren 18 von 31 Individuen männlich und das Alter lag im Mittel bei 33,7 Jahren (8-65 Jahre, Standardabweichung 16,1) (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15** Verteilung von Geschlecht und Alter bei Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

		TS (N=33)	SCH (N=32)	GS (N=31)
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	27, davon 7 Kinder	19	18, davon 3 Kinder
	<b>weiblich</b>	6	13	13
<b>Alter</b>	<b>Minimum</b>	9	17	8
	<b>Maximum</b>	65	65	65
	<b>Mittelwert</b>	29,6	36,5	33,7
	<b>Standardabweichung</b>	15,1	13,4	16,1

Der Erkrankungsbeginn lag bei Tourette-Patienten im Mittel bei 9,5 Jahren (Standardabweichung 6,98), bei schizophrenen Patienten bei 31,4 Jahren (Standardabweichung 11,8). Es konnten jeweils für schizophrene Patienten ( $p=0,46$ ) und Tourette-Patienten ( $p=0,6$ ) keine signifikanten Unterschiede bezüglich des

Erkrankungsalters im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit häufigen Infekten in der Vergangenheit und jenen ohne häufige Infekte festgestellt werden.

### **Medikation**

Tabelle 16 gibt einen Überblick der Medikation der Studienteilnehmer. 72,7% der Tourette-Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Blutentnahme Neuroleptika ein. Unter den Neuroleptika machten vor allem Aripiprazol (33,3%) und Tiaprid (21,2%) den größten Anteil aus. An zusätzlicher psychiatrischer Medikation waren Antidepressiva (27,3%) am häufigsten vertreten. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie wurde keiner der schizophrenen Patienten mit Neuroleptika behandelt. Eine Ausnahme stellte ein Patient mit Einnahme von Amisulprid dar, welches erstmals zwei Stunden vor Blutentnahme eingenommen wurde. Bei vordiagnostizierten schizophrenen Patienten wurde der Zeitpunkt der letzten Neuroleptikaeinnahme vor der aktuellen Medikationspause nicht näher bestimmt. Den größten Anteil an psychiatrischer Medikation machten bei schizophrenen Patienten Benzodiazepine (31,3%) aus. Keiner der Individuen der gesunden Kontrollgruppe nahm psychiatrische Medikation ein. Im Anhang ist eine genaue Auflistung der Medikation einsehbar (Medikamentendaten I-IV).

**Tabelle 16 Häufigkeit der eingenommenen Medikation bei Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

	<b>TS [%] N=33</b>	<b>SCH [%] N=32</b>	<b>GS [%] N=31</b>
<b>NL</b>	72,7	3,1	0
<b>APM</b>	42,4	34,4	0
<b>ANPM</b>	30,3	18,8	16,1

**NL**=aktuelle Einnahme von Neuroleptika; **APM**=aktuell psychiatrische Medikation außer Neuroleptika; **ANPM**=aktuell nicht psychiatrische Medikation. (Eine genaue Auflistung eingenommener Medikamente kann im Anhang eingesehen werden)

### **Infektanamnese**

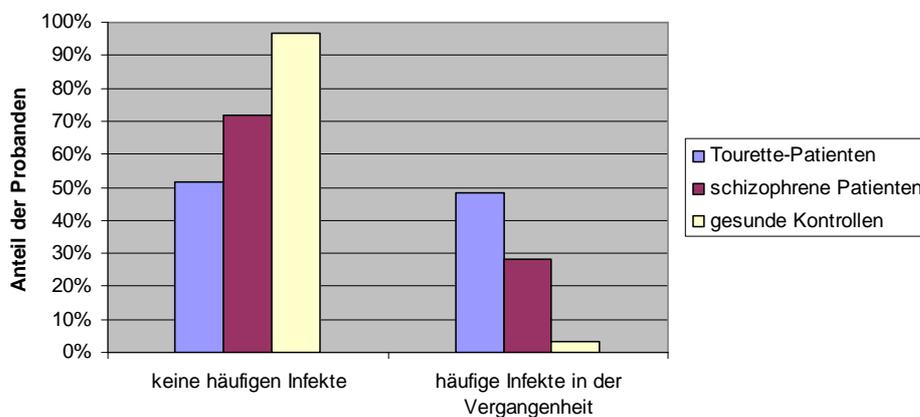
An einem aktuellen bzw. kurzzeitig zurückliegenden Infekt litten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keiner der Tourette-Patienten, ein schizophrener Patient und zwei gesunde Kontrollen. Im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich dieser Variable ( $p=0,23$ ).

Tabelle 17 und Abbildung 4 zeigen die Häufigkeiten für rezidivierende Infekte in der Vergangenheit. Beim Gruppenvergleich bezüglich rezidivierender Infekte ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen (Likelihood-Quotienten  $\chi^2$ ,  $p < 0,0005$ ) sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (Likelihood-Quotienten  $\chi^2$ ,  $p = 0,004$ ). Dabei berichteten Tourette-Patienten und schizophrene Patienten häufiger über rezidivierende Infekte in der Vergangenheit im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen.

**Tabelle 17 Häufigkeit rezidivierender Infekte im Gruppenvergleich.**

Rezidivierende Infekte in der Vergangenheit	TS [%] N=33	SCH [%] N=32	GS [%] N=31
Nein	51,5	71,9	96,8
Ja	48,5	28,1	3,2

**Abbildung 4 Graphische Darstellung der Häufigkeit rezidivierender Infekte im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.**



### **Somatische Erkrankungen**

Eine gesunde Kontrolle litt an Psoriasis, wobei die Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie inaktiv war. Bei den restlichen Individuen des Studienkollektivs konnten autoimmune und rheumatoide Erkrankungen ausgeschlossen werden. Eine schizophrene Patientin berichtete über einen rezidivfreien Zustand nach Uterusmyomentfernung. Eine erwachsene gesunde

Kontrollperson hatte in der Kindheit einen Wilms-Tumor, welcher erfolgreich therapiert wurde. Bei allen restlichen Studienteilnehmern wurden Tumorleiden ausgeschlossen. Eine genaue Auflistung vorhandener somatischer Erkrankungen ist im Anhang einsehbar.

39,4% der Tourette-Patienten, 25% der schizophrenen Patienten und 35,5% der gesunden Kontrollen berichteten über eine Atopie. Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieses Parameters ( $p=0,44$ ).

### **Alkohol, Nikotin, Drogen**

Tabelle 18 zeigt die Gewohnheiten der Studienteilnehmer bezüglich des Alkoholkonsums im Gruppenvergleich. Signifikante Unterschiede konnten zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen (Likelihood-Quotienten  $\chi^2 p=0,001$ ), sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (Likelihood-Quotienten  $\chi^2 p<0,0005$ ) festgestellt werden. Danach konsumierten Individuen der gesunden Kontrollgruppe häufiger Alkohol verglichen zu beiden Patientengruppen, jedoch liegt bei den gesunden Probanden kein Alkoholabusus vor.

**Tabelle 18 Häufigkeit des Alkoholkonsums bei Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

<b>Alkoholkonsum</b>	<b>TS [%] N=32</b>	<b>SCH [%] N=32</b>	<b>GS [%] N=31</b>
<b>Nie</b>	34,4	37,5	9,7
<b>Selten</b>	31,25	28,1	12,9
<b>Manchmal</b>	15,6	6,3	64,5
<b>Regelmäßig</b>	12,5	25	12,9
<b>Abusus</b>	6,25	3,1	0

Tabelle 19 spiegelt die Gewohnheiten der Studienteilnehmer bezüglich des Nikotinkonsums im Gruppenvergleich wider. Signifikante Unterschiede konnten zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,03$ ), sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p<0,0005$ ) festgestellt werden. Dabei ist die Häufigkeit an Ex-Rauchern und aktuellen Rauchern bei den schizophrenen Patienten am höchsten.

**Tabelle 19 Häufigkeit des Nikotinkonsums bei Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

Nikotinkonsum	TS [%] N=31	SCH [%] N=32	GS [%] N=31
Nie	61,3	28,1	80,6
Nein, früher	9,7	15,6	0
Aktuell	29	56,3	19,4

Tabelle 20 zeigt die Häufigkeiten des Drogenkonsums pro Gruppe an. Hierbei wurden Probanden mit einer aktuellen Abhängigkeit definiert nach ICD-10-Kriterien ausgeschlossen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten (Likelihood-Quotienten  $\chi^2$   $p=0,02$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (Likelihood-Quotienten  $\chi^2$   $p=0,002$ ). Wie in Tabelle 20 veranschaulicht, ist der Anteil früherer Drogenkonsumenten unter schizophrenen Patienten höher verglichen mit Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen. Der Gruppenvergleich des aktuellen Drogengebrauchs ergibt keine Unterschiede.

**Tabelle 20 Häufigkeit des Drogenkonsums bei Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

Drogenkonsum	TS [%] N=32	SCH [%] N=32	GS [%] N=31
Nie	84,375	56,25	87,1
Nein, früher	9,375	37,5	3,2
Cannabis, aktuell	6,25	6,25	9,7

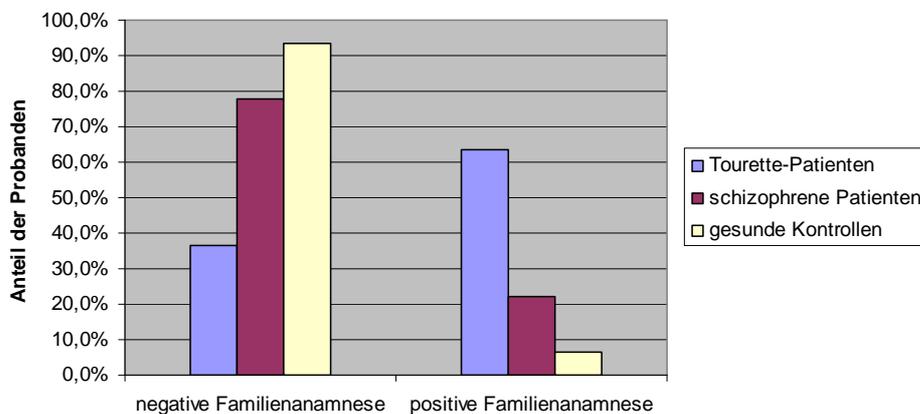
### **Familienanamnese**

Tabelle 21 und Abbildung 5 geben die Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen der jeweiligen Gruppen an. Eine positive Familienanamnese bei Tourette-Patienten gab es vor allem für Tics (23,3%), Zwänge (20%), das Tourette Syndrom (13,3%) und Depressionen (13,3%). 18,5% der schizophrenen Patienten hatten eine positive Familienanamnese für Depressionen. In der gesunden Kontrollgruppe hatten zwei Personen eine positive Anamnese für Depressionen in der Familie. Eine genaue Auflistung psychiatrischer Erkrankungen in der Familie ist im Anhang einsehbar.

**Tabelle 21** Häufigkeiten einer positiven/negativen Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

Familienanamnese	TS [%] N=30	SCH [%] N=27	GS [%] N=31
<b>Negativ</b>	36,7	77,8	93,5
<b>Positiv</b>	63,3	22,2	6,5

**Abbildung 5** Graphische Darstellung der Häufigkeit einer positiven beziehungsweise negativen Familienanamnese im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.



Ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich bezüglich der Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen ergab sich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,001$ ) sowie zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p<0,0005$ ). Eine positive Familienanamnese hatten dabei am häufigsten Tourette-Patienten und am seltensten gesunde Kontrollen (siehe Tabelle 20).

### **Geburtskomplikationen**

Tabelle 22 gibt die Häufigkeiten für Komplikationen während der Geburt der Personen der jeweiligen Gruppen an. Als Geburtskomplikation galten perinatale Hypoxie, Frühgeburt und Rhesusunverträglichkeit. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geburtskomplikationen im Gruppenvergleich.

**Tabelle 22 Häufigkeit von Geburtskomplikationen in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

Geburtskomplikation	TS [%] N=29	SCH [%] N=26	GS [%] N=31
Nein	86,2	92,3	93,5
Ja	13,8	7,7	6,5

## 4.2 Fragebögen

### YGTSS

Die YGTSS (siehe 3.2.2) wurde für alle Tourette-Patienten zur Bestimmung des Schweregrades ihrer Erkrankung ausgefüllt. Tabelle 23 und Abbildung 6 enthalten erreichte Punktwerte der YGTSS für die gesamte Gruppe der Tourette-Patienten, die im Mittel bei 44 Punkten lagen (12-87 Punkte, Standardabweichung 17,5).

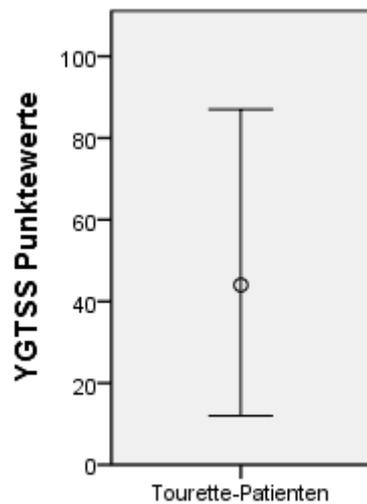
Im Vergleich der Mittelwerte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Der Mittelwert der erreichten Scores der Erwachsenen lag bei 46,35 (N=26, Standardabweichung 17,3), derjenige der Kinder lag bei 35,29 (N=7, Standardabweichung 16,5).

**Tabelle 23 Erreichte Punktwerte in der YGTSS bei Tourette-Patienten.**

	YGTSS
Minimum	12
Maximum	87
Mittelwert	44
$\sigma$	17,5

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 6 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte in der YGTSS bei Tourette-Patienten.** Darstellung von Mittelwert (Kreis) und erreichtem Maximal- und Minimalwert.



### **PANSS**

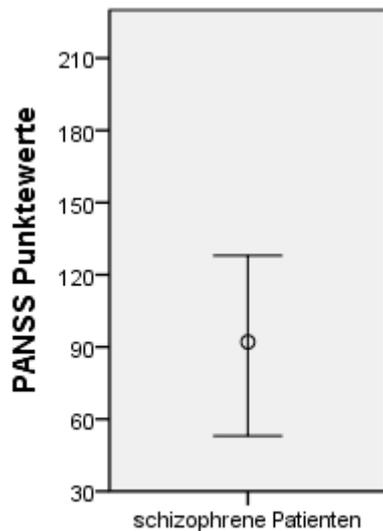
Die PANSS (siehe 3.2.3) wurde neben der Bestimmung des CGI für alle schizophrenen Patienten zur Bestimmung des Schweregrades ihrer Erkrankung ausgefüllt. Tabelle 24 und Abbildung 7 enthalten erreichte Punktwerte der PANSS. Der erreichte Mittelwert der PANSS Gesamtskala lag bei 92,06 Punkten (53-128 Punkte, Standardabweichung 20,25). Hierbei waren die Mittelwerte für Positiv- (23,81 Punkte) und Negativsymptomatik (23,72 Punkte) annähernd gleich. Von insgesamt 32 schizophrenen Patienten hatten 15 vorrangig eine Negativsymptomatik. Diese Patienten erreichten also einen höheren Punktwert unter der Kategorie Negativsymptomatik als unter der Kategorie Positivsymptomatik der PANSS.

**Tabelle 24 Erreichte Punktwerte in der PANSS Gesamtskala und den Subskalen bei schizophrenen Patienten.**

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b><math>\sigma</math></b>
<b>PANSS gesamt</b>	53	128	92,06	20,25
<b>Positivsymptomatik</b>	10	35	23,81	6,8
<b>Negativsymptomatik</b>	7	39	23,72	7,55
<b>Allgemeinpsychopathologie</b>	27	63	44,53	10,1

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 7 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte in der PANSS Gesamtskala bei schizophrenen Patienten.** Darstellung von Mittelwert (Kreis) und erreichtem Maximal- und Minimalwert.



### **BDI**

Das BDI (siehe 3.3.1) wurde nur von Erwachsenen ausgefüllt. 73,1% der Tourette-Patienten, 71,9% der schizophrenen Patienten und 100% der gesunden Kontrollen bearbeiteten es. Tabelle 25 gibt die Häufigkeiten für das Vorliegen einer depressiven Symptomatik pro Gruppe wider. Hierbei waren laut BDI 15,8% der Tourette-Patienten, 43,5% der schizophrenen Patienten und keiner der gesunden Kontrollpersonen depressiv. Tabelle 26 und Abbildung 8 zeigen erreichte Punktwerte beim BDI. Der erreichte Mittelwert im BDI lag bei Tourette-Patienten bei 10,89 Punkten, bei schizophrenen Patienten bei 17,67 Punkten und bei gesunden Kontrollpersonen bei 1,96 Punkten.

**Tabelle 25 Häufigkeiten der erreichten Punktwerte für das BDI in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

<b>Punkte</b>	<b>TS [%]</b>	<b>SCH [%]</b>	<b>GS [%]</b>
<b>&lt;11</b>	57,9	39,1	96,4
<b>11-17</b>	15,8	13,0	3,6
<b>&gt;17</b>	10,5	4,3	0
<b>&gt;20</b>	15,8	43,5	0

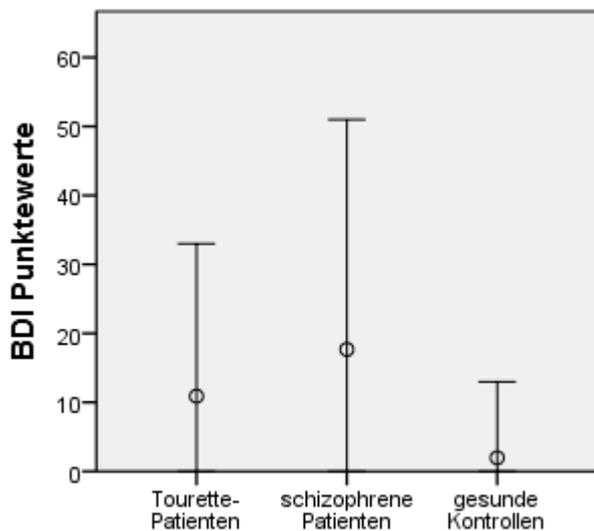
<11=unauffällig, 11-17=mild bis mäßig depressive Symptomatik, >17=klinisch signifikante depressive Symptomatik, >20=depressiv

**Tabelle 26 Erreichte Punktwerte im BDI in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

BDI	TS	SCH	GS
Minimum	0	0	0
Maximum	33	51	13
Mittelwert	10,89	17,67	1,96
$\sigma$	9,24	12	3

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 8 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte im BDI in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.** Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



Bei Betrachtung des BDI ergaben sich signifikante Unterschiede der den Werten zugeordneten Ränge im Gruppenvergleich zwischen allen Gruppen (Tourette-Pat. vs schizophrene Pat.  $p=0,04$ ; Tourette-Pat. vs gesunde Kontrolle  $p<0,0005$ ; schizophrene Pat. vs gesunde Kontrolle  $p<0,0005$ ). Dabei war der mittlere Rang von Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen höher. Im Vergleich schizophrener Patienten mit Tourette-Patienten erreichten schizophrene Patienten einen höheren mittleren Rang (siehe Tabelle 27).

**Tabelle 27 Vergleich erreichter mittlerer Ränge im BDI zwischen je zwei Gruppen.**

	<b>TS</b>	<b>SCH</b>	<b>TS</b>	<b>GS</b>	<b>SCH</b>	<b>GS</b>
<b>mittlerer Rang</b>	17,24	25,02	33,39	17,63	38,26	15,93
<b>p</b>	0,04		<0,0005		<0,0005	

**TS**=Tourette-Patienten (N=19), **SCH**=schizophrene Patienten (N=23), **GS**=gesunde Kontrolle (N=28);

**p**=2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney U Test

### **(C)Y-BOCS**

Y-BOCS (siehe 3.3.2) wurde von Erwachsenen ausgefüllt, CY-BOCS (siehe 3.3.3) von Kindern. Kinder gab es nur in der Gruppe der Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen. (C)Y-BOCS wurde von insgesamt 78,8% der Tourette-Patienten, 81,2% der schizophrenen Patienten und 100% der gesunden Kontrollen ausgefüllt. Von diesen ausgefüllten Fragebögen ergeben sich die in Tabelle 28 dargestellten Häufigkeiten für das Vorliegen von Zwangssymptomen. Unter den Tourette-Patienten, bei denen mittels des Fragebogens ein Hinweis auf Zwangssymptomatik ermittelt wurde, hatten zwei Patienten vorrangig Zwangshandlungen und ein Patient hatte Zwangsgedanken und –handlungen. Alle drei schizophrenen Patienten mit Hinweis auf Zwangssymptomatik hatten vorrangig Zwangsgedanken.

**Tabelle 28 Häufigkeiten eines Hinweises auf klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik laut (C)Y-BOCS in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

<b>Hinweis auf klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik</b>	<b>TS [%]</b>	<b>SCH [%]</b>	<b>GS [%]</b>
<b>Nein</b>	88,5	88,5	100
<b>Ja</b>	11,5	11,5	0

Tabelle 29 und Abbildung 9 geben in der (C)Y-BOCS erreichte Punktwerte pro Gruppe wider. Bei Tourette-Patienten lag der erreichte Mittelwert bei 6,64 Punkten, bei schizophrenen Patienten bei 2,04 Punkten und bei gesunden Kontrollpersonen bei 0 Punkten. Signifikante Unterschiede der den Werten zugeordneten Ränge im Gruppenvergleich ergaben sich zwischen allen Gruppen (Tourette-Pat. vs schizophrene Pat.  $p=0,003$ ; Tourette-Pat. vs gesunde Kontrolle  $p<0,0005$ ;

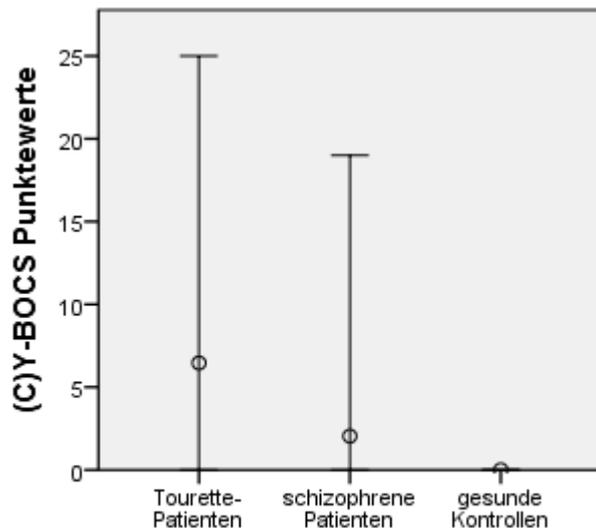
schizophrene Pat. vs gesunde Kontrolle  $p=0,01$ ). Dabei erreichten Tourette-Patienten und schizophrene Patienten jeweils höhere mittlere Ränge als gesunde Kontrollen. Im Vergleich schizophrener Patienten mit Tourette-Patienten erzielten Tourette-Patienten einen höheren mittleren Rang (siehe Tabelle 30).

**Tabelle 29 Erreichte Punktwerte in der (C)Y-BOCS in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

(C)Y-BOCS	TS	SCH	GS
Minimum	0	0	0
Maximum	25	19	0
Mittelwert	6,46	2,04	0
$\sigma$	6,6	5	0

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 9 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte in der (C)Y-BOCS in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.** Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



**Tabelle 30 Vergleich erreichter mittlerer Ränge in der (C)Y-BOCS zwischen je zwei Gruppen.**

	TS	SCH	TS	GS	SCH	GS
mittlere Rang	32,19	20,81	39,13	20,5	31,98	26,5
p	0,003		<0,0005		0,01	

TS=Tourette-Patienten (N=26), SCH=schizophrene Patienten (N=26), GS=gesunde Kontrollen (N=31);

p=2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney U

Bei alleiniger Betrachtung der Y-BOCS ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen (Tourette-Pat. vs schizophrene Pat.  $p < 0,0005$ ; Tourette-Pat. vs gesunde Kontrolle  $p < 0,0005$ ; schizophrene Pat. vs gesunde Kontrolle  $p = 0,02$ ) (siehe Tabelle 31). Dabei erreichten Tourette-Patienten die höchsten und Kontrollen die niedrigsten mittleren Ränge. Wegen der kleinen Stichprobengröße bei den Kindern wurde auf eine alleinige Betrachtung der CY-BOCS verzichtet.

**Tabelle 31 Vergleich erreichter mittlerer Ränge im Y-BOCS zwischen je zwei Gruppen.**

	TS	SCH	TS	GS	SCH	GS
<b>mittlerer Rang</b>	31,08	17,67	35,7	16,5	30,19	25
<b>p</b>	<0,0005		<0,0005		0,02	

**TS**=Tourette-Patienten (N=20), **SCH**=schizophrene Patienten (N=26), **GS**=gesunde Kontrollen (N=28);

**p**=2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney U

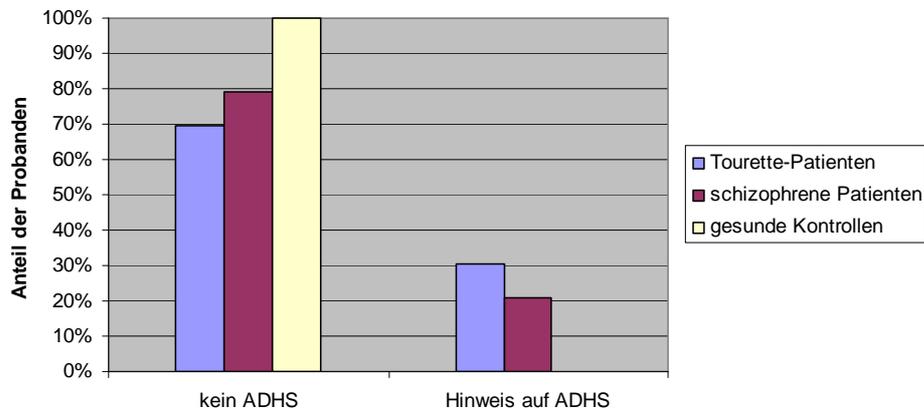
### **ASRS und ADHD-RS-IV**

Die ASRS (siehe 3.3.4) wurde von Erwachsenen, die ADHD-RS-IV (siehe 3.3.5) von Kindern ausgefüllt. 69,7% der Tourette Patienten, 59,4% der schizophrenen Patienten und 100% der gesunden Kontrollen füllten den Fragebogen aus. Bei der Analyse der ausgefüllten Fragebögen wurden die in Tabelle 32 und Abbildung 10 dargestellten Häufigkeiten für das Vorhandensein von ADHS ermittelt. Beim Gruppenvergleich für das Vorliegen von ADHS konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,001$ ). In der weiterführenden Auswertung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p < 0,0005$ ) sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p = 0,004$ ). Dabei war das Vorhandensein von ADHS bei Patienten, unter Berücksichtigung von Personen ohne ADHS, häufiger verglichen mit gesunden Kontrollen.

**Tabelle 32 Häufigkeiten eines Hinweises auf ADHS laut ASRS/ADHD-RS-IV in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

Hinweis auf ADHS	TS [%]	SCH [%]	GS [%]
<b>Nein</b>	69,6	78,95	100
<b>Ja</b>	30,4	21,05	0

**Abbildung 10** Graphische Darstellung der Häufigkeiten eines Hinweises auf ADHS in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.



Aufgrund der abweichenden Auswertung bei ASRS und ADHD-RS-IV werden im Folgenden jene Fragebögen getrennt betrachtet.

### ASRS

Die ASRS (siehe 3.3.4) wurde nur von Erwachsenen bearbeitet. Tabelle 33 gibt die Häufigkeiten für ADHS bei Erwachsenen wider. Tabelle 34 und Abbildung 11 zeigen erreichte Punktwerte pro Gruppe. Signifikante Unterschiede der erreichten Mittelwerte des ASRS beim Gruppenvergleich ergaben sich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,002$ ) sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,03$ ). Dabei erreichten Tourette-Patienten und schizophrene Patienten jeweils höhere Mittelwerte als gesunde Kontrollen (siehe Tabelle 34).

**Tabelle 33** Häufigkeiten eines Hinweises auf ADHS bei Erwachsenen in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

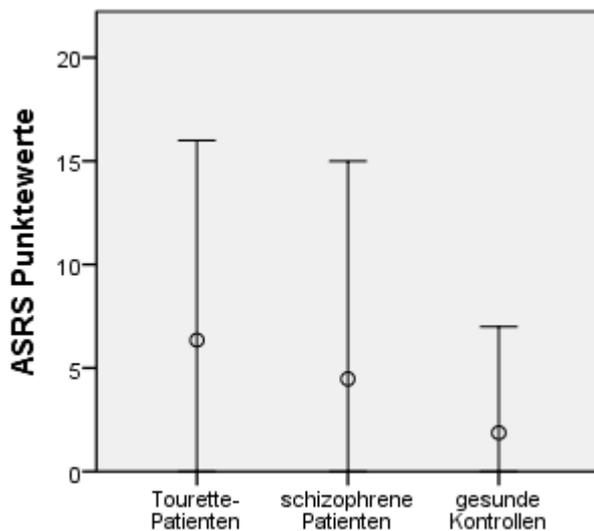
Hinweis auf ADHS	TS [%] N=18	SCH [%] N=19	GS [%] N=28
Nein	72,2	78,95	100
Ja	27,8	21,05	0

**Tabelle 34 Erreichte Punktwerte In der ASRS in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

ASRS	TS	SCH	GS
Minimum	0	0	0
Maximum	16	15	7
Mittelwert	6,35	4,47	1,87
$\sigma$	5,1	4,2	2,4

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 11 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte im ASRS in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.** Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



### ADHD-RS-IV

Die ADHD-RS-IV (siehe 3.3.5) wurde nur von Kindern ausgefüllt. Kinder als Studienteilnehmer gab es nur in der Gruppe der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollen. Tabelle 35 gibt die Häufigkeiten für ADHS bei Kindern wider. Tabelle 36 und Abbildung 12 zeigen erreichte Punktwerte pro Gruppe. Es ergaben sich beim Gruppenvergleich der erreichten Mittelwerte für ADHD-RS-IV keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,12$ ).

**Tabelle 35 Häufigkeiten eines Hinweises auf ADHS bei Kindern in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

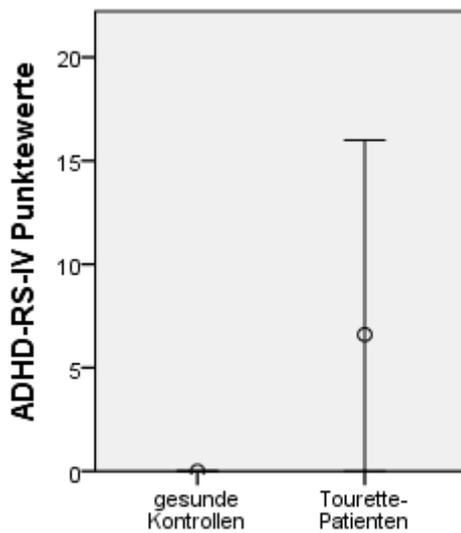
Hinweis auf ADHS	TS [%] N=5	GS [%] N=3
Nein	60	100
Ja	40	0

**Tabelle 36 Erreichte Punktwerte in der ADHD-RS-IV in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

ADHD-RS-IV	TS	GS
Minimum	0	0
Maximum	16	0
Mittelwert	6,6	0
$\sigma$	7,4	0

$\sigma$  =Standardabweichung

**Abbildung 12 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte in der ADHD-RS-IV in der Gruppe der Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.** Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



## **STAI**

Das STAI (siehe 3.3.6) wurde nur von Erwachsenen ausgefüllt. Es wurde von 76,9% der Tourette-Patienten, 71,9% der schizophrenen Patienten und 100% der gesunden Kontrollen bearbeitet. Das STAI besteht aus einer state- und einer trait-Angstskala, welche getrennt betrachtet werden.

### **State-Angstskala**

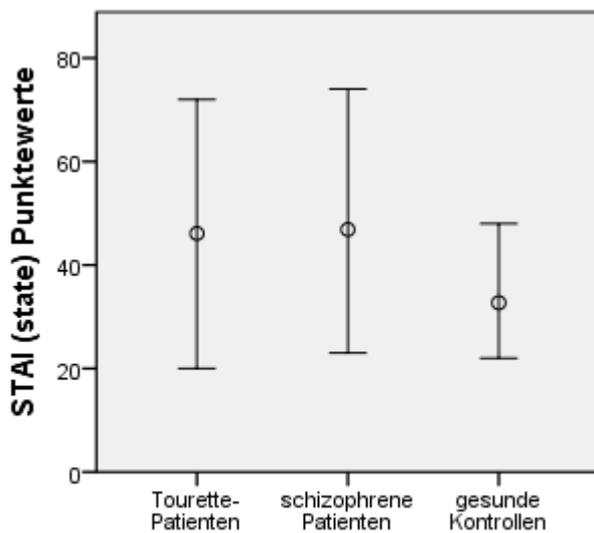
Die state-Angstskala misst das Vorhandensein von Angst als vorübergehenden emotionalen Zustand. Tabelle 37 und Abbildung 13 geben erreichte Punktwerte der state-Angstskala des STAI pro Gruppe wider. Signifikante Unterschiede erreichter Mittelwerte im Gruppenvergleich ergaben sich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p < 0,0005$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p < 0,0005$ ). Dabei lagen die Mittelwerte der Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten höher als der Mittelwert der gesunden Kontrollen.

**Tabelle 37 Erreichte Punktwerte in der STAI state-Angstskala in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

<b>State-Skala</b>	<b>TS</b>	<b>SCH</b>	<b>GS</b>
<b>Minimum</b>	20	23	22
<b>Maximum</b>	72	74	48
<b>Mittelwert</b>	46,1	46,87	32,71
<b><math>\sigma</math></b>	13,6	13,8	6,5

$\sigma$ =Standardabweichung

**Abbildung 13 Graphische Darstellung erreichter Punktwerte in der STAI state-Angstskala in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.**  
Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



### Trait-Angstskala

Die Trait-Angstskala misst Angst als Persönlichkeitsmerkmal. Die pro Gruppe erreichten Minimal- und Maximal-T-Werte (für T-Wert siehe 3.3.6) sind in Tabelle 38 wiedergegeben. Tabelle 39 zeigt die Anzahl der Personen der jeweiligen Gruppe, die unter, in oder über der Norm liegt. Die Abbildungen 14-16 vergleichen pro Gruppe die Anzahl der Personen, welche der Norm entsprechende und über der Norm liegende Werte in der trait-Angstskala erreichten. Der Norm entsprechen T-Werte von 40 bis 60. Im Vergleich der Verteilung um die Norm zwischen den Gruppen, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p < 0,0005$ ), sowie zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p < 0,0005$ ). Tourette-Patienten ( $p = 0,02$ ) und schizophrene Patienten ( $p < 0,0005$ ) hatten unter Berücksichtigung der Individuen, welche der Norm entsprechende Werte erreichten, signifikant öfter über der Norm liegende Werte im Vergleich zu gesunden Patienten.

**Tabelle 38** Minimum und Maximum erreichter T-Werte in der STAI trait-Angstskala in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

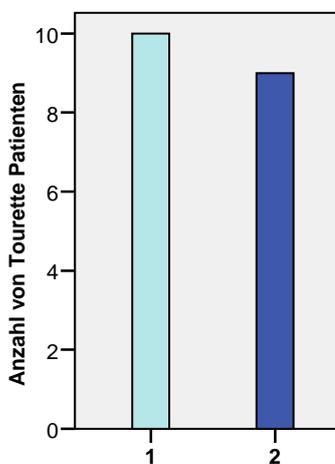
Trait-Skala T-Wert	TS	SCH	GS
Minimum	39	34	29
Maximum	83	83	62

**Tabelle 39** Anzahl von Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS), die in der STAI trait-Angstskala unter, innerhalb oder über der Norm der Allgemeinbevölkerung lagen.

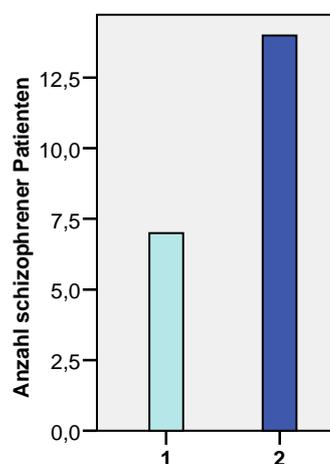
	TS	SCH	GS
Unter der Norm (T-Werte <40)	1	2	6
In der Norm (T-Werte 40-60)	10	7	19
Über der Norm (T-Werte >60)	9	14	3

**Abbildung 14-16** Graphische Darstellung der Anzahl von Tourette-Patienten (Abb.14), schizophrener Patienten (Abb.15) und gesunder Kontrollpersonen (Abb.16), die in der STAI trait-Angstskala innerhalb oder über der Norm lagen. 1 = innerhalb der Norm, 2 = über der Norm liegend.

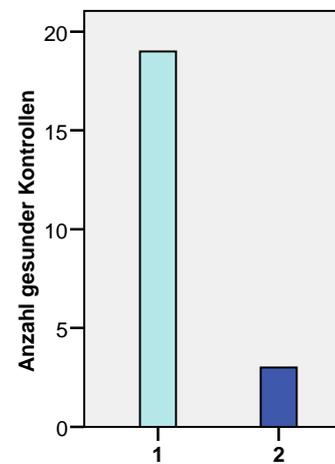
**Abbildung 14**



**Abbildung 15**



**Abbildung 16**



## Komorbiditäten

Bei der Betrachtung der Häufigkeiten für das Vorliegen von mindestens einer Komorbidität bei Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten wurden die Ergebnisse der Fragebögen verwendet (siehe 4.2). Da nicht alle Individuen alle Fragebögen ausgefüllt hatten, konnte der Parameter „mindestens eine Komorbidität“ nur für 23 Tourette- und 22 schizophrene Patienten bestimmt werden. Es ergaben sich die in Tabelle 40 dargestellten Häufigkeiten. Bei einem Vergleich zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens von mindestens einer Komorbidität ( $p=0,6$ ).

**Tabelle 40** Anzahl der Tourette-Patienten (TS) und schizophrenen Patienten (SCH) mit mindestens einer Komorbidität.

	<b>TS [N=23]</b>	<b>SCH [N=22]</b>
<b>Keine Komorbidität</b>	10	8
<b>Mindestens eine Komorbidität</b>	13	14

Bei Tourette-Patienten lag der Mittelwert der YGTSS höher bei denjenigen Individuen, welche mindestens eine Komorbidität hatten im Vergleich zu jenen ohne Komorbidität. Der Unterschied der Mittelwerte, die in Tabelle 41 dargestellt sind, war jedoch nicht signifikant ( $p=0,15$ ).

**Tabelle 41** YGTSS Mittelwerte im Vergleich zwischen Tourette-Patienten ohne und mit mindestens einer Komorbidität.

	<b>Keine Komorbidität N=10</b>	<b>≥ 1 Komorbidität N=13</b>
<b>YGTSS Mittelwert / <math>\sigma</math></b>	36,50 / 14,3	48,38 / 21,4

$\sigma$ =Standardabweichung

Bei den schizophrenen Patienten lag der Mittelwert der PANSS höher bei den Patienten, welche mindestens eine Komorbidität hatten im Vergleich zu jenen ohne Komorbidität. Der Unterschied der Mittelwerte, die in Tabelle 42 dargestellt sind, war jedoch nicht signifikant ( $p=0,5$ ).

**Tabelle 42 PANSS Mittelwerte im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten ohne und mit mindestens einer Komorbidität.**

	Keine Komorbidität N=8	≥ 1 Komorbidität N=14
<b>PANSS Mittelwert / <math>\sigma</math></b>	86,63 / 24,2	93,21 / 19,2

$\sigma$ =Standardabweichung

## 4.3 Blutwerte

**Tabelle 43 Mittelwerte von Leukozyten, segmentierten Granulozyten, Lymphozyten, CK, LDH, Harnstoff, GOT und alkalischer Phosphatase in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).**

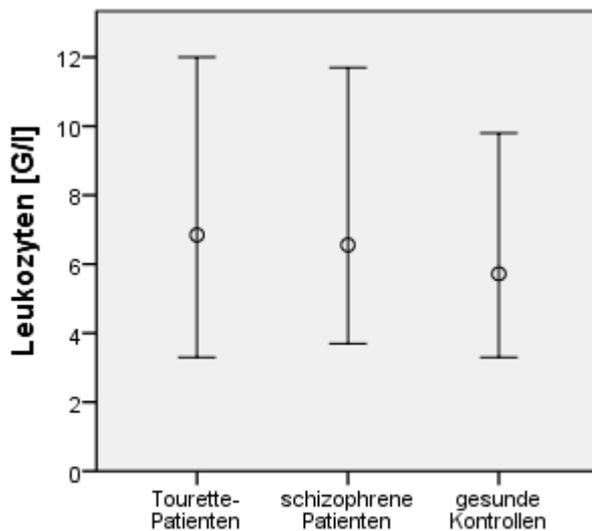
		TS	SCH	GS
<b>N/ Mittelwert/ <math>\sigma</math></b>	<b>Leukozyten</b>	33 / 6,85 / 2	32 / 6,56 / 1,7	31 / 5,72 / 1,4
	<b>segmentierte Granulozyten</b>	33 / 57,94 / 9,8	32 / 62,72 / 8,9	31 / 55,74 / 8,4
	<b>Lymphozyten</b>	33 / 31,18 / 8,5	32 / 27,22 / 8,1	31 / 33,84 / 7,8
	<b>CK</b>	32 / 150,5 / 89,1	31 / 96,48 / 58,7	31 / 122,1 / 62,3
	<b>LDH</b>	31 / 175,87 / 35,6	31 / 149,45 / 41,2	31 / 172,61 / 41,2
	<b>Harnstoff</b>	33 / 13,36 / 2,6	31 / 11,16 / 3,4	31 / 12,94 / 3,9
	<b>GOT</b>	33 / 25,85 / 6,9	32 / 20,19 / 5,6	31 / 22,74 / 5,1
	<b>alkalische Phosphatase</b>	32 / 123,25 / 94,9	30 / 68,63 / 24,8	31 / 84,52 / 67,1

N=Anzahl von Probanden,  $\sigma$ =Standardabweichung; Referenzwerte der Parameter siehe 3.5 Tabelle 12

Tabelle 43 führt nur diejenigen Blutwerte und deren Auswertung auf, bei denen sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich ergaben. Dies war der Fall bei Leukozyten, segmentierten Granulozyten, Lymphozyten, CK, LDH, Harnstoff, GOT und alkalischer Phosphatase. Dabei befinden sich alle Mittelwerte im Normbereich.

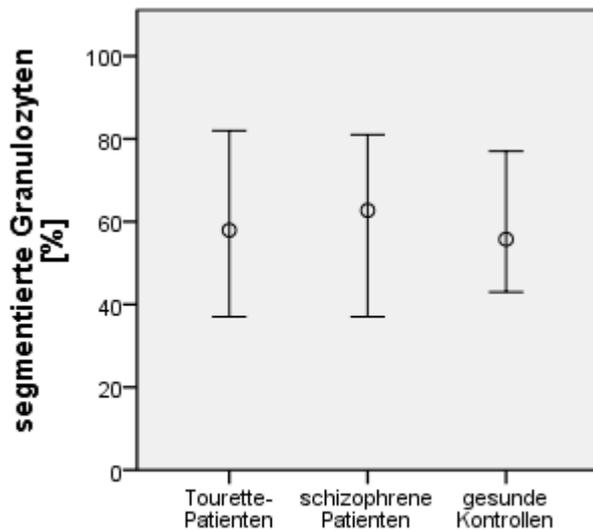
Bei Leukozyten wurde ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,01$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,035$ ) festgestellt. Dabei erreichten die Kontrollen die niedrigsten Werte (siehe Abbildung 17).

**Abbildung 17** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen Leukozyten in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



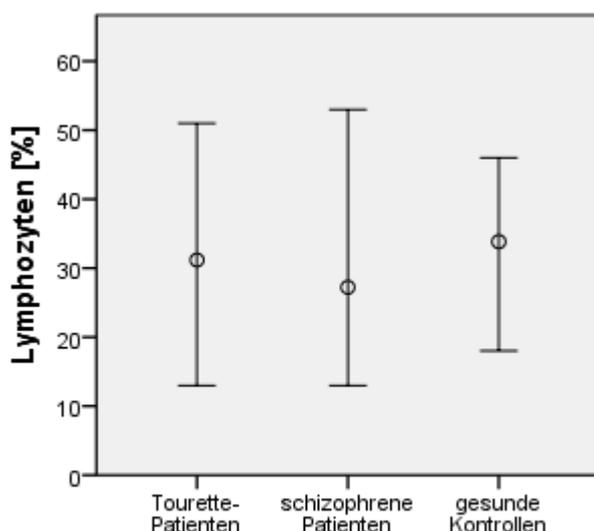
Bei segmentierten Granulozyten wurde ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,04$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,002$ ) festgestellt. Schizophrene Patienten erreichten hierbei die höchsten Werte (siehe Abbildung 18).

**Abbildung 18** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen segmentierten Granulozyten in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



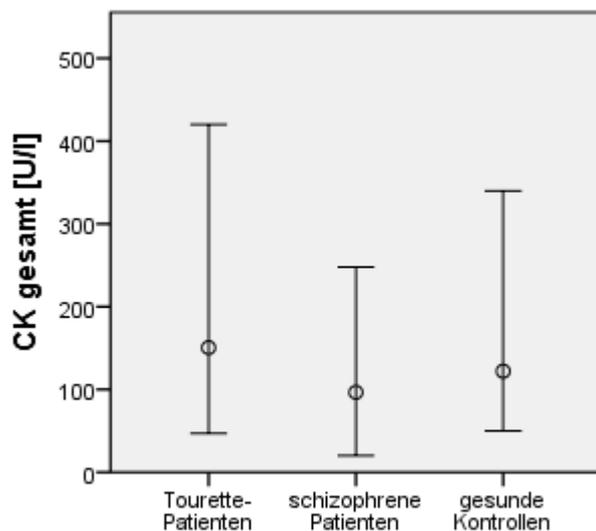
Bei Lymphozyten wurde ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,002$ ) festgestellt, wobei Gesunde im Durchschnitt einen höheren Anteil von Lymphozyten im Blutbild hatten (siehe Abbildung 19).

**Abbildung 19** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen Lymphozyten in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



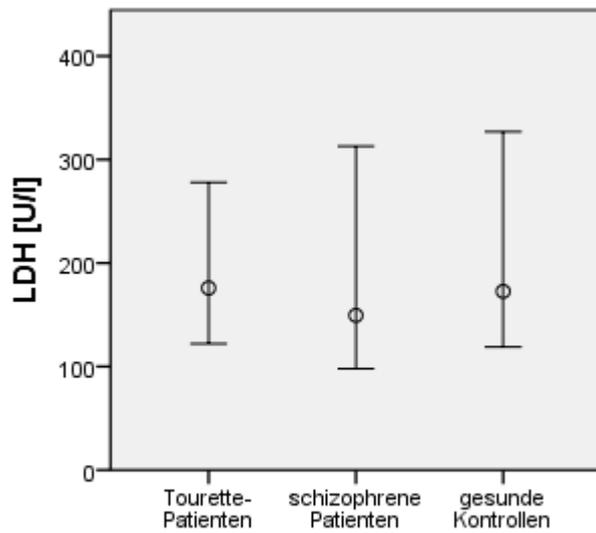
Ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,005$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,04$ ) zeigte sich bei der Auswertung der CK. Schizophrene Patienten hatten die niedrigsten CK-Werte (siehe Abbildung 20).

**Abbildung 20** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen CK in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



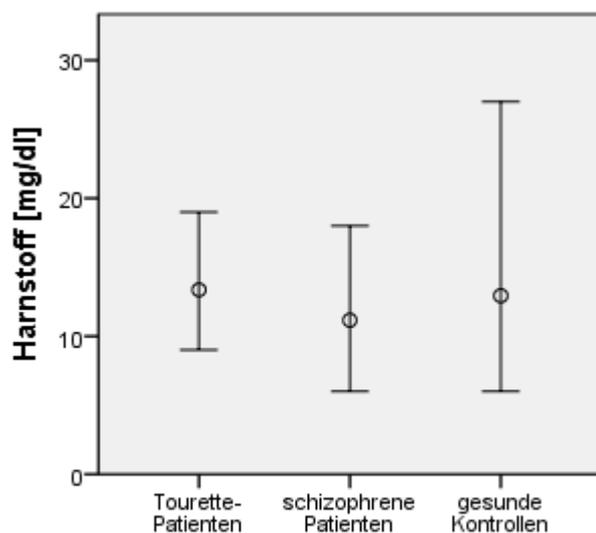
Ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p<0,01$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,03$ ) zeigte sich bei Betrachtung der LDH. Schizophrene Patienten hatten die niedrigsten Werte für LDH im Serum (siehe Abbildung 21).

**Abbildung 21** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen LDH in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



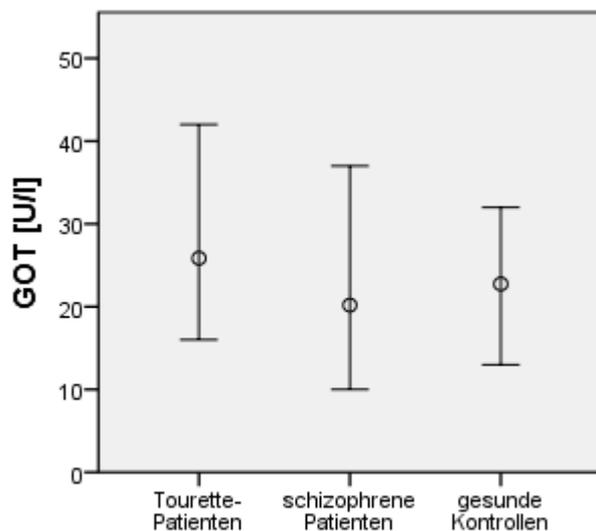
Bei Harnstoff wurde ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,005$ ) festgestellt, wobei Tourette-Patienten höhere Werte für Harnstoff hatten (siehe Abbildung 22).

**Abbildung 22** Graphische Darstellung des im Blut gemessenen Harnstoffs in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



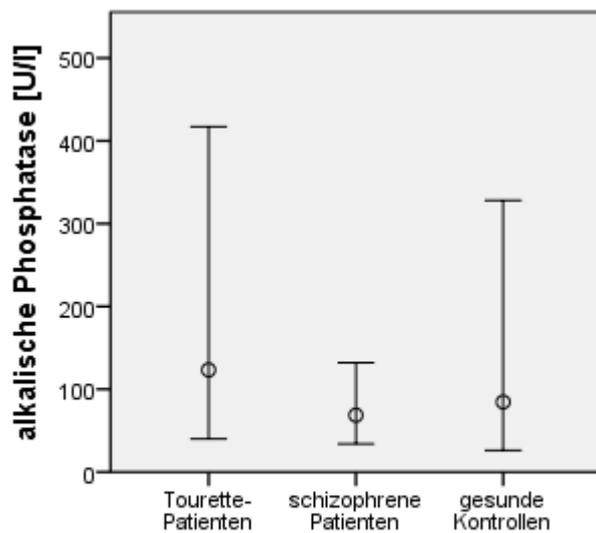
Bei Analyse der GOT-Werte im Gruppenvergleich wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,001$ ) und zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,045$ ) festgestellt. Tourette-Patienten hatten die höchsten GOT-Werte im Serum (siehe Abbildung 23).

**Abbildung 23** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen GOT in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



Ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,006$ ) und zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,01$ ) wurde bei Betrachtung der alkalischen Phosphatase festgestellt. Dabei erreichten Tourette-Patienten die höchsten Werte für alkalische Phosphatase im Serum (siehe Abbildung 24).

**Abbildung 24** Graphische Darstellung der im Blut gemessenen alkalischen Phosphatase in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Darstellung von Mittelwerten (Kreise) und erreichten Maximal- und Minimalwerten pro Gruppe.



## 4.4 Serologische Daten

Für die Auswertung wurden die Werte kategorisiert (siehe 3.6). Es wurde unterschieden in positiv und negativ für den jeweiligen Antikörpertiter. Es wurden vorerst die Häufigkeiten pro Gruppe für positivtitrige und negativtitrige Individuen untersucht, um anschließend Unterschiede im Gruppenvergleich zu ermitteln. Bei Signifikanz wurden die Unterschiede zwischen jeweils zwei Gruppen post hoc nochmals näher beleuchtet. Aufgrund einer hohen Durchseuchungsrate bei Masern und HHV6 wurden diese Variablen für die weitere Auswertung ausgeschlossen (siehe Tabelle 44).

**Tabelle 44** Durchseuchungsraten für Masern IgG und HHV6 IgG, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

Einen positiven Titer für Masern IgG hatten 30 von 32 Tourette-Patienten, 29 von 31 schizophrenen Patienten und 27 von 30 gesunden Kontrollpersonen. Einen positiven Titer für HHV6 IgG hatten alle 32 Tourette-Patienten, 29 von 30 schizophrenen Patienten und alle 29 gesunden Kontrollpersonen.

	Masern IgG			HHV6 IgG		
	TS	SCH	GS	TS	SCH	GS
<b>positiv</b>	30	29	27	32	29	29
<b>negativ</b>	2	2	3	0	1	0

#### 4.4.1 Toxoplasma gondii

Es sollte berücksichtigt werden, dass nur 7 Tourette-Patienten auf Toxoplasma gondii getestet wurden. Tabelle 45 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für T. gondii IgG, IgM und IgA (für T. gondii siehe 1.6.1) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 45 Durchseuchungsraten für Toxoplasma gondii (T. gondii) IgG, IgM und IgA, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.**

	T. gondii IgG		T. gondii IgM		T. gondii IgA	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	4	3	0	7	1	6
<b>Schizophrene Patienten</b>	12	19	1	30	1	30
<b>Gesunde Kontrollen</b>	6	24	0	30	0	30
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test. p=0,1</i>		<i>Fisher Test. p=1</i>		<i>Fisher Test. p=0,2</i>	

#### 4.4.2 Viren

##### CMV

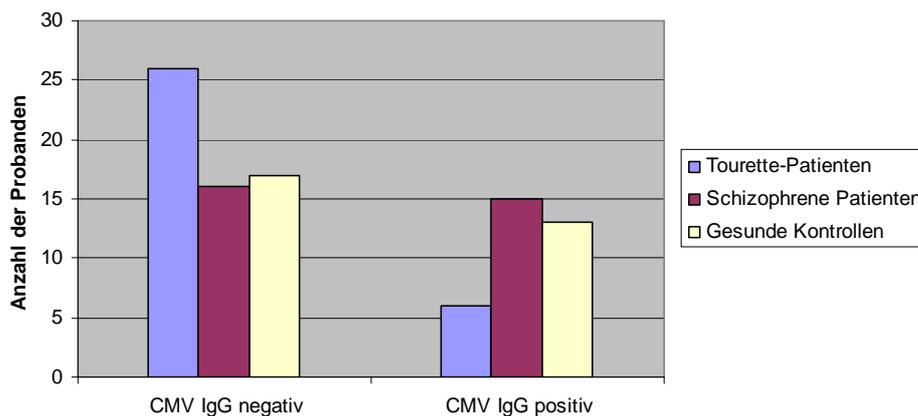
Tabelle 46 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für CMV IgG und IgM (für CMV siehe 1.6.2.1) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. In der Gruppe der Tourette-Patienten hatten sechs einen positiven Titer für CMV IgG, kein Patient war positiv für CMV IgM. In der Gruppe schizophrener Patienten hatten 15 einen positiven Titer für CMV IgG, drei Patienten waren positiv für CMV IgM. In der Gruppe gesunder Kontrollen hatten 13 einen positiven Titer für CMV IgG, kein Proband war positiv für CMV IgM.

Abbildung 25 veranschaulicht die Anzahl der Personen pro Gruppe mit positiven und negativen Titern für CMV IgG. Unter CMV IgG positiven schizophrenen Patienten hatten 50% eine Erstmanifestation der Erkrankung.

**Tabelle 46** Durchseuchungsraten für Cytomegalievirus (CMV) IgG und IgM, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

	CMV IgG		CMV IgM	
	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	6	26	0	32
<b>Schizophrene Patienten</b>	15	16	3	28
<b>Gesunde Kontrollen</b>	13	17	0	30
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: p=0,03</i>		<i>Fisher Test: p=0,07</i>	

**Abbildung 25** Graphische Darstellung der Durchseuchungsraten für Cytomegalievirus (CMV) IgG in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.



Die Unterschiede der Verteilungen positiver und negativer Titer für CMV IgG im Gruppenvergleich waren signifikant ( $p=0,03$ ). Weiterführende Fisher Tests für CMV IgG zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,02$ ), wobei die Anzahl positiver Titer, unter Berücksichtigung negativer Titer, bei schizophrenen Patienten höher lag als bei Tourette-Patienten.

## **HSV1/2**

Tabelle 47 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für HSV1/2 IgG und IgM (für HSV siehe 1.6.2.2) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. In der Gruppe der Tourette-Patienten hatten

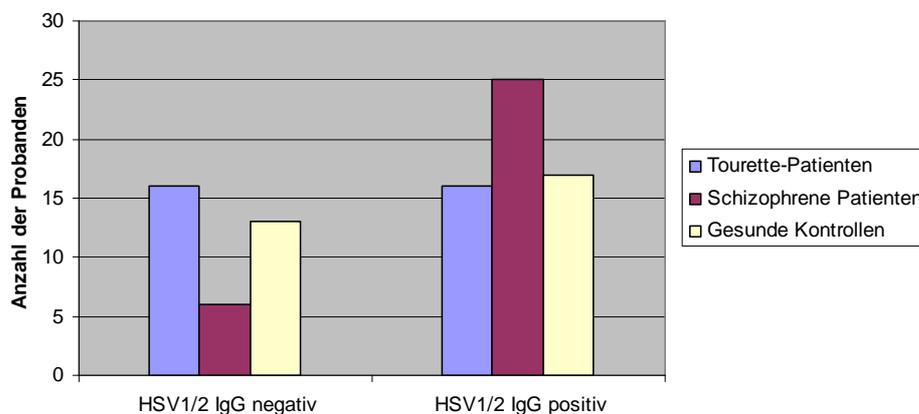
16 einen positiven Titer für HSV1/2 IgG, kein Patient war positiv für HSV1/2 IgM. In der Gruppe schizophrener Patienten hatten 25 einen positiven Titer für HSV1/2 IgG, ein Patient war positiv für HSV1/2 IgM. In der Gruppe gesunder Kontrollen hatten 17 einen positiven Titer für HSV1/2 IgG, kein Proband war positiv für HSV1/2 IgM.

Abbildung 26 veranschaulicht die Anzahl der Personen pro Gruppe mit positiven und negativen Titern für HSV1/2 IgG. 44% der HSV1/2 IgG positiven schizophrenen Patienten hatten eine Erstmanifestation der Erkrankung.

**Tabelle 47 Durchseuchungsraten für Herpes simplex Virus 1/2 (HSV1/2) IgG und IgM, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.**

	HSV1/2 IgG		HSV1/2 IgM	
	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	16	16	0	32
<b>Schizophrene Patienten</b>	25	6	1	30
<b>Gesunde Kontrollen</b>	17	13	0	29
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: p=0,03</i>		<i>Fisher Test: p=0,65</i>	

**Abbildung 26 Graphische Darstellung der Durchseuchungsraten für Herpes simplex Virus 1/2 (HSV1/2) IgG in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.**



Die Unterschiede der Verteilungen positiver und negativer Titer für HSV1/2 IgG im Gruppenvergleich waren signifikant ( $p=0,03$ ). Weiterführende Fisher Tests für HSV1/2 IgG zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,02$ ), wobei die Anzahl positiver Titer bei schizophrenen Patienten höher lag als bei Tourette-Patienten.

### **EBV**

Tabelle 48 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für EBV VCA-IgG, VCA-IgM, early antigen und EBNA (für EBV siehe 1.6.2.3) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 48** Durchseuchungsraten für Epstein-Barr Virus VCA IgG, VCA IgM, early antigen und EBNA, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten (TS), schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollpersonen (GS).

	VCA IgG		VCA IgM		early antigen		EBNA	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>TS</b>	26	6	1	31	5	27	22	10
<b>SCH</b>	28	3	4	27	4	27	27	4
<b>GS</b>	26	4	0	30	4	26	25	5
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: <math>p=0,6</math></i>		<i>Fisher Test: <math>p=0,08</math></i>		<i>Fisher Test: <math>p=1</math></i>		<i>Fisher Test: <math>p=0,2</math></i>	

### **4.4.3 Bakterien**

#### **Mycoplasma pneumoniae**

Tabelle 49 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für M. pneumoniae IgG und IgM (für M. pneumoniae siehe 1.6.4) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 49** Durchseuchungsraten für *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) IgG und IgM, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

	M. pneumoniae IgG		M. pneumoniae IgM	
	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	20	8	0	28
<b>Schizophrene Patienten</b>	22	9	4	27
<b>Gesunde Kontrollen</b>	26	4	4	26
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: p=0,3</i>		<i>Fisher Test: p=0,1</i>	

### **Chlamydia trachomatis**

In Tabelle 50 sind die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für *C. trachomatis* IgG und IgM (für *C. trachomatis* siehe 1.6.5.1) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter zu sehen. In der Gruppe der Tourette-Patienten hatten fünf einen positiven Titer für *C. trachomatis* IgG, fünf Patienten waren positiv für IgA. In der Gruppe schizophrener Patienten hatten acht einen positiven Titer für *C. trachomatis* IgG, neun Patienten waren positiv für IgA. In der Gruppe gesunder Kontrollen hatte kein Proband einen positiven Titer für *C. trachomatis* IgG, drei Probanden waren positiv für IgA.

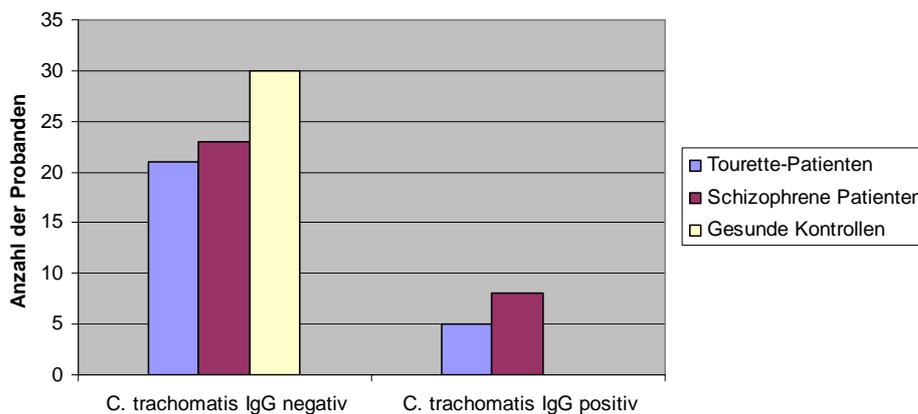
Abbildung 27 veranschaulicht die Anzahl der Personen pro Gruppe mit positiven und negativen Titern für *C. trachomatis* IgG. Unter *C. trachomatis* IgG positiven schizophrenen Patienten hatten 53,3% eine Erstmanifestation der Erkrankung.

Die Unterschiede der Verteilungen positiver und negativer Titer für *C. trachomatis* IgG im Gruppenvergleich waren signifikant ( $p=0,007$ ). Weiterführende Fisher Tests für *C. trachomatis* IgG zeigten signifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,02$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,005$ ). Dabei lag die Anzahl positiver Titer, unter Berücksichtigung negativer Titer, bei Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten höher als bei den gesunden Kontrollen.

**Tabelle 50** Durchseuchungsraten für Chlamydia trachomatis (C. trachomatis) IgG und IgA, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

	C. trachomatis IgG		C. trachomatis IgA	
	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	5	21	5	21
<b>Schizophrene Patienten</b>	8	23	9	22
<b>Gesunde Kontrollen</b>	0	30	3	27
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: p=0,007</i>		<i>Fisher Test: p=0,2</i>	

**Abbildung 27** Graphische Darstellung der Durchseuchungsraten für Chlamydia trachomatis (C. trachomatis) IgG in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.



### Chlamydia pneumoniae

Tabelle 51 zeigt die Anzahl der Personen mit positiven und negativen Titern für C. pneumoniae IgG und IgA (für C. pneumoniae siehe 1.6.5.2) und die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für jene Parameter. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tourette-Patienten, die aktuell Neuroleptika einnahmen, hatten signifikant häufiger negative Antikörpertiter für C. pneumoniae IgA als Tourette-Patienten, welche keine Neuroleptika einnahmen (p=0,03) (siehe Tabelle 52).

**Tabelle 51** Durchseuchungsraten für *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) IgG und IgA, jeweils in der Gruppe der Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

	C. pneumoniae IgG		C. pneumoniae IgA	
	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>Tourette-Patienten</b>	17	11	12	16
<b>Schizophrene Patienten</b>	17	14	9	22
<b>Gesunde Kontrollen</b>	13	17	11	19
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>Fisher Test: p=0,4</i>		<i>Fisher Test: p=0,5</i>	

**Tabelle 52** Durchseuchungstiter für *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) IgA in Abhängigkeit der Neuroleptikaeinnahme in der Gruppe der Tourette-Patienten. In der Gruppe der Tourette-Patienten nahmen 15 von 17 *C. pneumoniae* IgA titernegativen Patienten Neuroleptika ein, 6 von 11 *C. pneumoniae* IgA titerpositiven Patienten nahmen keine Neuroleptika ein; dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,03$ ).

		C. pneumoniae IgA	
		negativ	positiv
<b>NL</b>	nein	2	6
	ja	15	5
		<i>Fisher Test: p=0,03</i>	

**NL** = aktuelle Neuroleptikaeinnahme

#### 4.4.4 Zusammenhang zwischen Serofrequenz und Klinik

Bei der Prüfung eines Zusammenhanges zwischen dem Schweregrad der Erkrankung bei Tourette-Patienten und positiven Antikörpertitern im Vergleich zu negativen Antikörpertitern gab es keine signifikanten Unterschiede.

Für schizophrene Patienten ergaben sich mit einer Ausnahme keine signifikanten Ergebnisse. Schizophrene Patienten, welche einen negativen Titer für *M. pneumoniae* IgG hatten, erreichten einen signifikant höheren Mittelwert der PANSS im Vergleich zu *M. pneumoniae* IgG titerpositiven schizophrenen Patienten (siehe Tabelle 53).

**Tabelle 53 PANSS Mittelwerte in Abhängigkeit von *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) IgG Titern bei schizophrenen Patienten.**

	<b>M. pneumoniae IgG negativ (N=9)</b>	<b>M. pneumoniae IgG positiv (N=22)</b>
<b>PANSS Mittelwert</b>	109,22	85,82
<b>[Standardabweichung]</b>	[14,5]	[18,6]
<b>Gruppenvergleich</b>	<i>T-Test bei unabhängigen Stichproben: p=0,002</i>	

Weiterhin wurden die Positiv- und Negativskala der PANSS getrennt betrachtet und in Zusammenhang mit den Antikörpertitern gebracht (siehe Tabelle 54). Bei Betrachtung der Positivskala ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Patienten, welche seronegativ oder –positiv für die untersuchten Erreger waren. Bei der Analyse der Negativskala hingegen zeigten sich signifikant höhere Mittelwerte bei denjenigen Patienten, welche titerpositiv waren für EBV VCA IgG ( $p=0,008$ ), EBV EBNA ( $p=0,05$ ) und HSV1/2 IgG ( $p=0,04$ ) im Vergleich zu titernegativen Patienten. Im Gegensatz dazu erreichten *M. pneumoniae* IgG negative Patienten signifikant höhere Mittelwerte der Negativskala im Vergleich mit Titerpositiven ( $p<0,0005$ ).

**Tabelle 54 Mittelwerte der PANSS-Negativskala in Abhängigkeit von *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) IgG, Epstein Barr Virus (EBV) VCA IgG, EBV EBNA und HSV1/2 IgG Titern bei schizophrenen Patienten.**

<b>Serostatus</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert der PANSS Negativskala</b>	<b><math>\sigma</math></b>	<b>p</b>
<b>M. pneumoniae IgG</b>				
0*	9	31,56	4,8	<0,0005
1*	22	20,77	6,2	
<b>EBV VCA IgG</b>				
0*	2	10,5	5	0,008
1*	29	24,83	6,9	
<b>EBV EBNA</b>				
0*	4	17	8,5	0,05
1*	27	24,93	7,1	
<b>HSV1/2 IgG</b>				
0*	6	18,33	6,7	0,04
1*	25	25,24	7,3	

\* 0=titernegativ/1=titerpositiv für den jeweiligen Erreger, **N**=Anzahl schizophrener Patienten,  **$\sigma$** =Standardabweichung, **p**=Wahrscheinlichkeit nach T-Test bei unabhängigen Stichproben

Des Weiteren wurden einzelne Fragebögen zur Evaluation von Komorbiditäten (siehe 3.3) für die jeweiligen Gruppen in Zusammenhang mit Antikörpertitern gebracht (siehe Tabelle 55). In der Gruppe der Tourette-Patienten erreichten Individuen, welche C. pneumoniae IgA positiv ( $p=0,01$ ) und HSV1/2 IgG positiv ( $p=0,03$ ) waren, signifikant höhere Gesamtwerte in der (C)Y-BOCS (siehe 3.3.2) als Titernegative. Schizophrene Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen EBV VCA IgG ( $p<0,05$ ), EBV EBNA ( $p=0,003$ ) und HSV1/2 IgG ( $p=0,001$ ) erreichten signifikant niedrigere Gesamtwerte im (C)Y-BOCS als Titernegative. CMV IgM positive ( $p=0,03$ ) schizophrene Patienten erreichten eine signifikant niedrigere Punktezah im ASRS. In der Gruppe der gesunden Kontrollen erreichten M. pneumoniae IgG negative ( $p=0,03$ ) bzw. CMV IgG positive Individuen ( $p=0,03$ ) eine signifikant höhere Gesamtpunktezah im STAI (siehe 3.3.6) als Titerpositive bzw. Titernegative.

**Tabelle 55 Mittelwerte der (C)Y-BOCS, ASRS und des STAI in Abhängigkeit von verschiedenen Antikörpertitern (C. pneumoniae IgA/IgG, HSV1/2 IgG, EBV VCA IgG, EBV EBNA, CMV IgM/IgG), jeweils in der Gruppe der schizophrenen und Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen.**

<b>Tourette-Patienten</b>				
<b>C. pneumoniae IgA</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert der (C)Y-BOCS</b>	<b><math>\sigma</math></b>	<b>p</b>
0*	13	3,85	4,7	0,01
1*	10	9,3	4,9	
<b>HSV1/2 IgG</b>				
0*	11	3,55	6,1	0,03
1*	14	9,21	6	
<b>Schizophrene Patienten</b>				
<b>EBV VCA IgG</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang der (C)Y-BOCS</b>		
0*	1	23		<0,05
1*	24	12,58		
<b>EBV EBNA</b>				
0*	2	23,5		0,003
1*	23	12,09		
<b>HSV1/2 IgG</b>				
0*	4	20,63		0,001
1*	21	11,55		
<b>CMV IgM</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert der ASRS</b>	<b><math>\sigma</math></b>	<b>p</b>
0*	16	4,94	4,4	0,03
1*	3	2	1	
<b>gesunde Kontrollen</b>				
<b>M. pneumoniae IgG</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert des STAI</b>	<b><math>\sigma</math></b>	<b>p</b>
0*	3	81	13	0,03
1*	24	64,04	12,2	
<b>CMV IgG</b>				
0*	14	60,79	10	0,03
1*	13	71,46	14,3	

\* 0=titernegativ/1=titerpositiv für den jeweiligen Erreger, N=Anzahl der Probanden,  $\sigma$  = Standardabweichung, p=Wahrscheinlichkeit

# 5 Diskussion

## 5.1 Diskussion der Methoden

### 5.1.1 Studienkollektiv

Es wurden 33 Tourette-Patienten, 32 schizophrene Patienten und 31 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Das Studienkollektiv konnte nicht vollständig nach Alter und Geschlecht gematched werden, jedoch wurden signifikante Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung im Gruppenvergleich ausgeschlossen. Dies lag an der unterschiedlichen Anzahl von Patienten (N=65) und Gesunden (N=31) und am unterschiedlichen charakteristischen Manifestationsalter der Erkrankungen. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass über den gesamten Studienzeitraum hinweg immer abwechselnd Patienten und gesunde Kontrollen untersucht wurden, um den Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen und Häufungen von Laborfehlern zu minimieren. Unseres Wissens ist dies die erste Studie mit einer in diesem Umfang durchgeführten Titeruntersuchung, vor allem bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten.

Der anamnestische Ausschluss eines aktuellen Infekts war ein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Damit sollten Verzerrungen von an diese Studie anschließenden Untersuchungen (siehe 3.4) von inflammatorisch und immunologisch wirksamen Parametern verhindert werden. Bei einem schizophrenen Patienten und zwei gesunden Kontrollen lag ein vor kurzem durchgemachter Infekt vor, welcher zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie anamnestisch und inspektorisch nicht mehr vorhanden war. Im Blutbild waren lediglich leichte Erhöhungen des CRP (0,55 – 1,18mg/dl) und der Lymphozyten (45%) bei zwei Patienten nachzuweisen (für Referenzwerte der Blutparameter siehe 3.5).

Da eine immunmodulatorische Wirkung von Neuroleptika bereits beschrieben wurde (Sugino et al., 2009), war ein weiteres Ausschlusskriterium die Einnahme von Neuroleptika. Es wurde kein limitierender Zeitraum für die zuletzt durchgeführte Neuroleptikaeinnahme festgelegt. Da das Tourette Syndrom keine häufig vorkommende Erkrankung ist (siehe 1.2.1), konnte dieses Kriterium nur für schizophrene Patienten eingehalten werden. Immerhin erhielten 27,3% der Tourette-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine Neuroleptika. Eine

Ausnahme stellte ein Individuum der Gruppe schizophrener Patienten mit Einnahme von Amisulprid dar, welches erstmals zwei Stunden vor Blutentnahme eingenommen wurde. Eine Wirkung des Neuroleptikums auf das Immunsystem oder die Klinik kann zu jenem Zeitpunkt somit ausgeschlossen werden.

Vor dem Hintergrund der Inhomogenität der Patienten vor allem in Bezug auf die Teilnahme an der Bearbeitung der Fragebögen und der Medikamenteneinnahme bei Tourette-Patienten ist die Fallzahl als limitierend anzusehen.

### **5.1.2 Fragebögen**

Es wurden Fragebögen zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung (siehe 3.2) und von Komorbiditäten (siehe 3.3) verwendet. Die Anzahl der Studienteilnehmer und beantworteten Fragebögen sind teilweise ungleich. Dies lag daran, dass sich viele Tourette-Patienten ambulant vorstellten, die Fragebögen mitnahmen und nicht zurückschickten. Bei schizophrenen Patienten waren formalgedankliche Verlangsamung, Blockierung und paranoide Verarbeitung häufige Gründe, die zum Nichtbearbeiten der Fragebögen führten.

Zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung bei Touretten-Patienten wurde die YGTSS (siehe 3.2.2), bei schizophrenen Patienten die PANSS (siehe 3.2.3) eingesetzt. Beides sind validierte Fragebögen mit guter Reliabilität, die häufig in Klinik und Studien eingesetzt werden (Kay et al., 1987;Storch et al., 2005;Leckman et al., 1989).

Das BDI (siehe 3.3.1) wurde zur Evaluation einer begleitenden Depression verwendet. Es werden nicht alle somatischen Symptome einer Depression berücksichtigt (z.B. motorische Auffälligkeiten oder Gewichtszunahme). Da das BDI nur zum Screening herangezogen wurde, konnte dies vernachlässigt werden. Der Fragebogen ist bei Personen zwischen 16 und 80 Jahren anwendbar und wurde deshalb auf Erwachsene beschränkt. Das BDI verfügt über eine hohe interne Konsistenz, hohe Inhaltsvalidität und wird weltweit eingesetzt (Richter et al., 1998).

Die Y-BOCS (siehe 3.3.2) wurde bei Erwachsenen und die CY-BOCS (siehe 3.2.3) bei Kindern zur Erfassung einer Zwangserkrankung verwendet. Im Gegensatz zum Hamburger Zwangsinventar (HZI) werden zwar statt der Zwangssymptome der letzten 3 Monate nur diejenigen der letzten Woche beurteilt, jedoch kann bei Verwendung des (C)Y-BOCS unabhängig von Anzahl und Art der Zwänge der Schweregrad der Zwangsstörung bei Patienten mit unterschiedlichen Denk- und

Handlungszwängen beurteilt werden. Es verfügt über gute Validität und Reliabilität und schnitt in einer Vergleichsstudie zum Leyton Obsessional Inventory (LOI) unter anderem bezüglich der Reliabilität besser ab (Kim et al., 1990).

Zur Erfassung eines ADHS wurde bei Erwachsenen die ASRS (siehe 3.3.4) und bei Kindern die ADHD-RS-IV (siehe 3.3.5) eingesetzt. Beide Fragebögen basieren auf den diagnostischen Kriterien für ADHS nach DSM-IV und verfügen über gute Reliabilität und Validität (Reuter et al., 2006; Döpfner et al., 2006).

Das STAI (siehe 3.3.6) wurde zur Erfassung von Angst bei Erwachsenen eingesetzt. Normwerte getrennt nach Männern und Frauen bestehen nur für die Trait-Subskala. Bei der State-Subskala werden lediglich die absoluten Mittelwerte pro Gruppe verglichen. Das STAI ist ein reliables und valides Messinstrument, welches sowohl bei klinischen als auch nicht klinischen Populationen eingesetzt wird (Grant et al., 2008).

### **5.1.3 Blutproben**

Die Blutentnahme erfolgte mit wenigen Ausnahmen, aufgrund organisatorischer Schwierigkeiten, vormittags. Damit sollte gewährleistet sein, dass bei allen Studienteilnehmern die Cortisolkonzentrationen annähernd gleich waren, da diese tageszeitlichen Schwankungen unterliegen. Dies war aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung des Cortisols von Bedeutung.

Die Versendung an die entsprechenden Labore und Weiterverarbeitung der Blutproben zur Bestimmung des Differentialblutbildes und von Parametern der klinischen Chemie erfolgte schnellstmöglich nach Blutentnahme. Hierdurch sollten somatische Erkrankungen ausgeschlossen und Entzündungsparameter erfasst werden. Antikörpertiterbestimmungen gegen bestimmte Erreger erfolgten mittels ELISA zu einem späteren Zeitpunkt aus bis dahin bei -80°C gelagerten Seren. Dabei handelt es sich um eine gut etablierte und auch in der klinischen Diagnostik angewandte verlässliche Methode. Da nicht bei allen Patienten die gleiche Menge Serum aus dem Überstand der Blutproben gewonnen werden konnte, fehlen für einige Studienteilnehmer bestimmte Antikörpertiter. Auf der Basis vorbeschriebener Theorien über mögliche Ätiologien des Tourette Syndroms (Müller, 2007) und der Schizophrenie (Yolken and Torrey, 2008) bildeten Antikörpertiterbestimmungen und deren Vergleich zwischen den Gruppen das Kernthema dieser Studie. Die Auswahl der zu überprüfenden Pathogene erfolgte auf Basis bereits veröffentlichter Daten im

Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen und pathogener Eigenschaften der Erreger, wie z.B. Neurotropie.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Anamnestische Daten**

Neben der Hauptfragestellung bezüglich der Titerdifferenzen zwischen Patientenkollektiv und gesunder Kontrollgruppe interessierte auch die Infektionsanamnese. Bei der Frage nach häufig wieder auftretenden Infektionen in der Kindheit und frühen Jugend bejahten signifikant mehr schizophrene (28,1%) als auch Tourette-Patienten (48,5%) diese Frage, im Gegensatz zu gesunden Studienteilnehmern (3,2%). Dies könnte als ein Hinweis auf die Bedeutung von Infekten in der Ätiologie dieser Erkrankungen gedeutet werden. Eine häufig auftretende Fragestellung ist jene, ob die bereits beschriebenen Titerauffälligkeiten bei psychiatrischen Patienten ein Resultat der Erkrankung sind (z.B. aufgrund veränderter Verhaltensweisen) oder ob Infektionen zur Entwicklung der Erkrankung beitragen. Unsere Daten weisen darauf hin, dass eine Häufung von Infektionen bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung vorlag. Als ein Mangel dieser Untersuchung kann die nicht genauer spezifizierbare Häufigkeitsangabe für Infekte betrachtet werden. Die Studienteilnehmer konnten sich selten an die Anzahl der durchgemachten Infekte während der Kindheit und frühen Jugend erinnern. Eine Angabe von „häufigen Infekten“ oder aber „seltenen Infekten“ in der Vergangenheit war hingegen bei allen Individuen möglich. Weiterhin muss bedacht werden, dass diese Angaben aufgrund verschiedener Faktoren, unter anderen dem unterschiedlichen Erinnerungsvermögen und unterschiedlicher subjektiver Wertung von Infekten, von zweifelhafter Validität sind.

Bezüglich des Erkrankungsalters konnten beim Vergleich von Patienten mit häufigen früheren Infekten und jenen ohne häufige frühere Infekte keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zwei schizophrene Patienten gaben den aktuellen Konsum von Cannabis an. Bei Erstmanifestation psychotischer Symptome unter Drogeneinfluss wird die Diagnose einer Substanz-induzierten psychotischen Störung gestellt (ICD-10: F1x.5). Bei jenen

Patienten lag keine Erstmanifestation der Schizophrenie vor. Die Diagnose wurde bereits vor 4 bzw. 1 Jahr(en) gestellt und es bestand(en) bereits 2 bzw. 1 stationäre(r) Krankenhausaufenthalt(e) in Zusammenhang mit der Schizophrenie. Da bei beiden Patienten demnach keine Substanz-induzierte psychotische Störung, sondern eine Schizophrenie vorliegt, wurden sie nicht aus der Studie ausgeschlossen.

### **5.2.2 Komorbiditäten**

An eventuell begleitenden Erkrankungen wurden Depression, Zwang, ADHS und Angst betrachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde bei Kindern, die es nur in der Gruppe der Tourette-Patienten (N=7) und gesunden Kontrollen (N=3) gab, die Evaluation von begleitenden Erkrankungen auf Zwänge und ADHS beschränkt. Die Fragebögen wurden als Screeningtool eingesetzt und sollten eine genauere Dokumentation der Klinik und einen objektiven Vergleich zwischen Studienteilnehmern ermöglichen. Hierbei wurden Auffälligkeiten in den Fragebögen nicht als Diagnose sondern vielmehr als Hinweis für das Vorhandensein ausgeprägter Symptome in den explorierten Bereichen gewertet.

Laut BDI (siehe 3.3.1) konnten 15,8% der Tourette-Patienten und 43,5% der schizophrenen Patienten als depressiv eingestuft werden. Dabei erreichten schizophrene Patienten signifikant höhere Mittelwerte beim BDI verglichen mit Tourette-Patienten ( $p=0,04$ ). 11,5% der schizophrenen als auch der Tourette-Patienten hatten Hinweise auf eine klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik. Von den Tourette-Patienten, bei denen mittels des Fragebogens ein Hinweis auf Zwangssymptomatik ermittelt wurde, litten zwei Patienten vorrangig unter Zwangshandlungen und ein Patient hatte Zwangsgedanken und –handlungen. Alle drei schizophrenen Patienten mit Hinweis auf Zwangssymptomatik hatten vorrangig Zwangsgedanken. Die Betrachtung der erreichten Mittelwerte im (C)Y-BOCS zeigte eine signifikant höhere Punktezahl bei Tourette-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ( $p=0,003$ ). Einen Hinweis auf das Vorliegen von ADHS gab es bei 30,4% der Tourette-Patienten und 21,05% der schizophrenen Patienten, im Gegensatz zu 0% bei gesunden Kontrollen. Bei der Messung von Angst als vorübergehender emotionaler Zustand erreichten Tourette-Patienten ( $p<0,0005$ ) und schizophrene Patienten ( $p<0,0005$ ) jeweils signifikant höhere Mittelwerte verglichen mit gesunden Kontrollen. Bei der Betrachtung von Angst als Persönlichkeitsmerkmal

hatten Tourette-Patienten ( $p=0,02$ ) und schizophrene Patienten ( $p<0,0005$ ) unter Berücksichtigung der Individuen, welche der Norm entsprechende Werte erreichten, signifikant öfter über der Norm liegende Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei Betrachtung des Schweregrades der Erkrankung in Assoziation mit dem Vorliegen von mindestens einer Komorbidität zeigten sich höhere Mittelwerte der PANSS bei schizophrenen Patienten und der YGTSS bei Tourette-Patienten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant, jedoch wird deutlich, dass Begleiterkrankungen die Klinik als Ganzes negativ beeinflussen.

Alle gesunden Probanden mit einer Ausnahme waren unauffällig. Eine gesunde Kontrollperson erfüllte laut BDI mit einem Punktwert von 13 die Kriterien einer milden bis mäßig depressiven Symptomatik. Es handelte sich um eine 65 Jahre alte weibliche Kontrollperson. Sie wurde aufgrund des auffälligen BDI nachexploriert. Hierbei waren die diagnostischen Kriterien einer Depression nicht erfüllt. Des Weiteren hatte jene gesunde Kontrollperson keine weiteren Auffälligkeiten, weder in der Anamnese, noch in der Auswertung der restlichen Fragebögen und wurde deshalb nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Unsere Ergebnisse bekräftigen die bereits beschriebenen, häufig bei Tourette Syndrom und Schizophrenie auftretenden Komorbiditäten (siehe 1.2.4 und 1.3.4), wie Depression, Zwang, ADHS und Angst. Nur zehn Tourette-Patienten und acht schizophrene Patienten (siehe 4.2) hatten keine Komorbiditäten. Dies zeigt, dass der Großteil der Patienten unter zusätzlichen Begleiterkrankungen leidet, was in der Therapie berücksichtigt werden sollte.

Dass Tourette-Patienten signifikant höhere Werte beim (C)Y-BOCS erreichten als schizophrene Patienten und schizophrene Patienten signifikant höhere Werte beim BDI erzielten steht im Einklang mit den Häufigkeitsangaben für jene Komorbiditäten bei der Schizophrenie und dem Tourette Syndrom. So liegt die Häufigkeitsangabe für das Vorliegen von Zwangssymptomen bei Tourette-Patienten bei bis zu 90% (Müller, 2007), wobei sie bei schizophrenen Patienten bei bis zu 60% und für das Vollbild einer Zwangserkrankung zwischen 8-25% liegt (Frommhold, 2006). Depressive Symptome sind bei schizophrenen Patienten regelmäßig evaluierbar, mit Häufigkeitsangaben von bis zu 75% (Siris, 2000). Beim Tourette Syndrom wurde über ein komorbides depressives Syndrom bei etwa 25% der Patienten berichtet (Comings and Comings, 1987).

### 5.2.3 Blutwerte

Es wurden das Differentialblutbild und Parameter der klinischen Chemie bestimmt. Signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich von Blutwerten ergaben sich für Leukozyten, segmentierte Granulozyten, Lymphozyten, CK, LDH, Harnstoff, GOT und alkalische Phosphatase. Dabei lagen die verglichenen Mittelwerte innerhalb der Grenzwerte für jene Parameter.

GOT und alkalische Phosphatase sind Enzyme der Leber und Gallenwege. Eine Erhöhung der Leberenzyme kann bei Einnahme von verschiedenen Medikamenten, unter anderem auch Neuroleptika (Karow and Lang-Roth, 2005), resultieren. Unter den Studienteilnehmern waren Tourette-Patienten die einzige Gruppe mit Neuroleptikaeinnahme. Die signifikant höheren Mittelwerte dieser Parameter bei Tourette-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen kann als Effekt der häufigeren Medikamenteneinnahme und als deren Nebenwirkung gewertet werden.

CK und LDH sind Enzyme, welche in der Muskulatur vorkommen. Zu einer Erhöhung der Blutwerte jener Enzyme kann es bei verschiedenen Erkrankungen, nach Traumen oder nach sportlicher Aktivität (Gojanovic et al., 2009), also bei der Beanspruchung von Muskulatur, kommen. Die Muskulatur von Tourette-Patienten mit schweren oder hochfrequenten motorischen Tics steht unter einer höheren Belastung als diejenige eines Gesunden. Dies könnte die signifikant höheren Mittelwerte von CK und LDH bei Tourette-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten erklären. Eine weitere Erklärung für dieses Ergebnis könnte auch die Einnahme von Antipsychotika sein, welche nur bei Tourette-Patienten vorlag und die mit einer CK-Erhöpfung einhergehen kann (Meltzer et al., 1996). Die ebenfalls signifikant höheren Mittelwerte jener Blutparameter von Gesunden im Vergleich mit schizophrenen Patienten könnten ähnlich erklärt werden. Schizophrene Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik leiden häufig an Antriebslosigkeit (Gleixner et al., 2006) und betätigen sich dementsprechend verglichen mit Gesunden körperlich weniger, was zu einer geringeren Beanspruchung der Muskulatur führt.

Ein Vergleich der Mittelwerte von Entzündungszellen zwischen den Gruppen ergab die folgenden signifikanten Unterschiede: die Leukozytenzahlen von Tourette-Patienten und schizophrene Patienten waren höher im Vergleich zu Gesunden, die Werte neutrophiler segmentierter Granulozyten (=Neutrophile) waren bei schizophrenen Patienten höher verglichen mit denen von Tourette-Patienten und

Gesunden, die Lymphozytenzahlen schizophrener Patienten lag unter denen gesunder Patienten. Die höheren Mittelwerte für Leukozyten und Neutrophile bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden könnten für eine chronische Infektion sprechen. Die betrachteten Mittelwerte liegen dabei in der Norm, was auf eine latente subklinische Entzündungsreaktion deuten könnte. Dabei muss berücksichtigt werden, dass erhöhte Werte auch bei Rauchern (56,3% der schizophrenen Patienten, 19,4% gesunder Kontrollen) vorkommen und nach physischem oder mentalem Stress resultieren können (Kroschinsky et al., 2007). Höhere Mittelwerte für Leukozyten unter Tourette-Patienten im Vergleich zu Gesunden könnten ebenfalls als eine chronisch latente Entzündungsreaktion oder als Nebenwirkung der Neuroleptikaeinnahme interpretiert werden (Karow and Lang-Roth, 2005). Die bei schizophrenen Patienten beobachteten erhöhten Leukozyten-, Neutrophilen- und erniedrigten Lymphozytenwerte im Vergleich zu Gesunden wurden bereits bei depressiven Patienten dokumentiert (Darko et al., 1988). Eine Untergruppe von depressiven Patienten und schizophrenen Patienten scheinen eine ähnlich veränderte TH2-prädominante Immunantwort gemein zu haben (Schwarz et al., 2001). Eine generelle immunologische Ähnlichkeit beider Erkrankungen könnte die gleichsinnigen Veränderungen der peripheren Entzündungszellzahlen erklären. Des Weiteren kann eine Lymphozytopenie für virale Infekte sprechen. Die im Vergleich zu Gesunden erniedrigten Lymphozytenwerte könnten die Rolle viraler Infekte bei schizophrenen Patienten unterstützen. Auch wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und Lymphozytopenie hergestellt, welche insbesondere in Zusammenschau mit viralen Infekten für eine postinfektiöse autoimmune Genese der Schizophrenie sprechen könnte (Khoruts and Fraser, 2005). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass diese Befunde relativ unspezifisch sind und allenfalls Hinweise auf mögliche pathophysiologisch bedeutsame Unterschiede im Gruppenvergleich geben.

#### **5.2.4 Serologische Daten**

Untersucht und zwischen den Gruppen verglichen wurden Antikörpertiter verschiedener Erreger. Die Erreger wurden nach spezifischen Eigenschaften, wie latente Infektionen verursachen und im ZNS persistieren zu können, ausgesucht. Zur Betrachtung der Antikörpertiter wurden die Werte kategorisiert. Absolute Werte

wurden aufgrund von Angaben wie >200 oder <10 U/ml für den Gruppenvergleich nicht verwendet, um Verzerrungen zu vermeiden. Es wurde unterschieden in positiv und negativ für den jeweiligen Antikörpertiter, wobei alle grenzwertigen Fälle zu den positiven gezählt wurden. Aufgrund einer hohen Durchseuchungsrate bei Masern und HHV6 wurden diese Variablen für die weitere Auswertung ausgeschlossen.

#### **5.2.4.1 Übersicht**

Bei schizophrenen Patienten scheinen eher virale Infekte, bei Tourette-Patienten eher bakterielle Infekte von Bedeutung zu sein. Es gab eine signifikant höhere Anzahl titerpositiver schizophrener Patienten für CMV IgG und HSV1/2 IgG verglichen mit Tourette-Patienten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen erreichten Tourette-Patienten und schizophrene Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Titerpositiven für C. trachomatis IgG.

Bei allen Tourette-Patienten war die Erkrankung bereits bekannt. In der Gruppe der schizophrenen Patienten hatten 43,75% eine Erstmanifestation der Erkrankung. Titerpositive gab es dabei sowohl bei Patienten mit Erstmanifestation als auch bei Patienten mit langjährig bekannter Schizophrenie. Eine Erstmanifestation der Schizophrenie lag vor bei 53,3% der C. trachomatis IgG positiven, bei 44% der HSV1/2 IgG positiven und 50% der CMV IgG positiven schizophrenen Patienten. Der Anteil Titerpositiver bei Patienten mit einer Erstmanifestation der Schizophrenie spricht gegen eine durch auffällige Psychopathologie begünstigte erhöhte Infektionsrate nach Erkrankung. Vielmehr könnte dieser Befund auf eine mögliche Rolle von Infekten in der Ätiologie der Schizophrenie hindeuten. Ein in etwa gleichgroßer Anteil Titerpositiver existiert bei Patienten mit langjährig bekannter Schizophrenie und erneuter Exazerbation. Dies lässt eine zusätzliche Bedeutung von Infekten in der Unterhaltung und/oder Exazerbation der Schizophrenie vermuten.

IgG stellt die Hauptklasse der sekundären Immunantwort dar. Eine erhöhte Serumkonzentration von IgG zeigt einen bereits durchgemachten Infekt an, kann aber auch für eine Reaktivierung des Erregers typisch sein (Male, 2004). Bezüglich der Antikörperklasse IgM, die während akuter Infektionen erhöht detektierbar ist, gab es keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Grund hierfür war der Studienausschluss von Probanden mit aktueller Infektion. Hingegen gibt es signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich für IgG Titer. Erhöhte IgG Titer deuten, wie bereits erwähnt, auf zurückliegende Infekte hin. Der Zeitpunkt der Infektion bei Patienten mit Erstmanifestation der Schizophrenie muss also vor

Ausbruch der Erkrankung erfolgt sein. Bei Patienten mit langjährig bekannter Schizophrenie hingegen kann der Zeitpunkt der Infektion nicht sicher vor den Erkrankungsbeginn zurückdatiert werden. Allerdings könnten die erhöhten IgG Titer nicht nur als Trigger für den Ausbruch der Erkrankung dienen, sondern auch Grund für die Aufrechterhaltung oder Exazerbation der Erkrankung sein. Erhöhte Titer sind des Weiteren nach Impfungen zu finden. Da Impfungen gegen CMV, HSV1/2 und *C. trachomatis* nicht zu den Basisimpfungen gehören, kann diese Option als Grund für erhöhte Antikörpertiter in unserem Studienkollektiv ausgeschlossen werden.

#### **5.2.4.2 Toxoplasma gondii**

Im Vergleich der Antikörpertiter für *T. gondii* IgG, IgM und IgA zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Ein Trend im Sinne einer höheren Anzahl Titerpositiver unter den Patienten war jedoch vor allem bei schizophrenen Patienten (12/31 positiv für *T. gondii* IgG) im Vergleich zu Gesunden (6/30 positiv für *T. gondii* IgG) ersichtlich.

Die mehrfach berichteten erhöhten *T. gondii* IgG Titer schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden (El-Sahn et al., 2005; Tamer et al., 2008; Yolken et al., 2001; Brown, 2008; Wang et al., 2006; Cetinkaya et al., 2007; Torrey et al., 2007), in unserer Studie auch im Vergleich zu Tourette-Patienten, konnten somit nur bedingt nachgewiesen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass in der Auswertung nur Serofrequenzen verglichen wurden und die Serointensität für den Gruppenvergleich nicht herangezogen wurde. Dies lag daran, dass neben exakten Werten auch Angaben wie  $<3,9\text{U/ml}$  die Ergebnisse im Gruppenvergleich möglicherweise verzerrt hätten.

Des Weiteren variiert die Seroprävalenz in der Population stark (Tenter et al., 2000). Innerhalb Europas reichen Seroprävalenzangaben für *T. gondii* in deutschlandnahen Gebieten von 21,5% bis 47% (De et al., 2008; Fromont et al., 2009; Kortbeek et al., 2004). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass nur 7 Tourette-Patienten auf den Parasit getestet wurden. Dies führt aufgrund der geringen Fallzahl (7 Tourette-Patienten vs 31 schizophrene Patienten und 30 Gesunde) zu einer Einschränkung der Aussagekraft beim Titervergleich zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten beziehungsweise gesunden Kontrollen. Auch eine Stichprobengröße von 31 schizophrenen Patienten ist als klein zu betrachten, dies bedeutet eine geringe statistische Power.

Dass nicht jedes *Toxoplasma gondii*-positive Individuum an Schizophrenie erkrankt, liegt an den vielen Variablen der Krankheitsmanifestation. Hierzu gehören Infektionszeitpunkt, Stamm des infizierenden Organismus und genetische Merkmale des Wirts (Torrey and Yolken, 2007). Dennoch gibt es Hinweise, dass *T. gondii* bei ansonsten Gesunden die Eigenschaft hat menschliches Verhalten zu beeinflussen (Flegr, 2007; Novotna et al., 2005). Bei Immungeschwächten, wie z.B. AIDS Patienten, kann es Schizophrenie-ähnliche Symptome, wie Wahn, akustische Halluzination und Denkstörung induzieren (Jones-Brando et al., 2003). Weitere Charakteristika des Erregers legen eine Rolle in der Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen nahe. Beispielsweise kann der Parasit in die Immunantwort eingreifen, die Zytokinproduktion (Buzoni-Gatel and Werts, 2006) und das Neurotransmittersystem beeinflussen (Stibbs, 1985) und hat eine hohe ZNS Affinität (Tenter et al., 2000).

In einer Studie wurden bei Müttern schizophrener Nachkommen pränatal erhöhte Antikörpertiter gegen *T. gondii* im Serum gefunden, wobei der Genotyp des Parasiten für den Zusammenhang der maternalen Infektion und der Entwicklung einer Schizophrenie beim Nachkommen eine entscheidende Rolle zu spielen scheint (Xiao et al., 2009). Leweke und Kollegen berichten über signifikant erhöhte IgG Antikörpertiter gegen *T. gondii* bei nicht medizierten schizophrenen Patienten, sowohl im Serum als auch im Liquor (Leweke et al., 2004). Im Gegensatz zu den Veröffentlichungen über *T. gondii* bei schizophrenen Patienten gibt es bei Tourette-Patienten kaum Daten. Lediglich ein Fallbericht informiert über einen 14-jährigen Jungen mit Tourette Syndrom, ADHD und aggravierenden Zwangssymptomen. Die nach Nachweis steigender Antikörpertiter gegen *T. gondii* initiierte Behandlung mit Cotrimoxazol führt zu einer signifikanten Besserung der Zwänge (Brynska et al., 2001).

Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl und außer Acht lassen des Genotyps des Parasiten schließen unsere Ergebnisse eine Rolle des Erregers in der Ätiologie zumindest einer Untergruppe schizophrener und Tourette-Patienten nicht aus.

#### **5.2.4.3 CMV und HSV1/2**

Im Vergleich der Antikörpertiter für CMV IgG/IgM und HSV1/2 IgG/IgM zwischen den Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede in der Verteilung positiver und negativer CMV IgG Titer ( $p=0,03$ ) und HSV1/2 IgG Titer ( $p=0,03$ ). Weiterführende Fisher Tests sowohl für CMV IgG als auch HSV1/2 IgG zeigten einen signifikanten

Unterschied zwischen Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten ( $p=0,02$  für CMV IgG,  $p=0,02$  für HSV1/2 IgG). Dabei lag die Anzahl positiver Titer in beiden Fällen bei schizophrenen Patienten (48,4% für CMV IgG, 80,65% für HSV1/2 IgG) höher als bei Tourette-Patienten (18,75% für CMV IgG, 50% für HSV1/2 IgG). Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass virale Infekte bei schizophrenen Patienten eine größere Rolle spielen (Winter et al., 2009) als bei Tourette-Patienten, bei denen bakterielle Infekte im Vordergrund stehen (Swedo et al., 1998; Müller et al., 2000b; Müller et al., 2001).

CMV IgG positive Individuen gab es signifikant häufiger in der Gruppe schizophrener Patienten (48,4%) als in der Gruppe der Tourette-Patienten (18,75%). Auffällig ist, dass Gesunde (43,3%) und Schizophrene über einen etwa gleichen Anteil Titerpositiver verfügen. In entwickelten Ländern liegt die Durchseuchungsrate bei etwa 60% (Yolken and Torrey, 2008). In der Gruppe der Tourette-Patienten lag die Durchseuchung deutlich darunter. Die in unserer Stichprobe fehlende signifikante Differenz zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen bezüglich des Durchseuchungstiters für Herpesviren könnte bei einem größeren Sample besser beurteilt werden.

Interindividuell verschiedene genetische Faktoren sind dafür verantwortlich, dass die menschliche Immunantwort auf Erreger von Person zu Person variiert (Cooke and Hill, 2001). Ferner brachte eine 2007 veröffentlichte Studie von Shirts und Kollegen bestimmte Genorte in Zusammenhang mit CMV und HSV1 positiven schizophrenen Individuen (Shirts et al., 2007). Es wird behauptet, dass bestimmte Gene nicht nur als ein Risiko für die Entwicklung der Schizophrenie angesehen werden können, sondern auch den CMV (Yolken and Torrey, 2008) und HSV1 Seropositivitätsstatus beeinflussen (Shirts et al., 2007). Dies suggeriert auch einen kausalen Zusammenhang zwischen Herpesvirusinfekten und der Schizophrenie unter Berücksichtigung genetischer Faktoren. Man könnte also annehmen, dass unter anderem genetische Faktoren indirekt über die Suszeptibilität für Herpesviren zur Entwicklung einer Schizophrenie führen. Eben jene genetischen Faktoren, die bei Tourette-Patienten eventuell abweichen, könnten die Unterschiede der Titerverteilungen bezüglich Herpesviren zwischen schizophrenen Patienten und Tourette-Patienten erklären.

Alternativ könnte auch neben einer höheren Erregerempfindlichkeit schizophrener Patienten eine abweichende Immunantwort bei Tourette-Patienten die Ergebnisse erklären. Eine abweichende Immunantwort bei Tourette-Patienten könnte auch durch die Einnahme von Neuroleptika resultieren, welche bei 72,7% der Patienten vorlag. Im Gegensatz dazu nahm nur 1 schizophrener Patient (3,1%) ein Neuroleptikum ein, was unberücksichtigt bleiben kann (siehe 5.1.1). Dass antipsychotische Therapie die Bildung von Antikörpern gegen CMV supprimieren kann, wurde in einer Studie von Leweke und Kollegen beschrieben (Leweke et al., 2004).

In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass das Alter allein eine Erhöhung der Antikörpertiter gegen CMV und auch HSV erklären kann (King et al., 1985). In unserer Studie liegt das Durchschnittsalter CMV IgG positiver Tourette-Patienten bei 49,5, bei schizophrenen Patienten bei 39,1 und bei gesunden Kontrollen bei 36,1 Jahren. Entgegen der Annahme, dass mit höherem Alter die Durchseuchungsrate steigen müsste, liegt in unserer Studie das Durchschnittsalter der Tourette-Patienten, welche die geringste Anzahl Seropositiver aufwies, am höchsten. Dies spricht dafür, dass die signifikant höhere Anzahl Titerpositiver unter den schizophrenen Patienten nicht durch den Faktor Alter verursacht ist.

Veröffentlichte Daten beschreiben signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen CMV in Serum und Liquor bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden (Torrey et al., 2006). Diese signifikanten serologischen Differenzen zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden konnten in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Die ähnlichen Titerverteilungen zwischen diesen Gruppen könnte durch die multifaktorielle Ätiologie der Schizophrenie erklärt werden. Weder ein alleiniger Infekt mit einem bestimmten Erreger, noch die alleinige positive Familienanamnese führen zu der Entwicklung einer Schizophrenie. Es wird angenommen, dass das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zu einem Ausbruch der Erkrankung führt. Dies könnte erklären, weshalb in etwa gleich viele Seropositive in beiden Gruppen existieren und dennoch eine Rolle viraler Infekte für Schizophrene angenommen werden kann.

Für eine Rolle des CMV und HSV in der Ätiologie der Schizophrenie spricht weiterhin, dass eine ZNS-Infektion durch jene Erreger in apoptotischen Neuronen und Gliazellen resultieren kann (DeBiasi et al., 2002), wobei die Beteiligung einer glialen Zeldysfunktion in der Pathophysiologie der Schizophrenie bereits vorgeschlagen wurde (Cotter et al., 2001).

Des Weiteren zeigte eine Studie mit 58 schizophrenen Patienten eine signifikante Besserung der Klinik CMV-positiver Individuen durch additive Behandlung mit Valacyclovir zur neuroleptischen Therapie (Dickerson et al., 2003b). Die doppelblind randomisierte Nachfolgestudie mit dem Vergleich einer Therapie mit Valacyclovir versus Placebo bei CMV-positiven schizophrenen Patienten hingegen ergab keine signifikanten Unterschiede (Dickerson et al., 2009). Jedoch konnten Müller und Kollegen signifikant positive Effekte einer additiven antiinflammatorischen Therapie mit einem COX2-Inhibitor zur neuroleptischen Therapie aufzeigen (Müller et al., 2002a). Gleichzeitig ist bekannt, dass die Inhibition der COX2 die CMV Replikation hemmt (Zhu et al., 2002), was einen Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und CMV Infekten herstellen könnte.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Bedeutung viraler Infekte für die Entwicklung und Aufrechterhaltung bzw. Exazerbation der Schizophrenie, wobei beim Tourette Syndrom eher bakterielle Infekte eine Rolle zu spielen scheinen. Unseres Wissens ist dies die erste Untersuchung auf Antikörper gegen CMV bei Tourette-Patienten.

HSV IgG positive Individuen gab es signifikant häufiger in der Gruppe schizophrener Patienten (80,65%) als in der Gruppe der Tourette-Patienten (50%). Der Anteil Seropositiver unter den gesunden Kontrollen (56,67%) war vergleichbar mit dem von Tourette-Patienten. Die Durchseuchungsraten der Allgemeinbevölkerung im Erwachsenenalter liegen für HSV1 bei >95% und 10 bis 30% für HSV2. Aufgrund des in unserer Studie verwendeten ELISA kits konnten keine Unterscheidungen zwischen HSV1 und HSV2 gemacht werden, was als Nachteil zu werten ist. Somit konnte auch nicht untersucht werden, ob einer der beiden HSV Stämme der Hauptverantwortliche für die Differenzen der Durchseuchung im Gruppenvergleich ist. Die Möglichkeit einer für diesen Unterschied verantwortlichen Koinfektion mit HSV1 und HSV2 muss dementsprechend auch berücksichtigt werden.

Das Durchschnittsalter HSV1/2 seropositiver schizophrener Patienten lag bei 38,24, von Tourette-Patienten bei 35,25 und von Gesunden bei 38,8 Jahren. Da das Durchschnittsalter Seropositiver verschiedener Gruppen annähernd gleich ist, ist eine Beeinflussung der Titerunterschiede durch das Alter unwahrscheinlich (King et al., 1985).

Unsere Ergebnisse können teilweise durch die Eigenschaften des Virus erklärt werden, welche eine Rolle des Erregers bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie

der Schizophrenie, nahelegen (Yolken, 2004). Das Herpes simplex Virus ist neurotrop. Es verbleibt im latenten Stadium in sensorischen Ganglien (Halford et al., 1997). Eine Reaktivierung wird unter anderem durch Immunschwäche getriggert. Hierbei kann es auch zu einer asymptomatischen Virusausscheidung kommen (Daheshia et al., 1998). Eine ZNS Infektion manifestiert sich hauptsächlich in Form einer Meningitis oder Enzephalitis (Klapper and Cleator, 1997), wobei die Herpesencephalitis die häufigste Virusencephalitis ist (Herold, 2005). Dabei können Symptome denen einer Schizophrenie sehr ähnlich sein, wie beispielsweise Schlafstörungen, Halluzinationen und Verwirrtheit (Norman et al., 1991).

Als weitere Parallele zur Schizophrenie zeigen in vitro Studien mit Antipsychotika eine Inhibition von HSV (Kristiansen et al., 1991; Patou et al., 1986). Veröffentlichte Daten weisen auf eine Assoziation zwischen maternalen Antikörpern gegen HSV2 und der nachfolgenden Entwicklung einer Schizophrenie bei den Nachkommen hin (Buka et al., 2001; Buka et al., 2008), was für HSV1 nicht nachgewiesen werden konnte (Buka et al., 2001). Andere Studien berichten darüber, dass HSV1, nicht aber HSV2, kognitive Fähigkeiten schizophrener Individuen nachteilig beeinflusst (Dickerson et al., 2003a; Shirts et al., 2008).

Bei Tourette-Patienten scheinen eher bakterielle Infektionen eine Rolle zu spielen (Swedo et al., 1998; Müller et al., 2004). Dennoch existieren auch Berichte, die eine Rolle viraler Infekte für den Krankheitsverlauf einräumen. In einigen Fällen scheinen virale Infekte bei Kindern mit Ticstörungen eine Exazerbation von Tics nach sich zu ziehen (Hoekstra et al., 2005), wobei eine immunmodulatorische Therapie eine Verbesserung der Klinik herbeiführte (Allen et al., 1995). Ein Fallbericht suggeriert einen Zusammenhang zwischen wiederkehrenden viralen Infektionen, in jenem Fall eine orale HSV1 Infektion, und der Exazerbation von Tics sowie Verhaltensstörungen bei einem Mädchen mit Tourette Syndrom (Budman et al., 1997). Ihre Hypothese wird unterstützt durch die signifikante Symptommilderung nach Therapie mit Acyclovir (Budman et al., 1997). Umfassendere Studien zum Nachweis eines Zusammenhanges zwischen HSV und dem Tourette Syndrom existieren unseres Wissens nicht. Antikörpertiter gegen HSV bei Tourette-Patienten wurden erstmals in unserer Studie untersucht.

Die Neuroleptikaeinnahme bei 72,7% der Tourette-Patienten sollte bei der Bewertung unserer Ergebnisse berücksichtigt werden, da ein immunmodulatorischer Effekt bekannt ist (Pollmacher et al., 2000). Der Vergleich HSV1/2 IgG positiver und

negativer Tourette-Patienten in Bezug auf die Neuroleptikaeinnahme bestätigt dies. Die Untersuchung zeigt, dass 77,78% der Patienten, welche keine Neuroleptika einnahmen, titerpositiv waren. Im Gegensatz dazu gab es nur 39,13% Titerpositive unter jenen Patienten, welche Neuroleptika einnahmen. Der Unterschied ist nicht signifikant, jedoch könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass die Neuroleptikaeinnahme für falsch niedrige Antikörpertiter bei Tourette-Patienten verantwortlich ist.

#### **5.2.4.4 EBV**

Im Vergleich der Antikörpertiter für EBV VCA IgG, VCA IgM, early antigen und EBNA zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Vergleiche serologischer Untersuchungen zwischen Patienten und gesunden Kontrollen werden durch hohe Durchseuchungsraten in der Allgemeinbevölkerung erschwert (Herold, 2005). ZNS Manifestationen einer EBV Infektion können der Schizophrenie ähnliche Symptome hervorrufen (Cinbis and Aysun, 1992; Baskin and Hedlund, 2007). Es wurde spekuliert, ob eine EBV Infektion in zumindest einer Untergruppe von schizophrenen Patienten eine Rolle für die Pathogenese spielen könnte (Gotlieb-Stematsky et al., 1981; Delisi et al., 1986), da es vorzugsweise in der gleichen Altersgruppe zu EBV Infektionen kommt, in denen sich die Schizophrenie initial manifestiert (Torrey and Yolken, 2001). Andere Studien unterstützen eine Rolle des Erregers für die Schizophrenie hingegen nicht (Leweke et al., 2004).

Im Zusammenhang mit dem Tourette Syndrom ist dies die erste Studie, welche Antikörper gegen EBV untersucht. Zur Einschätzung des Stellenwerts des Erregers für die Entwicklung neuropsychiatrischer Erkrankungen sind weitere Studien nötig, welche eventuell neben einer größeren Fallzahl auch andere Methoden als serologische Untersuchungen zum Nachweis des Erregers verwenden.

#### **5.2.4.5 Mycoplasma pneumoniae**

Der Vergleich von IgG und IgM Antikörpertitern gegen *M. pneumoniae* ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Aufgrund der hohen Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung sind Aussagen über eine Beteiligung des Erregers an der Ätiologie der Schizophrenie oder des Tourette Syndroms durch Vergleiche der Antikörpertiter schwierig (Christie et al., 2007).

Dennoch deuten Eigenschaften des Erregers und Fallberichte auf eine mögliche Beteiligung des Erregers bei der Entstehung des Tourette Syndroms bzw. der

Schizophrenie hin. *M. pneumoniae* verursacht vorrangig Infektionen des Respirationstrakts, kann jedoch auch das ZNS beeinträchtigen. Dabei müssen respiratorische Symptome den neurologischen Symptomen nicht obligat vorangegangen oder gleichzeitig vorhanden sein (Guleria et al., 2005). Für die Entstehung von ZNS Manifestationen werden autoimmune Mechanismen angenommen, zumal neben der gängigen antibiotischen Therapie auch immunmodulatorische Therapieansätze (Lee, 2008; Tsiodras et al., 2005) Einsatz finden. Desweiteren wurden zirkulierende Immunkomplexe bei Patienten mit ZNS Beteiligung bei *M. pneumoniae* Infektion gefunden (Socan et al., 2001). Auch spezifische Autoantikörper gegen Myelin wurden in einigen Patienten nach *M. pneumoniae* Infektion detektiert (Christie et al., 2007). Den Pathomechanismus für das Zustandekommen von ZNS Manifestationen könnte somit das Modell eines „molekularen Mimikry“ erklären (Tsiodras et al., 2005). Die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Therapie könnte auch in einer überschießenden Immunantwort des Wirts, z. B. auf der Basis von Zytokindysregulation, begründet sein (Lee, 2008), insbesondere aufgrund der Eigenschaft des Erregers pro- und antiinflammatorische Zytokine induzieren zu können (Atkinson et al., 2008; Yang et al., 2004). Zytokindysregulationen scheinen auch für die Pathophysiologie der Schizophrenie von Bedeutung zu sein (Schuld et al., 2004; Potvin et al., 2008).

Es existieren Fallberichte über psychiatrische Symptome bei *M. pneumoniae* Infektionen. Ein Fallbericht dokumentiert die Vorstellung eines fünf Jahre alten Jungen mit *M. pneumoniae* Pneumonie und Zwangssymptomen, welche nach antibiotischer Therapie verschwanden (Ercan et al., 2008). Andere Fallberichte informieren über *M. pneumoniae* Infektionen, welche sich klinisch als Psychosen äußerten (Gillberg, 1980; Moor and Skrine, 1989; Arnold, 1987).

Des Weiteren könnten *M. pneumoniae* Infektionen eine Rolle in der Ätiologie des Tourette Syndroms bei einer Untergruppe von Patienten spielen. Diese Hypothese wird durch Studien von Müller und Kollegen unterstützt, welche erhöhte *M. pneumoniae* Antikörpertiter bei signifikant mehr Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und die positive Wirkung einer antibiotischen Therapie auf den klinischen Verlauf in zwei Fallberichten aufzeigen (Müller et al., 2004; Müller et al., 2000a).

In unserer Studie ist weiterhin bei Tourette-Patienten zu berücksichtigen, dass 72,7% der Patienten Neuroleptika einnahmen und nachgewiesen wurde, dass Neuroleptika

Mycoplasmenwachstum inhibieren können (Lind and Kristiansen, 2000). In unserem Studienkollektiv der Tourette-Patienten wurden 77,8% der M. pneumoniae IgG titernegativen Patienten im Gegensatz zu 68,4% der Titerpositiven mit Neuroleptika mediziert. Dies deutet darauf hin, dass Neuroleptika den Antikörpertiter negativ beeinflusst haben könnten, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

Aufgeführte Eigenschaften des Erregers, bereits veröffentlichte Daten und eine hohe Seroprävalenz für M. pneumoniae in der Allgemeinbevölkerung schließen eine ätiologische Beteiligung des Erregers trotz unserer Ergebnisse bei zumindest einer Untergruppe von schizophrenen Patienten oder Tourette-Patienten nicht aus.

#### **5.2.4.6 Chlamydia trachomatis und Chlamydia pneumoniae**

Es wurden Antikörpertiter auf C. trachomatis IgG/IgA und C. pneumoniae IgG/IgA untersucht und zwischen den Gruppen verglichen. Für C. pneumoniae ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Die Unterschiede in der Verteilung positiver und negativer Titer für C. trachomatis IgG im Gruppenvergleich waren signifikant ( $p=0,007$ ). Weiterführende Fisher Tests für C. trachomatis IgG zeigten eine Signifikanz zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,02$ ) und zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen ( $p=0,005$ ). Dabei lag die Anzahl positiver Titer, unter Berücksichtigung negativer Titer, bei Tourette-Patienten (19,2%) und schizophrenen Patienten (25,8%) höher als bei den gesunden Kontrollen (0%). Unseres Wissens ist dies die erste Studie, welche Chlamydieninfektionen bei Tourette-Patienten untersuchte.

Unsere Ergebnisse legen eine Rolle von C. trachomatis in der Entstehung oder Unterhaltung der Schizophrenie sowie des Tourette Syndroms nahe. Es existieren jedoch Studien, welche einer Rolle von C. trachomatis in der Ätiologie der Schizophrenie widersprechen. Bei dem Vergleich 72 schizophrener Patienten mit 225 gesunden Kontrollen bezüglich vorliegender Chlamydieninfekte ergab sich für C. trachomatis keine signifikante Assoziation zur Schizophrenie (Fellerhoff et al., 2007). Eine 2001 veröffentlichte Studie betrachtete maternale Antikörper gegen verschiedene Erreger vor Geburt des Kindes und die Entwicklung einer Schizophrenie jenes Kindes (Buka et al., 2001). Bezüglich der maternalen IgG Antikörpertiter gegen C. trachomatis konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Müttern mit und ohne schizophrene Kinder gefunden werden. Dennoch wird unsere Hypothese durch die Eigenschaft von C. trachomatis, die Immunantwort

modulieren zu können, unterstützt. Es kann in die Wirtszelle eindringen ohne eine große proinflammatorische Immunantwort auszulösen bis der Entwicklungszyklus beendet ist. Obwohl das Immunsystem den eigenen Organismus schützt und gegen das Pathogen vorgeht, wird angenommen, dass dennoch einige Komponenten der Immunantwort zu Gewebeschäden führen. Dies ist besonders nach wiederholten Infektionen der Fall. Eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verspäteten Typ könnte die Ursache hierfür sein (Kelly, 2003). Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Neuroleptika Pimozid und Haloperidol, welche auch in der Therapie der Schizophrenie und des Tourette Syndroms verwendet werden können, die Infektiosität von *C. trachomatis* verringern (Murray and Ward, 1984).

Die Prävalenz von Infektionen mit *C. trachomatis* ist stark altersabhängig und nimmt bei Frauen nach dem 25. und bei Männern nach dem 30. Lebensjahr rapide ab (Wagenlehner et al., 2006). Sie beträgt innerhalb Europas für Frauen 4,1 bis 25% und für Männer 1,2 bis 12% (Kucinskiene et al., 2006). Die in unserer Studie ermittelten Werte für schizophrene Patienten (25,8%) und Tourette-Patienten (19,2%) liegen an der oberen Grenze bzw. über den angegebenen Werten für die Allgemeinbevölkerung. Der Wert für gesunde Kontrollen (0%) liegt allerdings darunter. Dies könnte an der Repräsentativität der Kontrollgruppe bezüglich des Parameters *C. trachomatis* IgG zweifeln lassen. Eine Beeinflussung dieser Ergebnisse durch das Geschlecht oder das Alter der Patienten ist bei Tourette-Patienten unwahrscheinlich. Sowohl Männer als auch Frauen waren gleichermaßen vertreten (3 titerpositive Frauen, 2 titerpositive Männer). Das Alter seropositiver Patienten war weit gefächert (15-59 Jahre) und lag im Durchschnitt bei 34,2 Jahren. Bei schizophrenen Patienten waren überwiegend Frauen seropositiv für *C. trachomatis* IgG (7 titerpositive Frauen, 1 titerpositiver Mann). Die Verteilung von Männern und Frauen in den Gruppen der schizophrenen Patienten (SCH) und gesunden Kontrollen (GS) war jedoch sehr ausgeglichen (SCH: 19 männlich/13 weiblich, GS: 18 männlich/13 weiblich). Das Alter seropositiver schizophrener Patienten lag eher jenseits des Alters mit höchster Prävalenz für Chlamydieninfekte (17-63 Jahre, Mittelwert: 39,25 Jahre), was gegen einen Alterseffekt bei unseren serologischen Ergebnissen spricht.

Vergleichbare Altersangaben der höchsten Prävalenz für Chlamydieninfektionen und des Erkrankungsbeginns schizophrener Patienten lassen einen Zusammenhang vermuten. Es gibt die Überlegung, dass veränderte Verhaltensweisen Erkrankter in

vermehrten Infektionen resultieren könnten. Eine Vielzahl schizophrener Patienten leidet unter sexueller Dysfunktion (Schottle et al., 2009), was die Infektionsrate aufgrund des durch Geschlechtsverkehr übertragenen Erregers verringern müsste. Außerdem erschienen 50% der C. trachomatis IgG positiven schizophrenen Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung in der Klinik. Diese Tatsachen machen die oben genannte Überlegung unwahrscheinlich. Folglich deutet das in unseren Untersuchungen ermittelte Ergebnis eher auf eine Rolle von C. trachomatis in der Ätiologie der Schizophrenie hin. Ob der Infekt über eine Modulation des Immunsystems bei prädisponierten Individuen zur Schizophrenie führt muss noch genauer untersucht werden. Ebenso könnte bei schizophrenen Patienten eine genetische Abweichung zu einer eingeschränkten Immunantwort und somit zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen. In diesem Fall wären vermehrte – eventuell subklinisch verlaufende – Infekte bereits vor Ausbruch der Erkrankung anzunehmen. Ob die Infekte selbst als Trigger wirken, sollte auch hier genauer untersucht werden. Beide Hypothesen gehen davon aus, dass es sich um eine Untergruppe schizophrener Patienten handelt.

Im Gegensatz zur Schizophrenie liegt das Erkrankungsalter bei Tourette-Patienten häufig vor Beginn der sexuellen Aktivität, welche der Hauptübertragungsweg für C. trachomatis ist. So lag der Erkrankungsbeginn der C. trachomatis IgG positiven Tourette-Patienten unserer Studie zwischen 5 und 8 Jahren. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass auch andere Übertragungswege existieren. Im Gegensatz zu den Serotypen D-K, welche mit Geschlechtskrankheiten assoziiert sind, befallen die C. trachomatis Serotypen A-C vorzugsweise die Konjunktiva und werden durch Schmierinfektion übertragen (Cevenini et al., 2002). Des Weiteren kann eine Infektion auch bei Neugeborenen infizierter Mütter vorkommen. Die Prävalenz für C. trachomatis Infektionen bei schwangeren Frauen liegt bei 4,7% (Silveira et al., 2009; Schachter et al., 1986). Bei 60% der Nachkommen betroffener Frauen kann C. trachomatis serologisch nachgewiesen werden. Am häufigsten erkranken jene Neugeborenen an einer Konjunktivitis oder Pneumonie. Es kann auch zu einer asymptomatischen rektalen oder vaginalen Infektion Neugeborener kommen (Schachter et al., 1986).

Die Untersuchung von Antikörpertitern gegen C. pneumoniae ergab keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Der Anteil C. pneumoniae IgG

positiver Tourette-Patienten (60,7%) und schizophrener Patienten (54,8%) war jedoch höher als derjenige gesunder Kontrollen (43,3%). Dies deutet darauf hin, dass der Erreger eine Rolle in der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen, wie der Schizophrenie und des Tourette Syndroms, zumindest bei einer Untergruppe von Patienten, spielen könnte. Bei einer größeren Stichprobe, das heißt größerer statistischer Power, wäre der Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Tourette-Patienten von nahezu 20% möglicherweise statistisch signifikant.

Es gibt Hinweise, dass *C. pneumoniae* in der Entwicklung akuter psychotischer Episoden beteiligt sein könnte (Xavier et al., 2005). In einer 2005 veröffentlichten Studie testeten Fellerhoff und Kollegen 18 psychiatrische Patienten, darunter 10 schizophrene Patienten, und 115 Kontrollen auf Chlamydien mittels PCR (Fellerhoff et al., 2005). Hierbei konnten bei den Patienten signifikant häufiger Chlamydien nachgewiesen werden als bei der Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientengruppe waren schizophrene Patienten am häufigsten infiziert. Als limitierend sind die geringe Fallzahl von Patienten und die fehlende Differenzierung in einzelne Chlamydienstämme anzusehen. 2007 veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe eine weitere Studie, welche 72 schizophrene Patienten mit 225 gesunden Kontrollen bezüglich vorliegender Chlamydieninfekte und bestimmter genetischer Merkmale verglich (Fellerhoff et al., 2007). Diese Studie zeigte, dass schizophrene Patienten des HLA-A10 Genotyps am häufigsten mit Chlamydien infiziert waren, was die Hypothese einer multifaktoriellen Ätiologie der Erkrankung unterstützt. Die Assoziation der Schizophrenie mit Chlamydieninfektionen war hochsignifikant, wobei eine Infektion mit *Chlamydomphila psittaci* am häufigsten vorlag. Weiterhin hatten schizophrene Patienten häufiger eine Doppelinfektion mit *C. psittaci* und *C. pneumoniae*. Die in jener Studie beschriebenen Ergebnisse bezüglich genetischer Eigenschaften Infizierter und dem häufigen Vorliegen von Doppelinfektionen könnten unsere Ergebnisse erklären, da *C. psittaci* Antikörper von uns nicht mitbestimmt wurden.

Weiterhin zu berücksichtigen ist die in unserer Studie angewandte Antikörpertiterbestimmung zum Nachweis einer Infektion mit *C. pneumoniae*. Berichten zufolge produzieren mehr als 20% der Individuen, bei denen durch PCR eine endotheliale Infektion mit *C. pneumoniae* bewiesen wurde, keine Antikörper gegen *C. pneumoniae* (Fellerhoff et al., 2005). Dies könnte bedeuten, dass, falls nur serologische Untersuchungen angewandt werden, ein Teil infizierter Individuen

möglicherweise unentdeckt bleibt. Die Ergebnisse von Fellerhoff und Kollegen konnten jedoch nicht repliziert werden (Müller, Bondi, Zill; nicht veröffentlichte Daten). Des Weiteren wurden aufgrund der bekannten immunmodulativen Wirkung von Neuroleptika (Pollmacher et al., 2000) Antikörpertiter gegen *C. pneumoniae* in Bezug zur Neuroleptikaeinnahme gesetzt. Hierbei zeigte sich, dass 75% der Tourette-Patienten, welche keine Neuroleptika einnahmen, *C. pneumoniae* IgA positiv waren. Im Gegensatz dazu gab es nur 25% Titerpositive unter jenen, welche mit Neuroleptika mediziert waren. Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,03$ ) und deutet darauf hin, dass die Neuroleptikaeinnahme unter Tourette Patienten verantwortlich für niedrigere Antikörpertiter sein könnte.

Hinsichtlich eines Zusammenhangs von Chlamydieninfektionen und psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie und des Tourette Syndroms, gibt es nur begrenzt veröffentlichte Daten. Bei der Suche nach Artikeln bezüglich Chlamydieninfektionen im Zusammenhang mit dem Tourette Syndrom konnten bei PubMed keine Treffer erzielt werden. Die bei der Diskussion der Ergebnisse für *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* aufgeführten Studien zeigen, dass Chlamydien eine Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie und des Tourette Syndroms spielen könnten. Unsere Ergebnisse bekräftigen diese Hypothese. Betrachtet man die Ergebnisse bisher vorliegender Studien zeigt sich, dass bei dem Beweis dieser Hypothese weitere Faktoren, wie weitere Chlamydienstämme, genetische Eigenschaften (Fellerhoff et al., 2007) und die Methodik des Erregernachweises (Fellerhoff et al., 2005) berücksichtigt werden sollten.

#### **5.2.4.7 Zusammenhang zwischen Serofrequenz und Klinik**

Um die Auswirkungen serologischer Daten auf die Klinik der Patienten zu untersuchen, wurden Antikörpertiterstatus und Fragebögen verglichen (siehe 4.4.4). In Zusammenhang mit Antikörpertitern zeigten sich signifikante Ergebnisse bei der (C)Y-BOCS (siehe 3.3.2) in der Gruppe der Tourette-Patienten, bei der PANSS (siehe 3.2.3), (C)Y-BOCS und ASRS (siehe 3.3.4) in der Gruppe schizophrener Patienten und beim STAI (siehe 3.3.6) bei gesunden Kontrollen.

Bei Tourette-Patienten erreichten Titerpositive für *C. pneumoniae* IgA ( $p=0,01$ ) und HSV1/2 IgG ( $p=0,03$ ) signifikant höhere Mittelwerte im (C)Y-BOCS verglichen mit Titernegativen. Der Zwangsfragebogen wurde von 78,8% der Tourette-Patienten

ausgefüllt. Die Anzahl der Individuen dieser Untergruppe von Tourette-Patienten, die entweder einen positiven oder negativen Antikörpertiterstatus gegen HSV1/2 IgG hatten, war ausgeglichen (14 Titerpositive und 11 Titernegative). Das Gleiche gilt für C. pneumoniae IgA positive und negative Patienten (10 Titerpositive und 13 Titernegative). Unter C. pneumoniae IgA positiven und negativen Patienten hatte jeweils ein Patient eine ausgeprägte Zwangssymptomatik laut (C)Y-BOCS. Unter HSV1/2 IgG Titerpositiven hatte keiner der Patienten eine klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik laut (C)Y-BOCS, im Gegensatz zu zwei Individuen unter den Titernegativen.

Dass Titerpositive signifikant höhere Punktwerte erreichen als Titernegative könnte ein Hinweis auf den Einfluss infektiöser Mechanismen auf die Klinik des Tourette Syndroms und seiner Komorbiditäten, wie dem Zwang, sein. Dies unterstützt unsere Hypothese, dass postinfektiöse Mechanismen eine Rolle in der Ätiologie des Tourette Syndroms spielen könnten.

Bekräftigt werden unsere Ergebnisse durch Berichte, welche einen Zusammenhang zwischen Infekten und Zwängen herstellen und eine autoimmune Genese für Zwänge suggerieren (da Rocha et al., 2008). Die Tatsache, dass eine infektiöse Genese sowohl für das Tourette Syndrom als auch für Zwangserkrankung in Frage kommt und eine genetische Verbindung zwischen beiden Erkrankungen besteht (Olson et al., 2006), machen das Auftreten von Zwangssymptomen bei Tourette-Patienten sehr wahrscheinlich und bieten eine Erklärung für dieses Ergebnis.

In unserer Studie waren signifikant mehr C. pneumoniae IgA titernegative Tourette-Patienten mit Neuroleptika mediziert als titerpositive ( $p=0,03$ ). Dies könnte darauf hindeuten, dass Neuroleptika verantwortlich sind für eine falsch niedrige Anzahl Titerpositiver. Die Neuroleptikaeinnahme wurde auch in der Subgruppe von Tourette-Patienten, für die die (C)Y-BOCS ausgefüllt wurde, untersucht. Auch hier zeigte sich eine häufigere Neuroleptikaeinnahme unter Titernegativen (12/23) als Titerpositiven (4/23). Bezüglich HSV1/2 IgG gab es in dieser Subgruppe keine Unterschiede in der Neuroleptikaeinnahme zwischen Titerpositiven (8/23) und Titernegativen (8/23). Unter Berücksichtigung der eventuellen Verzerrung des Antikörpertiterstatus gegen C. pneumoniae IgA durch Neuroleptika, weisen unsere Ergebnisse auf eine Beeinflussung der Klinik durch Infekte hin.

Bei schizophrenen Patienten hingegen erreichten Titernegative für EBV VCA IgG ( $p < 0,05$ ), EBV EBNA ( $p = 0,003$ ) und HSV1/2 IgG ( $p = 0,001$ ) signifikant höhere Mittelwerte im (C)Y-BOCS als Titerpositive. Der Zwangsfragebogen wurde von 81,2% der schizophrenen Patienten bearbeitet.

CMV IgM negative Patienten erreichten signifikant höhere Mittelwerte bei der Bearbeitung des ASRS als Titerpositive ( $p = 0,03$ ). Die ASRS wurde von 59,4% der schizophrenen Patienten ausgefüllt.

In allen genannten Fällen waren die ausgefüllten Fragebögen für Zwänge und ADHS demnach auffälliger bei Titernegativen. Berücksichtigt werden sollte, dass bei den Berechnungen die Anzahl der Patienten bei Titernegativen und Titerpositiven für EBV VCA IgG (1/25 Titernegativ), EBV EBNA (2/25 Titernegativ), HSV1/2 IgG (4/25 Titernegativ) und CMV IgM (16/19 Titernegativ) nicht ausgeglichen war, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Eine Interpretation der Ergebnisse ist demnach schwierig und höchst vorsichtig vorzunehmen. Des Weiteren sind Zwänge und ADHS eher Nebensymptome, welche einen geringeren Anteil unter den Komorbiditäten der Schizophrenie ausmachen als beispielsweise depressive Verstimmungen. Dies relativiert die Wichtigkeit der Ergebnisse im Hinblick auf die Schizophrenie als Ganzes.

Ein ähnliches Ergebnis ergab die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Antikörpertiterstatus. Demnach erreichten schizophrene Patienten, welche *M. pneumoniae* IgG negativ waren, einen signifikant höheren Mittelwert der PANSS im Vergleich zu *M. pneumoniae* IgG positiven schizophrenen Patienten ( $p = 0,002$ ). Auch hier schränkt die ungleichmäßige Verteilung titerpositiver (22/31) und –negativer (9/31) Individuen die Repräsentativität dieses Ergebnisses stark ein.

Interessant sind die Ergebnisse bei gesonderter Betrachtung von Positiv- und Negativskala der PANSS in Zusammenschau mit Antikörpertitern. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge für die Positivskala. Bei der Negativskala erreichten Titerpositive für EBV VCA IgG (29/31;  $p = 0,008$ ), EBV EBNA (27/31;  $p = 0,05$ ) und HSV1/2 IgG (25/31;  $p = 0,04$ ) signifikant höhere Werte als titernegative Patienten. Bei *M. pneumoniae* IgG positiven Patienten (22/31) hingegen lagen die Werte der Negativskala signifikant unter den Werten von titernegativen Patienten ( $p < 0,0005$ ). Die Wichtigkeit viraler Infekte für die Schizophrenie im Gegensatz zu bakteriellen Infekten relativiert die Bedeutung dieses Ergebnisses. Unter

Berücksichtigung dieser einen Ausnahme und der ungleichen Verteilung Titerpositiver und –negativer könnte daraus geschlossen werden, dass bei titerpositiven schizophrenen Patienten eher eine negative Symptomatik dominiert als bei titernegativen Patienten.

Eine alternative Betrachtungsweise wäre jene, dass schizophrene Patienten mit Negativsymptomatik häufiger seropositiv sind. Dies wurde im Einzelnen für die oben genannten Erreger überprüft und bestätigt. Es gab 15 schizophrene Patienten mit vorrangiger Negativsymptomatik. Der Großteil dieser Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik war seropositiv, dies galt auch für M. pneumoniae IgG (EBV VCA IgG 15/15 seropositiv; EBV EBNA 15/15 seropositiv; HSV1/2 IgG 13/15 seropositiv; M. pneumoniae IgG 9/15 seropositiv). Dies könnte an einer aberranten Immunantwort liegen. In diesem Sinne berichten Schwarz und Kollegen über einen wahrscheinlichen TH1-TH2-shift bei zumindest einer Untergruppe von schizophrenen Patienten (Schwarz et al., 2001). TH1-Zellen sind eine Subpopulation von T-Helferzellen, welche vorrangig die angeborene Immunität unterstützen. TH2-Zellen hingegen fördern die erworbene Immunität. Beide Systeme stehen normalerweise im Gleichgewicht. Schwarz und Kollegen nehmen an, dass bei schizophrenen Patienten das Gleichgewicht zugunsten des TH2-Zellsystems verschoben ist (Schwarz et al., 2001). Dies würde ein schwaches TH1-Zellsystem und somit eine geschwächte angeborene Immunität bedeuten. Jene Individuen wären somit anfälliger für Erreger. Ein stärkeres TH2-Zellsystem würde eine stärkere erworbene Immunantwort suggerieren und somit auch vermehrte Antikörperbildung. Dieser TH1-TH2-shift scheint vor allem bei Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik vorzukommen (Schwarz et al., 2001), was durch unsere Ergebnisse bekräftigt wird. Eine vorhandene Negativsymptomatik spricht für Chronizität. Dies könnte darauf hindeuten, dass in der Pathophysiologie ein chronisch-postinfektiöses immunologisches Geschehen von Bedeutung ist.

Bei gesunden Kontrollpersonen gab es Auffälligkeiten bei der Betrachtung der Antikörpertiter in Zusammenhang mit dem Fragebogen für Angst, dem STAI. Das STAI wurde von 100% der Kontrollpersonen ausgefüllt. CMV IgG positive Individuen erreichten signifikant höhere Gesamtpunktwerte im STAI als Titernegative ( $p=0,03$ ). Dabei war die Anzahl seropositiver und seronegativer Gesunder ausgeglichen (14 Seronegative und 13 Seropositive). Unser Ergebnis könnte ein Hinweis auf die

Fähigkeit des Cytomegalievirus sein, psychopathologische Veränderungen hervorrufen zu können. In diesem Sinn wurde über mögliche Persönlichkeitsveränderungen gesunder, aber CMV-positiver, Individuen berichtet (Novotna et al., 2005). Weiterhin wird unser Ergebnis durch eine 2008 veröffentlichte Studie unterstützt, welche einen Zusammenhang CMV IgG positiver Individuen mit Ängstlichkeit herstellt (Phillips et al., 2008).

Im Gegensatz dazu erreichten M. pneumoniae IgG negative Individuen signifikant höhere Gesamtpunktwerte als Titerpositive ( $p=0,03$ ). Allerdings schränkt die unausgewogene Verteilung Seronegativer und Seropositiver (3 Seronegative und 24 Seropositive) die Aussagekraft dieses Ergebnisses ein.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Serofrequenz und Klinik schwer interpretierbar. Dies trifft insbesondere auf die Titernegativität zu, die eventuell als statistisches Artefakt betrachtet werden kann.

### **5.3 Ausblick**

Unsere Studie untersuchte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Antikörpertiter bestimmter neurotroper Erreger bei Tourette-Patienten und schizophrenen Patienten und stellte ein Screening auf jene Erreger dar. Insgesamt sollten die statistischen Signifikanzen kritisch gewertet werden, da zwar multiple Tests durchgeführt wurden, jedoch aufgrund dieser explorativ angelegten Studie auf eine Korrektur durch Bonferroni-Holm verzichtet wurde.

Auffällige Ergebnisse sollten in folgenden Studien mit der aufwändigeren, aber sichereren Methode der PCR (Fellerhoff et al., 2005) überprüft werden. Neben der Erregerdiagnostik aus Blutproben sollten auch Abstriche und Liquorproben verwendet werden, um eine höhere Treffsicherheit zu gewährleisten. Nicht medizierte Patienten sind dabei zu bevorzugen, da die immunmodulatorische Wirkung von Neuroleptika (Pollmacher et al., 2000) die Ergebnisse verzerren kann. Somit kommen vor allem Individuen mit Erstmanifestation der Erkrankung in Frage. Ob die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Antikörpertitern und der Symptomatik beziehungsweise der Komorbiditäten reproduzierbar sind, sollte in Studien mit höheren Fallzahlen überprüft werden. Um die Bedeutung immunologischer Mechanismen nachzuweisen könnten Untersuchungen von pro-

und antiinflammatorischen Zytokinen wegweisend sein, insbesondere in Zusammenschau mit einer Erregerdiagnostik. Die beste Beweisführung wäre die Anwendung von antibakteriellen bzw. antiviralen, antiinflammatorischen und/oder immunmodulatorischen Therapieansätzen und die Verzeichnung einer klinischen Verbesserung bei den Patienten.

Ein Zusammenspiel genetischer, immunologischer und infektiöser Faktoren gewinnt an Bedeutung in der Ursachenklärung. Dabei sind aus pathophysiologischer Sicht wichtige Fragen: 1) bewirkt eine Infektion bei prädisponierten Individuen eine Alteration des Immunsystems oder 2) verfügen genetisch prädisponierte Individuen aufgrund eines aberranten Immunsystems über eine höhere Erregerempfindlichkeit? Die Klärung dieser Fragen und die Identifizierung und Spezifizierung genetischer, immunologischer und infektiöser Faktoren würde zu einer größeren Einsicht in das Krankheitsbild der Schizophrenie und des Tourette Syndroms führen. Dies hätte eine bessere und gezieltere Therapie zur Folge, was aufgrund der hohen Morbidität und auch Mortalität der Erkrankungen von hohem Wert wäre.

## 6 Zusammenfassung

Die Erforschung postinfektiöser und immunologischer Mechanismen gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Pathophysiologie bestimmter neuropsychiatrischer Erkrankungen. Unsere Daten bekräftigen diese Hypothese für die Schizophrenie und das Tourette Syndrom. Aufgrund der geringen Fallzahl und dem Verzicht auf Korrektur für multiple Tests sollten die Signifikanzen insgesamt kritisch gewertet werden.

Wir untersuchten 33 Tourette-Patienten, 32 schizophrene Patienten und 31 gesunde Kontrollpersonen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde bei schizophrenen Patienten mittels der PANSS, bei Tourette-Patienten mittels der YGTSS dokumentiert. Um eventuell vorliegende Komorbiditäten zu erfassen wurden sowohl bei Patienten als auch gesunden Kontrollpersonen verschiedene Fragebögen eingesetzt (BDI, Y-BOCS, ASRS und STAI bei Erwachsenen; CY-BOCS und ADHD-RS-IV bei Kindern). Es wurden weiterhin Antikörpertiter gegen *Toxoplasma gondii*, Masern, HHV6, CMV, HSV1/2, EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia pneumoniae* im Serum bestimmt. Als seropositiv werden hierbei Antikörpertiter von Probanden beschrieben, wenn laut der angewandten Tests ein definierter Schwellenwert überschritten wurde. Seronegativ bezeichnet demnach Antikörpertiter unter jenem Schwellenwert. Die Mehrzahl der gemessenen Antikörpertiter wurde bei Tourette-Patienten erstmals untersucht und mit jenen von Kontrollen und schizophrenen Patienten verglichen. Dabei scheinen für die Schizophrenie vor allem virale Infekte und für das Tourette Syndrom insbesondere bakterielle Infekte eine Rolle zu spielen.

So gab es signifikant mehr schizophrene Patienten als Tourette-Patienten, deren Antikörpertiter gegen CMV IgG und HSV1/2 IgG als positiv gewertet werden konnten. Ferner waren schizophrene Patienten und Tourette-Patienten signifikant häufiger seropositiv gegen *Chlamydia trachomatis* IgG im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Positive IgG Titer deuten dabei auf einen bereits durchgemachten oder chronifizierten Infekt hin. Zu berücksichtigen ist die Neuroleptikaeinnahme vieler Tourette-Patienten, welche zu falsch niedrigen Antikörpertitern und damit einem negativen Antikörpertiterbefund geführt haben könnte. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass unter Tourette-Patienten mit negativem *Chlamydia*

pneumoniae IgA Befund signifikant mehr Individuen mit Neuroleptika mediziert waren als unter seropositiven Tourette-Patienten.

Infektionen scheinen weiterhin die Symptomatik beeinflussen zu können. In der Gruppe der Tourette-Patienten erreichten Individuen mit positivem Antikörpertiterstatus für Chlamydia pneumoniae IgA und HSV1/2 IgG signifikant höhere Mittelwerte bei der (C)Y-BOCS als seronegative Individuen. Bei schizophrenen Patienten zeigten sich des Weiteren signifikant höhere PANSS Werte, welche für einen höheren Schweregrad der Schizophrenie sprechen, unter Mycoplasma pneumoniae IgG seronegativen Patienten im Vergleich zu Seropositiven. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Infekte bei Tourette-Patienten assoziiert sind mit einer Verschlechterung der Klinik und dem Zustandekommen von Begleiterkrankungen. Bei schizophrenen Patienten muss die Interpretation dieser Ergebnisse aufgrund der stark ungleichen Verteilung seropositiver und –negativer Individuen die Ergebnisse von Folgestudien mit größeren Fallzahlen abwarten.

Schizophrene Patienten, welche seropositiv für EBV VCA IgG, EBV EBNA und HSV IgG waren, erreichten signifikant höhere Werte auf der Negativskala der PANSS verglichen mit Patienten, bei denen kein signifikanter Antikörpertiter nachgewiesen werden konnte. Dies könnte als Hinweis auf eine TH2-prädominante Immunantwort bei Patienten mit vorrangiger Negativsymptomatik gedeutet werden. Der Hypothese zufolge liegt bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik ein TH1/TH2-shift zugunsten des TH2-Zellsystems vor. Dies würde ein schwaches TH1-Zellsystem und somit eine geschwächte angeborene Immunität bedeuten. Jene Individuen wären somit anfälliger für Erreger. Ein stärkeres TH2-Zellsystem würde eine stärkere erworbene Immunantwort suggerieren und somit auch vermehrte Antikörperbildung. Möglicherweise ist dieser Befund auch ein Hinweis auf eine latente Virusinfektion, die sich in einer Chronifizierung der schizophrenen Symptomatik, vor allem Negativsymptomatik, äußert.

In zukünftigen Studien sollten zusätzliche Erregeranalysen mittels PCR, Untersuchungen pro- und antiinflammatorischer Parameter und neue Therapieansätze mit antibiotischer/antiviraler, antiinflammatorischer und/oder immunmodulatorischer Behandlung für mehr Klarheit sorgen. Unabdingbar ist eine Zusammenarbeit von Infektiologen, Immunologen und Psychiatern zur endgültigen Klärung der Ätiologie der Schizophrenie und des Tourette Syndroms.

## 7 Literaturverzeichnis

- Albin,R.L., Koeppe,R.A., Bohnen,N.I., Nichols,T.E., Meyer,P., Wernette,K., Minoshima,S., Kilbourn,M.R. and Frey,K.A., 2003. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*. 61, 310-315.
- Allen,A.J., Leonard,H.L. and Swedo,S.E., 1995. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 34, 307-311.
- Arnold,S.E., 1987. Psychosis and mycoplasma pneumoniae. *Hillside J Clin Psychiatry*. 9, 231-235.
- Atkinson,T.P., Balish,M.F. and Waites,K.B., 2008. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *FEMS Microbiol Rev*.
- Baghai,T.C. and Moller,H.J., 2008. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci*. 10, 105-117.
- Baguley,S. and Greenhouse,P., 2003. Non-genital manifestations of Chlamydia trachomatis. *Clin Med*. 3, 206-208.
- Baskin,H.J. and Hedlund,G., 2007. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol*. 37, 949-963.
- Battle,Y.L., Martin,B.C., Dorfman,J.H. and Miller,L.S., 1999. Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*. 33, 501-509.
- Becker,T., Laux,G., Sofic,E., Riederer,P. and Beckmann,H., 1988. [Schizophrenic psychosis in a patient with Gilles de la Tourette syndrome]. *Nervenarzt*. 59, 616-620.
- Braga,R.J., Petrides,G. and Figueira,I., 2004. Anxiety disorders in schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 45, 460-468.
- Brandel,J.P., Vidailhet,M., Nosedà,G., Harpey,J.P. and Agid,Y., 1996. Mycoplasma pneumoniae postinfectious encephalomyelitis with bilateral striatal necrosis. *Mov Disord*. 11, 333-336.
- Braun,J. and Dormann,A.J., 2006. *Klinikleitfaden Innere Medizin*, 10 edn. Urban und Fischer, München.
- Brown,A.S., 2006. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 32, 200-202.
- Brown,A.S., 2008. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. *Am J Psychiatry*. 165, 7-10.

- Brown,A.S., Schaefer,C.A., Quesenberry,C.P., Jr., Liu,L., Babulas,V.P. and Susser,E.S., 2005. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 162, 767-773.
- Brown,S., 1997. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 171, 502-508.
- Brynska,A., Tomaszewicz-Libudzic,E. and Wolanczyk,T., 2001. Obsessive-compulsive disorder and acquired toxoplasmosis in two children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 10, 200-204.
- Budman,C.L., Kerjakovic,M. and Bruun,R.D., 1997. Viral infection and tic exacerbation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36, 162.
- Buka,S.L., Cannon,T.D., Torrey,E.F. and Yolken,R.H., 2008. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry.* 63, 809-815.
- Buka,S.L., Tsuang,M.T., Torrey,E.F., Klebanoff,M.A., Bernstein,D. and Yolken,R.H., 2001. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 1032-1037.
- Buzoni-Gatel,D. and Werts,C., 2006. *Toxoplasma gondii* and subversion of the immune system. *Trends Parasitol.* 22, 448-452.
- Caldwell,C.B. and Gottesman,I.I., 1990. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull.* 16, 571-589.
- Campbell,L.A. and Kuo,C.C., 2002. *Chlamydia pneumoniae* pathogenesis. *J Med Microbiol.* 51, 623-625.
- Carpenter,W.T. and Koenig,J.I., 2008. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology.* 33, 2061-2079.
- Carruthers,V.B. and Suzuki,Y., 2007. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. *Schizophr Bull.* 33, 745-751.
- Cavanna,A.E., Robertson,M.M. and Critchley,H.D., 2007. Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand.* 116, 385-391.
- Cetinkaya,Z., Yazar,S., Gecici,O. and Namli,M.N., 2007. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with schizophrenia--preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophr Bull.* 33, 789-791.
- Cevenini,R., Donati,M. and Sambri,V., 2002. *Chlamydia trachomatis* - the agent. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 16, 761-773.
- Cheon,K.A., Ryu,Y.H., Namkoong,K., Kim,C.H., Kim,J.J. and Lee,J.D., 2004. Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [<sup>123</sup>I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Res.* 130, 85-95.

- Christen,U. and von Herrath,M.G., 2005. Infections and autoimmunity--good or bad? *J Immunol.* 174, 7481-7486.
- Christie,L.J., Honarmand,S., Talkington,D.F., Gavali,S.S., Preas,C., Pan,C.Y., Yagi,S. and Glaser,C.A., 2007. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics.* 120, 305-313.
- Cinbis,M. and Aysun,S., 1992. Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Br J Ophthalmol.* 76, 316.
- Cinque,P., Marenzi,R. and Ceresa,D., 1997. Cytomegalovirus infections of the nervous system. *Intervirology.* 40, 85-97.
- Comings,B.G. and Comings,D.E., 1987. A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *Am J Hum Genet.* 41, 804-821.
- Cooke,G.S. and Hill,A.V., 2001. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2, 967-977.
- Cotter,D.R., Pariante,C.M. and Everall,I.P., 2001. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull.* 55, 585-595.
- Crawford,J.R., Kadom,N., Santi,M.R., Mariani,B. and Lavenstein,B.L., 2007. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol.* 22, 1260-1268.
- Cunha,B.A., 2006. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 12 Suppl 3, 12-24.
- da Rocha,F.F., Correa,H. and Teixeira,A.L., 2008. Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32, 1139-1146.
- Daheshia,M., Feldman,L.T. and Rouse,B.T., 1998. Herpes simplex virus latency and the immune response. *Curr Opin Microbiol.* 1, 430-435.
- Darko,D.F., Rose,J., Gillin,J.C., Golshan,S. and Baird,S.M., 1988. Neutrophilia and lymphopenia in major mood disorders. *Psychiatry Res.* 25, 243-251.
- Darville,T., 2005. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 16, 235-244.
- De,P.M., Agrappi,C., Clerici,P., Mirri,P., Manco,M.T., Cavallari,S. and Vigano,E.F., 2008. Seroprevalence and incidence of *Toxoplasma gondii* infection in the Legnano area of Italy. *Clin Microbiol Infect.* 14, 186-189.

- DeBiasi,R.L., Kleinschmidt-DeMasters,B.K., Richardson-Burns,S. and Tyler,K.L., 2002. Central nervous system apoptosis in human herpes simplex virus and cytomegalovirus encephalitis. *J Infect Dis.* 186, 1547-1557.
- Delisi,L.E., Smith,S.B., Hamovit,J.R., Maxwell,M.E., Goldin,L.R., Dingman,C.W. and Gershon,E.S., 1986. Herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titres in sera from schizophrenic patients. *Psychol Med.* 16, 757-763.
- Devulapalli,K.K., Welge,J.A. and Nasrallah,H.A., 2008. Temporal sequence of clinical manifestation in schizophrenia with co-morbid OCD: Review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 161, 105-108.
- Di Pietro,N.C. and Seamans,J.K., 2007. Dopamine and serotonin interactions in the prefrontal cortex: insights on antipsychotic drugs and their mechanism of action. *Pharmacopsychiatry.* 40 Suppl 1, S27-S33.
- Dickerson,F., Kirkpatrick,B., Boronow,J., Stallings,C., Origoni,A. and Yolken,R., 2006a. Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull.* 32, 396-400.
- Dickerson,F.B., Boronow,J.J., Stallings,C., Origoni,A.E., Cole,S., Leister,F., Krivogorsky,B. and Yolken,R.H., 2006b. The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism and herpes simplex virus type 1 infection are risk factors for cognitive impairment in bipolar disorder: additive gene-environmental effects in a complex human psychiatric disorder. *Bipolar Disord.* 8, 124-132.
- Dickerson,F.B., Boronow,J.J., Stallings,C., Origoni,A.E., Ruslanova,I. and Yolken,R.H., 2003a. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 466-472.
- Dickerson,F.B., Boronow,J.J., Stallings,C.R., Origoni,A.E. and Yolken,R.H., 2003b. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 160, 2234-2236.
- Dickerson,F.B., Stallings,C.R., Boronow,J.J., Origoni,A.E., Sullens,A. and Yolken,R.H., 2009. Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizophrenia who are seropositive for cytomegalovirus. *Schizophr Res.* 107, 147-149.
- Dilling,H., Mombour,W. and Schmidt,M.H., 2005. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien., 5 edn. Verlag Hans Huber, Bern.
- Döpfner,M., Steinhausen,H.M., Coghill,D., Dalsgaard,S. and Poole,L., 2006. Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD Rating Scale in a pan-European study. *European child & adolescent psychiatry.* 15, Supplement 1, i46-i55.
- El-Sahn,A.A., Shatat,H.Z. and Ghitany,E.M., 2005. Seropositivity of toxoplasmosis in patients with schizophrenia. *J Egypt Public Health Assoc.* 80, 509-524.

- Elstner,K., Selai,C.E., Trimble,M.R. and Robertson,M.M., 2001. Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 103, 52-59.
- Ercan,T.E., Ercan,G., Severge,B., Arpaazu,M. and Karasu,G., 2008. *Mycoplasma pneumoniae* infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *J Child Neurol.* 23, 338-340.
- Fellerhoff,B., Laumbacher,B., Mueller,N., Gu,S. and Wank,R., 2007. Associations between *Chlamydomytila* infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry.* 12, 264-272.
- Fellerhoff,B., Laumbacher,B. and Wank,R., 2005. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. *Med Hypotheses.* 65, 243-252.
- Fenton,W.S., McGlashan,T.H., Victor,B.J. and Blyler,C.R., 1997. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 154, 199-204.
- Flegr,J., 2007. Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophr Bull.* 33, 757-760.
- Flegr,J., Preiss,M., Klose,J., Havlicek,J., Vitakova,M. and Kodym,P., 2003. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biol Psychol.* 63, 253-268.
- Fortier,M.E., Joober,R., Luheshi,G.N. and Boksa,P., 2004. Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *J Psychiatr Res.* 38, 335-345.
- Freeman,R.D., 2007. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 16 Suppl 1, 15-23.
- Freeman,R.D., Fast,D.K., Burd,L., Kerbeshian,J., Robertson,M.M. and Sandor,P., 2000. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol.* 42, 436-447.
- Frikha-Gargouri,O., Gdoura,R., Znazen,A., Ben,A.N., Gargouri,J., Ben,J.M. and Hammami,A., 2008. Evaluation and optimization of a commercial enzyme linked immunosorbent assay for detection of *Chlamydomytila pneumoniae* IgA antibodies. *BMC Infect Dis.* 8, 98.
- Frommhold,K., 2006. [Obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. A critical review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 74, 32-48.
- Fromont,E.G., Riche,B. and Rabilloud,M., 2009. *Toxoplasma* seroprevalence in a rural population in France: detection of a household effect. *BMC Infect Dis.* 9, 76.
- Gaze,C., Kepley,H.O. and Walkup,J.T., 2006. Co-occurring psychiatric disorders in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Neurol.* 21, 657-664.

- Gerard,E. and Peterson,B.S., 2003. Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res.* 55, 13-22.
- Gillberg,C., 1980. Schizophreniform psychosis in a case of mycoplasma pneumoniae encephalitis. *J Autism Dev Disord.* 10, 153-158.
- Gleixner,C., Müller,M. and Wirth,S., 2006. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*, 5 edn. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.
- Gojanovic,B., Feihl,F., Gremion,G. and Waeber,B., 2009. [Muscle enzyme activity and exercise]. *Praxis (Bern 1994 )*. 98, 133-139.
- Goodman,W.K., Storch,E.A., Geffken,G.R. and Murphy,T.K., 2006. Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *J Child Neurol.* 21, 704-714.
- Gotlieb-Stematsky,T., Zonis,J., Arlazoroff,A., Mozes,T., Sigal,M. and Szekely,A.G., 1981. Antibodies to Epstein-Barr virus, herpes simplex type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients. *Arch Virol.* 67, 333-339.
- Grant,K.A., McMahon,C. and Austin,M.P., 2008. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a prospective study. *J Affect Disord.* 108, 101-111.
- Greenberg,B.D., Murphy,D.L. and Swedo,S.E., 1998. Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms associated with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and tics. *Am J Psychiatry.* 155, 1459-1460.
- Griffin,D.E., Pan,C.H. and Moss,W.J., 2008. Measles vaccines. *Front Biosci.* 13, 1352-1370.
- Gross-Isseroff,R., Hermesh,H., Zohar,J. and Weizman,A., 2003. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a putative basis for schizo-obsessive disorder? *World J Biol Psychiatry.* 4, 129-134.
- Guleria,R., Nisar,N., Chawla,T.C. and Biswas,N.R., 2005. Mycoplasma pneumoniae and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med.* 146, 55-63.
- Hahn,H., Falke,D., Kaufmann,S.H.E. and Ullmann,U., 2001. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 4 edn. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Halford,W.P., Veress,L.A., Gebhardt,B.M. and Carr,D.J., 1997. Innate and acquired immunity to herpes simplex virus type 1. *Virology.* 236, 328-337.
- Haller-Schober,E.M. and El-Shabrawi,Y., 2002. Chlamydial conjunctivitis (in adults), uveitis, and reactive arthritis, including SARA. Sexually acquired reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 16, 815-828.

- Hasan,A., Falkai,P., Wobrock,T., Lieberman,J., Glenthøj,B., Gattaz,W.F., Thibaut,F. and Moller,H.J., 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 13, 318-378.
- Herold,G., 2005. *Innere Medizin Gerd Herold*, Köln.
- Hildebrandt,H., 1998. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 258 edn. Walter de Gruyter, Berlin.
- Ho,M., 2008. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol*. 197, 65-73.
- Hoekstra,P.J., Manson,W.L., Steenhuis,M.P., Kallenberg,C.G. and Minderaa,R.B., 2005. Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: a prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 15, 285-292.
- Holzer,J.C., Goodman,W.K., McDougle,C.J., Baer,L., Boyarsky,B.K., Leckman,J.F. and Price,L.H., 1994. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *Br J Psychiatry*. 164, 469-473.
- Hyde,T.M., Aaronson,B.A., Randolph,C., Rickler,K.C. and Weinberger,D.R., 1992. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*. 42, 652-658.
- Javitt,D.C., 1999. Treatment of negative and cognitive symptoms. *Curr Psychiatry Rep*. 1, 25-30.
- Jones,A.L., Mowry,B.J., Pender,M.P. and Greer,J.M., 2005. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunol Cell Biol*. 83, 9-17.
- Jones-Brando,L., Torrey,E.F. and Yolken,R., 2003. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 62, 237-244.
- Kalanithi,P.S., Zheng,W., Kataoka,Y., DiFiglia,M., Grantz,H., Saper,C.B., Schwartz,M.L., Leckman,J.F. and Vaccarino,F.M., 2005. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102, 13307-13312.
- Karow,T. and Lang-Roth,R., 2005. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Neuroleptika*. pp. 535-548.
- Kawikova,I., Leckman,J.F., Kronig,H., Katsovich,L., Bessen,D.E., Ghebremichael,M. and Bothwell,A.L., 2007. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 61, 273-278.
- Kay,S.R., Fiszbein,A. and Opler,L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13, 261-276.

- Kelly,K.A., 2003. Cellular immunity and Chlamydia genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms. *Int Rev Immunol.* 22, 3-41.
- Kereshian,J. and Burd,L., 1987. Are schizophreniform symptoms present in attenuated form in children with Tourette disorder and other developmental disorders. *Can J Psychiatry.* 32, 123-135.
- Khoruts,A. and Fraser,J.M., 2005. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol Lett.* 98, 23-31.
- Kim,S.W., Dysken,M.W. and Kuskowski,M., 1990. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: a reliability and validity study. *Psychiatry Res.* 34, 99-106.
- King,D.J., Cooper,S.J., Earle,J.A., Martin,S.J., McFerran,N.V. and Wisdom,G.B., 1985. Serum and CSF antibody titres to seven common viruses in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 147, 145-149.
- Klapper,P.E. and Cleator,G.M., 1997. Herpes simplex virus. *Intervirology.* 40, 62-71.
- Klein,E., Kis,L.L. and Klein,G., 2007. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. *Oncogene.* 26, 1297-1305.
- Kleinschmidt-DeMasters,B.K. and Gilden,D.H., 2001. The Expanding Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Brain Pathology.* 11, 440-451.
- Knight,J.G., Menkes,D.B., Highton,J. and Adams,D.D., 2007. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 12, 424-431.
- Kondo,K. and Kabasawa,T., 1978. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol.* 4, 387.
- Kortbeek,L.M., De Melker,H.E., Veldhuijzen,I.K. and Conyn-Van Spaendonck,M.A., 2004. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 132, 839-845.
- Kreutzig,T., 2002. *Kurzlehrbuch Biochemie*, 11 edn. Urban & Fischer, München, Jena.
- Kristiansen,J.E., Andersen,L.P., Vestergaard,B.F. and Hvidberg,E.F., 1991. Effect of selected neuroleptic agents and stereo-isomeric analogues on virus and eukaryotic cells. *Pharmacol Toxicol.* 68, 399-403.
- Kroschinsky,F., Schakel,U. and Ehninger,G., 2007. [Leucocytosis: etiology and diagnostic approach]. *Internist (Berl).* 48, 1239-1251.
- Kucinskiene,V., Sutaite,I. and Valiukeviciene,S., 2006. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis infection. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 42, 885-894.

- Kuo,C.C., Jackson,L.A., Campbell,L.A. and Grayston,J.T., 1995. Chlamydia pneumoniae (TWAR). Clin Microbiol Rev. 8, 451-461.
- Kushner,H.I., 2008. History as a medical tool. Lancet. 371, 552-553.
- Kutok,J.L. and Wang,F., 2006. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. Annu Rev Pathol. 1, 375-404.
- Larsen,P.D. and Crisp,D., 1996. Acute bilateral striatal necrosis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Pediatr Infect Dis J. 15, 1124-1126.
- Leckman,J.F., Hardin,M.T., Riddle,M.A., Stevenson,J., Ort,S.I. and Cohen,D.J., 1991. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatry. 48, 324-328.
- Leckman,J.F., Katsovich,L., Kawikova,I., Lin,H., Zhang,H., Kronig,H., Morshed,S., Parveen,S., Grantz,H., Lombroso,P.J. and King,R.A., 2005. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. Biol Psychiatry. 57, 667-673.
- Leckman,J.F., Riddle,M.A., Hardin,M.T., Ort,S.I., Swartz,K.L., Stevenson,J. and Cohen,D.J., 1989. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 28, 566-573.
- Lee,K.Y., 2008. Pediatric respiratory infections by Mycoplasma pneumoniae. Expert Rev Anti Infect Ther. 6, 509-521.
- Levine,J., Susnovski,M., Handzel,Z.T., Leykin,I. and Shinitzky,M., 1994. Treatment of schizophrenia with an immunosuppressant. Lancet. 344, 59-60.
- Levitt,J.J., McCarley,R.W., Dickey,C.C., Voglmaier,M.M., Niznikiewicz,M.A., Seidman,L.J., Hirayasu,Y., Ciszewski,A.A., Kikinis,R., Jolesz,F.A. and Shenton,M.E., 2002. MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive patients with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry. 159, 1190-1197.
- Levy,J.A., 1997. Three new human herpesviruses (HHV6, 7, and 8). Lancet. 349, 558-563.
- Leweke,F.M., Gerth,C.W., Koethe,D., Klosterkötter,J., Ruslanova,I., Krivogorsky,B., Torrey,E.F. and Yolken,R.H., 2004. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 254, 4-8.
- Lind,K. and Kristiansen,J.E., 2000. Effect of some psychotropic drugs and a barbiturate on mycoplasmas. Int J Antimicrob Agents. 14, 235-238.
- Lopez-Ibor,J.J., Lopez-Ibor,M.I. and Pastrana,J.I., 2008. Transcranial magnetic stimulation. Curr Opin Psychiatry. 21, 640-644.

- Maia,A.S., Barbosa,E.R., Menezes,P.R. and Miguel Filho,E.C., 1999. Relationship between obsessive-compulsive disorders and diseases affecting primarily the basal ganglia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 54, 213-221.
- Male,D., 2004. *Immunology*, 4 edn. Mosby.
- Mantovani,A., Lisanby,S.H., Pieraccini,F., Ulivelli,M., Castrogiovanni,P. and Rossi,S., 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol.* 9, 95-100.
- Margutti,P., Delunardo,F. and Ortona,E., 2006. Autoantibodies associated with psychiatric disorders. *Curr Neurovasc Res.* 3, 149-157.
- McGuire,P., Howes,O.D., Stone,J. and Fusar-Poli,P., 2008. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 29, 91-98.
- Meltzer,H.Y., Cola,P.A. and Parsa,M., 1996. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology.* 15, 395-405.
- Meyer,U., Feldon,J., Schedlowski,M. and Yee,B.K., 2005. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 29, 913-947.
- Moor,S. and Skrine,H., 1989. Psychosis in mycoplasma infection. *Postgrad Med J.* 65, 96-97.
- Mortensen,P.B., Pedersen,C.B., Westergaard,T., Wohlfahrt,J., Ewald,H., Mors,O., Andersen,P.K. and Melbye,M., 1999. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 340, 603-608.
- Müller,N., 2004. Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome. *Inflammopharmacology.* 12, 271-275.
- Müller,N., 2007. Tourette's syndrome: clinical features, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Dialogues Clin Neurosci.* 9, 161-171.
- Müller,N., Krause,D., Dehning,S., Musil,R., Schennach-Wolff,R., Obermeier,M., Moller,H.J., Klaus,V., Schwarz,M.J. and Riedel,M., 2010. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* 121, 118-124.
- Müller,N., Kroll,B., Schwarz,M.J., Riedel,M., Straube,A., Lutticken,R., Reinert,R.R., Reineke,T. and Kuhnemund,O., 2001. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 101, 187-193.
- Müller,N., Putz,A., Straube,A. and Kathmann,N., 1995. [Compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. On the differential diagnosis of organic and psychogenic compulsive symptoms]. *Nervenarzt.* 66, 372-378.

- Müller,N., Riedel,M., Blendinger,C., Oberle,K., Jacobs,E. and bele-Horn,M., 2004. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 129, 119-125.
- Müller,N., Riedel,M., Erfurth,A. and Moller,H.J., 1997. [Immunoglobulin therapy in Gilles de la Tourette syndrome]. *Nervenarzt.* 68, 914-916.
- Müller,N., Riedel,M., Forderreuther,S., Blendinger,C. and bele-Horn,M., 2000a. Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry.* 157, 481-482.
- Müller,N., Riedel,M., Scheppach,C., Brandstatter,B., Sokullu,S., Krampe,K., Ulmschneider,M., Engel,R.R., Moller,H.J. and Schwarz,M.J., 2002a. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 159, 1029-1034.
- Müller,N., Riedel,M., Straube,A., Gunther,W. and Wilske,B., 2000b. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 94, 43-49.
- Müller,N., Riedel,M., Zawta,P., Gunther,W. and Straube,A., 2002b. Comorbidity of Tourette's syndrome and schizophrenia--biological and physiological parallels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 26, 1245-1252.
- Müller,N. and Schwarz,M.J., 2007. [Immunology in schizophrenic disorders]. *Nervenarzt.* 78, 253-60, 262.
- Müller-Vahl,K.R., 2008. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie - Tics. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Müller-Vahl,K.R., Berding,G., Brucke,T., Kolbe,H., Meyer,G.J., Hundeshagen,H., Dengler,R., Knapp,W.H. and Emrich,H.M., 2000. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol.* 247, 514-520.
- Murphy,M.L. and Pichichero,M.E., 2002. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 156, 356-361.
- Murphy,T.K., Goodman,W.K., Fudge,M.W., Williams,R.C., Jr., Ayoub,E.M., Dalal,M., Lewis,M.H. and Zabriskie,J.B., 1997. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry.* 154, 402-407.
- Murray,A. and Ward,M.E., 1984. Control mechanisms governing the infectivity of Chlamydia trachomatis for HeLa cells: the role of calmodulin. *J Gen Microbiol.* 130, 193-201.
- Neimat,J.S., Patil,P.G. and Lozano,A.M., 2006. Novel surgical therapies for Tourette syndrome. *J Child Neurol.* 21, 715-718.
- Norman,J., 2002. Epidemiology of female genital Chlamydia trachomatis infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 16, 775-787.

- Norman,M., Lundberg,B., Forsgren,M. and Rydelius,P.A., 1991. Acute confusion--an unusual form of cerebral herpes simplex virus infection? *Acta Paediatr Scand.* 80, 252-254.
- Novotna,M., Hanusova,J., Kloze,J., Preiss,M., Havlicek,J., Roubalova,K. and Flegr,J., 2005. Probable neuroimmunological link between Toxoplasma and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. *BMC Infect Dis.* 5, 54.
- Olson,L.L., Singer,H.S., Goodman,W.K. and Maria,B.L., 2006. Tourette syndrome: diagnosis, strategies, therapies, pathogenesis, and future research directions. *J Child Neurol.* 21, 630-641.
- Ozawa,K., Hashimoto,K., Kishimoto,T., Shimizu,E., Ishikura,H. and Iyo,M., 2006. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 59, 546-554.
- Pass,R.F., 2004. HHV6 and HHV7: persistence and vertical transmission. *J Pediatr.* 145, 432-435.
- Patou,G., Crow,T.J. and Taylor,G.R., 1986. The effects of psychotropic drugs on synthesis of DNA and the infectivity of herpes simplex virus. *Biol Psychiatry.* 21, 1221-1225.
- Perlmutter,S.J., Leitman,S.F., Garvey,M.A., Hamburger,S., Feldman,E., Leonard,H.L. and Swedo,S.E., 1999. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 354, 1153-1158.
- Peterson,B., Riddle,M.A., Cohen,D.J., Katz,L.D., Smith,J.C., Hardin,M.T. and Leckman,J.F., 1993. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology.* 43, 941-949.
- Peterson,B.S., Skudlarski,P., Anderson,A.W., Zhang,H., Gatenby,J.C., Lacadie,C.M., Leckman,J.F. and Gore,J.C., 1998. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 55, 326-333.
- Peterson,B.S., Thomas,P., Kane,M.J., Scahill,L., Zhang,H., Bronen,R., King,R.A., Leckman,J.F. and Staib,L., 2003. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 415-424.
- Phillips,A.C., Carroll,D., Khan,N. and Moss,P., 2008. Cytomegalovirus is associated with depression and anxiety in older adults. *Brain Behav Immun.* 22, 52-55.
- Pollmacher,T., Haack,M., Schuld,A., Kraus,T. and Hinze-Selch,D., 2000. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res.* 34, 369-382.
- Pomeroy,L.W., Bjornstad,O.N. and Holmes,E.C., 2008. The evolutionary and epidemiological dynamics of the paramyxoviridae. *J Mol Evol.* 66, 98-106.
- Potvin,S., Stip,E., Sepehry,A.A., Gendron,A., Bah,R. and Kouassi,E., 2008. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 63, 801-808.

- Poyurovsky,M., Faragian,S., Shabeta,A. and Kosov,A., 2008. Comparison of clinical characteristics, co-morbidity and pharmacotherapy in adolescent schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 159, 133-139.
- Price,R.A., Kidd,K.K., Cohen,D.J., Pauls,D.L. and Leckman,J.F., 1985. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 42, 815-820.
- Rapoport,M., Feder,V. and Sandor,P., 1998. Response of major depression and Tourette's syndrome to ECT: a case report. *Psychosom Med.* 60, 528-529.
- Reuter,M., Kirsch,P. and Hennig,J., 2006. Inferring candidate genes for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *Journal of Neural Transmission.* 113, 929-938.
- Richter,P., Werner,J., Heerlein,A., Kraus,A. and Sauer,H., 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 31, 160-168.
- Riedel,M., Straube,A., Schwarz,M.J., Wilske,B. and Muller,N., 1998. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet.* 351, 418-419.
- Schachter,J., Grossman,M., Sweet,R.L., Holt,J., Jordan,C. and Bishop,E., 1986. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. *JAMA.* 255, 3374-3377.
- Schneider-Schaulies,J. and Schneider-Schaulies,S., 2008. Receptor interactions, tropism, and mechanisms involved in morbillivirus-induced immunomodulation. *Adv Virus Res.* 71, 173-205.
- Schneider-Schaulies,S. and Dittmer,U., 2006. Silencing T cells or T-cell silencing: concepts in virus-induced immunosuppression. *J Gen Virol.* 87, 1423-1438.
- Schottle,D., Kammerahl,D., Huber,J., Briken,P., Lambert,M. and Huber,C.G., 2009. [Sexual problems in patients with schizophrenia]. *Psychiatr Prax.* 36, 160-168.
- Schuld,A., Hinze-Selch,D. and Pollmacher,T., 2004. [Cytokine network in patients with schizophrenia and its significance for the pathophysiology of the illness]. *Nervenarzt.* 75, 215-226.
- Schwarz,M.J., Chiang,S., Muller,N. and Ackenheil,M., 2001. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 15, 340-370.
- Serra-Mestres,J., Ring,H.A., Costa,D.C., Gacinovic,S., Walker,Z., Lees,A.J., Robertson,M.M. and Trimble,M.R., 2004. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [<sup>123</sup>I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand.* 109, 140-146.
- Shirts,B.H., Kim,J.J., Reich,S., Dickerson,F.B., Yolken,R.H., Devlin,B. and Nimgaonkar,V.L., 2007. Polymorphisms in MICB are associated with human herpes virus seropositivity and schizophrenia risk. *Schizophr Res.* 94, 342-353.

- Shirts,B.H., Prasad,K.M., Pogue-Geile,M.F., Dickerson,F., Yolken,R.H. and Nimgaonkar,V.L., 2008. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.*
- Silveira,M.F., Ghanem,K.G., Erbeling,E.J., Burke,A.E., Johnson,H.L., Singh,R.H. and Zenilman,J.M., 2009. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. *Int J STD AIDS.* 20, 465-469.
- Siris,S.G., 2000. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry.* 157, 1379-1389.
- Snider,L.A. and Swedo,S.E., 2004. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry.* 9, 900-907.
- Socan,M., Ravnik,I., Bencina,D., Dovc,P., Zakotnik,B. and Jazbec,J., 2001. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 32, E31-E35.
- Soyka,M., 1994. [Addiction and schizophrenia. Nosological, clinical and therapeutic questions. 1. Alcoholism and schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 62, 71-87.
- Stahlberg,O., Soderstrom,H., Rastam,M. and Gillberg,C., 2004. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm.* 111, 891-902.
- Stern,J.S., Burza,S. and Robertson,M.M., 2005. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J.* 81, 12-19.
- Stibbs,H.H., 1985. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 79, 153-157.
- Storch,E.A., Murphy,T.K., Geffken,G.R., Sajid,M., Allen,P., Roberti,J.W. and Goodman,W.K., 2005. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychol Assess.* 17, 486-491.
- Strassnig,M., Riedel,M. and Muller,N., 2004. Electroconvulsive therapy in a patient with Tourette's syndrome and co-morbid Obsessive Compulsive Disorder. *World J Biol Psychiatry.* 5, 164-166.
- Sugino,H., Futamura,T., Mitsumoto,Y., Maeda,K. and Marunaka,Y., 2009. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33, 303-307.
- Swain,J.E., Scahill,L., Lombroso,P.J., King,R.A. and Leckman,J.F., 2007. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46, 947-968.
- Swedo,S.E., Leonard,H.L., Garvey,M., Mittleman,B., Allen,A.J., Perlmutter,S., Lougee,L., Dow,S., Zamkoff,J. and Dubbert,B.K., 1998. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders

- associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 155, 264-271.
- Tamer,G.S., Dundar,D., Yalug,I., Caliskan,S., Yazar,S. and Aker,A., 2008. The schizophrenia and *Toxoplasma gondii* connection: infectious, immune or both? *Adv Ther*. 25, 703-709.
- Tandon,R., Keshavan,M.S. and Nasrallah,H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 102, 1-18.
- Tanner,C.M. and Goldman,S.M., 1997. Epidemiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin*. 15, 395-402.
- Tenter,A.M., Heckeroth,A.R. and Weiss,L.M., 2000. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 30, 1217-1258.
- Tölle,R., 2008. [Eugen Bleuler (1857-1939) and German psychiatry]. *Nervenarzt*. 79, 90-6, 98.
- Torrey,E.F., Bartko,J.J., Lun,Z.R. and Yolken,R.H., 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 33, 729-736.
- Torrey,E.F., Leweke,M.F., Schwarz,M.J., Mueller,N., Bachmann,S., Schroeder,J., Dickerson,F. and Yolken,R.H., 2006. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs*. 20, 879-885.
- Torrey,E.F. and Yolken,R.H., 2001. The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun*. 15, 401-410.
- Torrey,E.F. and Yolken,R.H., 2007. Schizophrenia and toxoplasmosis. *Schizophr Bull*. 33, 727-728.
- Tsiodras,S., Kelesidis,I., Kelesidis,T., Stamboulis,E. and Giamarellou,H., 2005. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect*. 51, 343-354.
- Tuominen,H.J., Tiihonen,J. and Wahlbeck,K., 2005. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 72, 225-234.
- Visser-Vandewalle,V., 2007. DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects. *Acta Neurochir Suppl*. 97, 215-222.
- Wagenlehner,F.M., Weidner,W. and Naber,K.G., 2006. Chlamydial infections in urology. *World J Urol*. 24, 4-12.
- Wagle,A.C. and Staley,C.J., 1999. Gilles de la Tourette syndrome with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 11, 517.
- Wang,H.L., Wang,G.H., Li,Q.Y., Shu,C., Jiang,M.S. and Guo,Y., 2006. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 114, 40-48.

- Winter,C., Djodari-Irani,A., Sohr,R., Morgenstern,R., Feldon,J., Juckel,G. and Meyer,U., 2009. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 12, 513-524.
- Xavier,M., Correa,B., Coromina,M., Canas,N. and Guimaraes,J., 2005. Sudden psychotic episode probably due to meningoencephalitis and Chlamydia pneumoniae acute infection. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 1, 15.
- Xiao,J., Buka,S.L., Cannon,T.D., Suzuki,Y., Viscidi,R.P., Torrey,E.F. and Yolken,R.H., 2009. Serological pattern consistent with infection with type I Toxoplasma gondii in mothers and risk of psychosis among adult offspring. *Microbes Infect.*
- Yang,J., Hooper,W.C., Phillips,D.J. and Talkington,D.F., 2004. Cytokines in Mycoplasma pneumoniae infections. *Cytokine Growth Factor Rev.* 15, 157-168.
- Yolken,R., 2004. Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus. *Herpes.* 11 Suppl 2, 83A-88A.
- Yolken,R.H., Bachmann,S., Ruslanova,I., Lillehoj,E., Ford,G., Torrey,E.F. and Schroeder,J., 2001. Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis.* 32, 842-844.
- Yolken,R.H. and Torrey,E.F., 2008. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 13, 470-479.
- Zambrino,C.A., Zorzi,G., Lanzi,G., Uggetti,C. and Egitto,M.G., 2000. Bilateral striatal necrosis associated with Mycoplasma pneumoniae infection in an adolescent: clinical and neuroradiologic follow up. *Mov Disord.* 15, 1023-1026.
- Zhu,H., Cong,J.P., Yu,D., Bresnahan,W.A. and Shenk,T.E., 2002. Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99, 3932-3937.

## 8 Abkürzungen

ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder  
ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätssyndrom  
ADHD-RS-IV = ADHD-Rating-Scale IV  
AIDS = Acquired Immunodeficiency syndrome  
APC = Antigen-presenting cell  
ASRS = adult ADHD Self-Report Scale  
BDI = Beck Depression Inventory  
C. pneumoniae = Chlamydophila pneumoniae  
C. trachomatis = Chlamydia trachomatis  
CAP = community acquired pneumonia  
CGI = Clinical Global Impression  
CK = Creatin-Kinase  
CMV = Cytomegalovirus  
COX-2-I = Cyclooxygenase-2-Inhibitor/-Hemmer  
CRP = C-reaktives Protein  
CY-BOCS = Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale  
DBS = deep brain stimulation  
DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV  
EBV = Epstein-Barr Virus (EA-D = early antigen diffuse, EBNA = EBV nukleäres Antigen, VCA = virales Capsid-Antigen)  
EK = Elementarkörperchen (Chlamydien)  
EKT = Elektrokrampftherapie  
ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay  
GABHS = beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A  
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase  
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase  
GS = gesunde Kontrollen  
HHV6 = Humanes Herpesvirus 6  
HLA = humanes Leukozytenantigen  
HSV1/2 = Herpes simplex Virus 1/2  
HWZ = Halbwertszeit  
Ig = Immunglobulin  
ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10  
IK = Initialkörperchen (Chlamydien)  
LDH = Lactatdehydrogenase  
M. pneumoniae = Mycoplasma pneumoniae  
MALT = Mucosa-associated lymphoid tissues  
MCH = mean corpuscular haemoglobin  
MCHC = mean corpuscular haemoglobin concentration  
MCV = mean cell volume (Erythrocyt)  
PANDAS = pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection  
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale  
PCR = Polymerase Chain Reaction/Polymerasekettenreaktion  
PID = pelvic inflammatory disease  
PITAND = pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorders  
RNS = Ribonukleinsäure  
rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation  
SCH = Schizophrenie/schizophrene Patienten  
STAI = State-Trait Anxiety Inventory for Adults  
T. gondii = Toxoplasma gondii  
TCR = T-cell receptor  
TMS = transkranielle Magnetstimulation  
TNF $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$   
TS = Tourette Syndrom/Tourette-Patienten  
TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon  
Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale  
YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale  
ZNS = Zentralnervensystem

# 9 Anhang

## I. Medikamentendaten

**Medikamentendaten I Häufigkeiten der Einnahme verschiedener Medikationsgruppen bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.**

	Tourette-Patienten [%] N=33	schizophrene Patienten [%] N=32	gesunde Kontrollen [%] N=31
<b>NL</b>	72,7	3,1	0
<b>APM</b>	42,4	34,4	0
<b>ANPM</b>	30,3	18,8	16,1

**NL**=aktuelle Einnahme von Neuroleptika; **APM**=aktuell psychiatrische Medikation außer Neuroleptika; **ANPM**=aktuell nicht psychiatrische Medikation

**Medikamentendaten II Aktuelle Neuroleptikaeinnahme bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.**

	Tourette-Patienten [N]	schizophrene Patienten [N]	gesunde Kontrollen [N]
Amisulprid	1	1	0
Aripiprazol	11	0	0
Risperidon	2	0	0
Tiaprid	7	0	0
Pimozid	1	0	0
Quetiapin	2	0	0
Clozapin	1	0	0

**Medikamentendaten III Aktuelle Einnahme psychiatrischer Medikation außer Neuroleptika bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.**

		Tourette-Patienten [N]	schizophrene Patienten [N]	gesunde Kontrollen [N]
<b>Antidepressiva</b>	Sertralin	1	0	0
	Fluoxetin	1	0	0
	Escitalopram	1	0	0
	Citalopram	3	0	0
	Amitryptilinoxid	1	0	0
	Moclobemid	0	1	0
	Mirtazapin	1	0	0
	Trimipramin	1	0	0
	L-Tryptophan	0	1	0
<b>Antiepileptika</b>	Valproat	2	0	0
<b>Benzodiazepine</b>	Lorazepam	2	10	0
	Diazepam	1	0	0
<b>Hypnotika/Sedativa</b>	Zopiclon	1	2	0
<b>zentrale Sympathomimetika</b>	Methylphenidat	2	0	0
<b>Mood Stabilizer</b>	Lithium	1	0	0
<b>Antiparkinson</b>	L-Dopa +Benserazid	1	0	0

**Medikamentendaten IV Aktuelle Einnahme nicht-psychiatrischer Medikation bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.**

	Tourette-Patienten [N]	schizophrene Patienten [N]	gesunde Kontrollen [N]
orales Kontrazeptivum („Pille“)	1	2	1
beta-Blocker	1	1	1
Theophyllin	1	0	0
Kreatinmonohydrat	1	0	0
L-Thyroxin	1	0	4
Antibiotika	1	0	1
Vitaminpräparat	1	0	0
Phenprocoumon	1	1	0
beta2-Sympathomimetikum	1	0	0
Simvastatin	1	1	0
Clonidin	1	0	0
ACE-I + HCT	1	0	0
Tilidin + Naloxon	1	0	0
AT1-Antagonist + HCT	0	0	1
Paracetamol	0	0	1
Fenistil	0	1	0
Cefaklilan	0	1	0

## II. Somatische Erkrankungen

**Tabelle 55 Auflistung bekannter somatischer Erkrankungen bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.**

		Tourette-Pat. [N]	schizophrene Pat. [N]	gesunde Kontrolle [N]
<b>Autoimmunerkrankung</b>	Psoriasis	0	0	1
<b>Z.n. Tumorleiden</b>	Wilms-Tumor	0	0	1
	Uterusmyom	0	1	0
<b>kardiale Erkrankung</b>	Hypertonie	1	2	2
	Vorhofflimmern	1	1	0
	Z.n. Herzklappen-OP	0	1	0
<b>Schilddrüsenerkrankung</b>		1	1	4
<b>Schlafapnoe</b>		2	0	0
<b>Gicht</b>		1	0	0
<b>Glaukom</b>		0	1	0
<b>Z.n. Pankreatitis</b>		0	1	0
<b>Z.n. Pneumothorax</b>		0	1	0
<b>Asthma</b>		1	1	1
<b>Neurodermitis</b>		1	0	0
<b>Allergie</b>		12	7	11

### III. Familienanamnese

**Tabelle 56** Auflistung positiver Familienanamnesen für psychiatrische Erkrankungen bei Tourette-Patienten, schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.

	Tourette-Pat. [N]	schizophrene Pat. [N]	gesunde Kontrollen [N]
<b>Tourette Syndrom</b>	4	0	0
<b>Schizophrenie</b>	1	1	0
<b>Depression</b>	4	5	2
<b>Zwänge</b>	6	0	0
<b>Tics</b>	7	0	0
<b>Autismus</b>	1	0	0
<b>Andere psychiatrische Erkrankungen</b>	4	1	0

### IV. Anamnesebögen

Die im Folgenden aufgeführten Tabellen 57-59 beinhalten die Anamnesebögen für Tourette-Patienten, schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen.

**Tabelle 57** Anamnesebogen für Tourette-Patienten

Name	Datum
Geburtsdatum	
Tel.	
Beruf	
Familienstand	
Größe	
Gewicht	
In welchem Alter und mit welchen Beschwerden ist das Tourette-Syndrom bei Ihnen zum ersten Mal aufgetreten?	
Wie war der Verlauf Ihrer Erkrankung? (Symptome, Klinikaufenthalte)	

Wie sehen Ihre aktuellen Beschwerden aus? Bitte beschreiben Sie diese.

- ➔ Motorische Tics?
- ➔ Vokale Tics?
- ➔ Kopfschmerzen oder Spannungsgefühl im Nacken-Schulter-Bereich?
- ➔ Schlafstörung?
- ➔ Konzentrationsstörung?
- ➔ Zwangssymptome?
- ➔ Depressive Verstimmung?
- ➔ Ängste?
- ➔ Andere Symptome im psychopathologischen Befund?

Geht dem Tic das Verspüren eines Vorgefühls voraus?

Welche äußeren Umstände führen zu einer Verstärkung oder Abschwächung der Tics?

Welche Tics belasten Sie am meisten?

Führen Ihre Tics zu einer sozialen Beeinträchtigung? Inwiefern? (Familie, Freunde, Beruf)

Welche Medikamente nehmen Sie aufgrund des Tourette-Syndroms aktuell ein (bitte auch Dosierung angeben)?

Wie wirken sich diese Medikamente auf Ihre Beschwerden aus?

Gibt es auch Nebenwirkungen?

Welche Therapieversuche wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt unternommen und wie erfolgreich waren diese? (Bei Medikamenten bitte Dosierung angeben)

Gibt es Tics oder Zwangssymptome bei weiteren Familienmitgliedern?

Gibt es psychiatrische Erkrankungen in Ihrer Familie?

Gab es bei Ihrer Geburt Komplikationen? Welche?

Haben Sie andere Erkrankungen? Mit welchen Medikamenten (mit Dosierung) werden diese therapiert? (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, Tumorleiden, Autoimmunerkrankung wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Sklerodermie, ...)

Haben Sie Allergien? Welche?

Leiden Sie aktuell/haben Sie an einer entzündlichen Erkrankung gelitten?

(z.B. Hirnhautentzündung, Angina, Endokarditis, Mittelohrentzündung)

Rauchen Sie? Wieviele Zigaretten pro Tag über wie viele Jahre hinweg?

Nehmen Sie Drogen? Seit wann und welche Drogen? Wann haben Sie das letzte Mal welche Drogen genommen?

Konsumieren Sie Alkohol? Wieviel?

Vielen Dank für Ihre Angaben!

Elif Weidinger

Judith Nürnberger

Arbeitsgruppe Prof. Dr. N. Müller

Psychiatrische Universitätsklinik

LMU München

**Tabelle 58 Anamnesebogen für schizophrene Patienten**

Name	Datum
Geburtsdatum	
Tel.	
Beruf	
Familienstand	
Körpergröße	
Gewicht	
In welchem Alter und mit welchen Beschwerden ist die Schizophrenie bei Ihnen zum ersten Mal aufgetreten?	
Wie war der Verlauf Ihrer Erkrankung? (Symptome, Klinikaufenthalte)	
<b>Psychopathologischer Befund</b>	<b>CGI</b>
Bewusstseinsstörungen:	
Orientierungsstörungen:	
Aufmerksamkeits- u. Gedächtnisstörungen:	
Formale Denkstörungen:	
Befürchtungen u. Zwänge (+ Tics):	
Wahn:	
Sinnestäuschungen:	
Ich-Störungen:	
Störungen der Affektivität:	
Negativsymptomatik:	
Antriebs- u. psychomotorische Störungen:	
Psychovegetative Störungen:	
Krankheitseinsicht:	
Eigen- u. Fremdgefährdung:	
Gibt es circadiane Besonderheiten?	

Welche Medikamente nehmen Sie aufgrund der Schizophrenie aktuell ein (bitte auch Dosierung angeben)?

Wie wirken sich diese Medikamente auf Ihre Beschwerden aus?

Gibt es auch Nebenwirkungen?

Welche Therapieversuche wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt unternommen und wie erfolgreich waren diese? (Bei Medikamenten bitte Dosierung angeben)

Gibt es weitere an Schizophrenie erkrankte Familienmitglieder?

Gibt es psychiatrische Erkrankungen in Ihrer Familie?

Gab es bei Ihrer Geburt Komplikationen? Welche?

Haben Sie andere Erkrankungen? Mit welchen Medikamenten werden diese therapiert?

(z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, Tumorleiden, Autoimmunerkrankung wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Sklerodermie, ...)

Haben Sie Allergien? Welche?

Leiden Sie aktuell/haben Sie an einer entzündlichen Erkrankung gelitten?

(z.B. Hirnhautentzündung, Angina, Endokarditis, Mittelohrentzündung)

Rauchen Sie? Wieviele Zigaretten pro Tag über wie viele Jahre hinweg?

Nehmen Sie Drogen? Seit wann und welche Drogen? Wann haben Sie das letzte Mal welche Drogen genommen?

Konsumieren Sie Alkohol? Wieviel?

Vielen Dank für Ihre Angaben!

Elif Weidinger

Judith Nürnberger

Arbeitsgruppe Prof. Dr. N. Müller

Psychiatrische Universitätsklinik

LMU München

**Tabelle 59 Anamnesebogen für gesunde Kontrollen**

Name	Datum
Geburtsdatum	
Tel.	
Beruf	
Familienstand	
Größe	
Gewicht	
<b>Psychopathologischer Befund</b>	<b>CGI</b>
Bewusstseinsstörungen:	
Orientierungsstörungen:	
Aufmerksamkeits- u. Gedächtnisstörungen:	
Formale Denkstörungen:	
Befürchtungen u. Zwänge (+ Tics):	
Wahn:	
Sinnestäuschungen:	
Ich-Störungen:	
Störungen der Affektivität:	
Negativsymptomatik:	
Antriebs- u. psychomotorische Störungen:	
Psychovegetative Störungen:	
Krankheitseinsicht:	
Eigen- u. Fremdgefährdung:	
Gibt es circadiane Besonderheiten?	
Haben Sie eine psychiatrische Erkrankung?	

Gibt es an Schizophrenie oder Tourette-Syndrom erkrankte Familienmitglieder?

Gibt es andere psychiatrische Erkrankungen in Ihrer Familie?

Gab es bei Ihrer Geburt Komplikationen? Welche?

Haben Sie bestimmte Erkrankungen? Mit welchen Medikamenten werden diese therapiert?

(z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, Tumorleiden, Autoimmunerkrankung wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Sklerodermie, ...)

Haben Sie Allergien? Welche?

Leiden Sie aktuell/haben Sie an einer entzündlichen Erkrankung gelitten?

(z.B. Hirnhautentzündung, Angina, Endokarditis, Mittelohrentzündung)

Rauchen Sie? Wieviele Zigaretten pro Tag über wie viele Jahre hinweg?

Nehmen Sie Drogen? Seit wann und welche Drogen? Wann haben Sie das letzte Mal welche Drogen genommen?

Konsumieren Sie Alkohol? Wieviel?

Vielen Dank für Ihre Angaben!

Elif Weidinger

Judith Nürnberger

Arbeitsgruppe Prof. Dr. N. Müller

Psychiatrische Universitätsklinik

LMU München

## IV. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Norbert Müller für die Überlassung des interessanten Themas und Unterstützung bei fachlichen Fragen.

Bei Frau Dr. Judith Matz und Herrn Prof. Dr. Markus Schwarz möchte ich mich für die hervorragende Betreuung und die kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Ich danke allen Mitarbeitern von Station B2 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, insbesondere Frau Dr. Sandra Dehning und Frau Dr. Daniela Krause, für organisatorische Hilfestellungen.

Ich möchte mich beim Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie in München für die gute Zusammenarbeit bedanken - Herrn Prof. Dr. Holger Rüssmann und seiner Arbeitsgruppe für die Untersuchung bakterieller und parasitärer Antikörper, Frau Dr. Gundula Jäger und ihrer Arbeitsgruppe für die Untersuchung viraler Antikörper.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre mentale Unterstützung beim erfolgreichen Abschluß dieser Dissertation.