

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
im Zentrum für Integrative Psychiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. J.B. Aldenhoff)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

***Toxoplasma gondii* Infektion bei Patienten mit
psychiatrischen Störungen:
eine prospektive, kontrollierte Studie bei Patienten
mit Schizophrenie oder depressiver Störung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
LENA EGGERT
aus Wolfenbüttel

Kiel 2008

1. Berichtstatter: PD Dr.med. Dunja Hinze-Selch

2. Berichtstatter: Prof. Dr.med. Wolf-Dieter Gerber

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.01.2010

gez. Prof. Dr.med. Josef Aldenhoff

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	9
3. Ergebnisse	14
4. Diskussion	25
5. Zusammenfassung	31
6. Literaturverzeichnis	34
7. Anhang	42
8. Danksagung	43
9. Lebenslauf	44

1. Einleitung

1.1. Vorwort

In meiner Dissertation beschäftigte ich mich mit der wissenschaftlichen Untersuchung an psychiatrischen Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel. Ziel der Arbeit war es, festzustellen, ob die Infektion mit *Toxoplasma gondii* (TG) serologisch bei Patienten mit den großen psychiatrischen Störungen, der Schizophrenie, bipolaren, schizoaffektiven und depressiven Störungen häufiger und/oder mit veränderter Immunantwort bestehen als bei bzgl. Alter und Geschlecht gematchten psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen. Dazu wurden insgesamt rund 1200 Patienten und Kontrollpersonen serologisch und bezüglich psychiatrischer Merkmale untersucht. Die Ergebnisse dieser großen kontrollierten Studie werden im Folgenden vorgestellt und diskutiert. Zuerst jedoch soll nun zu den untersuchten psychiatrischen Störungen und der *Toxoplasma gondii* Infektion eine Einführung gegeben werden.

1.2. Vorstellung der untersuchten psychiatrischen Störungsbilder

1.2.1. Schizophrenie

Unter schizophrenen Störungen wird eine Gruppe psychischer Störungen zusammengefasst, die trotz ihrer mannigfaltigen klinischen Symptomatik durch die zunehmende Desintegration und Zersplitterung der Persönlichkeit und ihrer Beziehung zur Umwelt gekennzeichnet ist.

Die Krankheit geht mit Denkstörungen, Wahnideen, Sinnestäuschungen, Gefühls-, Antriebs- und Ich-Störungen einher und führt oft in chronisch fortschreitendem oder schubweisem Verlauf zu bleibenden Defekten [4,44]. Männer erkranken in jüngerem Alter mit Häufigkeitsgipfel zwischen 15 und 25 Jahren, Frauen etwa 5 Jahre später, jedoch mit zusätzlichem Erkrankungsrisiko im Alter zwischen 35 und 50 Jahren [4,45]. Neben hereditären Faktoren mit Konkordanzraten von um die 50% bei eineiigen Zwillingen bzw. bei Erkrankung beider Elternteile spielen also noch zusätzliche Umweltfaktoren für den Ausbruch der Erkrankung eine Rolle. Dabei ist weltweit und über die Jahrhunderte die Prävalenz erstaunlich stabil mit ca. 1-5% anzunehmen [4,45]. Durch Einsatz des internationalen Klassifikationssystems für Erkrankungen (ICD), das auch für psychiatrische Erkrankungen Gültigkeit hat, können inzwischen, spätestens seit Einführung der 10. Revision mit operationalisierten Forschungskriterien Mitte der 1990-er Jahre, durch verschiedene Untersucher in verschiedenen Regionen der Welt zeitstabil Schizophrenien identisch diagnostiziert werden [38]. Zur weiteren Klärung, was die Vulnerabilität für Schizophrenie ausmacht, wurden und werden weltweit unzählige Untersuchungen auf Basis vielfältiger

Hypothesen durchgeführt: Stress, rein psychisch oder körperlich induziert durch weitere Erkrankungen metabolischer oder immunologischer Natur wird ebenso angenommen, wie chronisch persistierende Infektionen [40,41,48,90,91]. Letztere sind von Interesse für die hier vorgelegte Arbeit und werden am Ende der Einleitung noch zusammengefasst dargestellt.

Bei noch immer ungeklärter Ätiopathogenese gilt unverändert die in den 1950-er Jahren aufgestellte Dopaminhypothese, die besagt, dass ein pathologisches Überangebot von Dopamin im ZNS zu den typischen Symptomen führt [5,17]. Auch wenn dies experimentell unterstützt werden kann, sind gesichert auch weitere Neurotransmittersysteme, wie z.B. das NMDA-System beteiligt [73]. Die etablierten Behandlungsstrategien richten sich daher auch auf die Modulation dieser Neurotransmittersysteme. Dennoch bleiben Symptome bestehen, und insbesondere die Chronifizierung kann so nicht unterbunden werden.

So ist bis heute die Beobachtung aus dem 19. Jahrhundert ungeklärt und von wissenschaftlicher Bedeutung, dass hoch fieberhafte Zustände zu erstaunlichen Verbesserungen schizophrener Symptome führen. 1927 erhielt Julius Ritter Wagner von Jauregg (1857–1940) für seine Verdienste um die sog. Malariatherapie den Nobelpreis für Medizin. Bereits im Jahr 1887 publizierte er die dieser Therapieform zugrunde liegende Arbeit „Über die Einwirkung von fieberhaften Erkrankungen auf Psychosen“. Diese Beobachtung zusammen mit zahlreichen aktuellen Daten zu immunologischen und infektiologischen Auffälligkeiten bei Menschen mit Schizophrenie nähren weiter immunologische und infektiologische Forschungsansätze [2,13,15,32,40,46,48,59,65,66,74, 78,79,96].

1.2.2. Schizoaffektive Störung

Eine psychische Störung wird als schizoaffektiv bezeichnet, wenn während oft episodisch auftretender Krankheitsphasen gleichzeitig affektive (depressive oder manische) wie auch schizophrene Symptome auftreten. Dabei müssen die affektiven Symptome deutlich ausgeprägt und phasenweise dominant sein und deutlich über affektive Begleiterscheinungen, die bei schizophrenen Störungen häufig sind, hinausgehen. Auch sollten rein affektive Krankheitsepisoden nicht überwiegen. Es werden drei Ausprägungen beschrieben: der schizomanische, der schizodepressive sowie der gemischte Subtyp [4,38]. Die Prognose ist bei hoher Remissionsrate v.a. bei affektiv betonten schizoaffektiven Erkrankungen relativ gut. Im Vergleich zur Schizophrenie treten seltenere Residualzustände auf. Bei ~ 20 % chronischen Verläufen kommt es bei den episodischen Verläufen zu 6-7 Rezidiven in 25

Jahren. Frauen sind geringfügig häufiger betroffen, die Lebenszeitprävalenz beträgt 0,6-0,8 % [4,45,57,58].

Das ICD-10 ordnet die Störung im Bereich der psychotischen Störungen ein, wobei kritische Stimmen hinterfragen, ob diese Symptomkonstellation tatsächlich ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt. Dementsprechend ist die Ätiologie (und die Nähe zur Ätiologie von Schizophrenie und affektiver Störung) unklar [45,57,58]. Therapeutisch wird symptomatisch mit Antipsychotika und Stimmungsstabilisierern -häufig in Kombination- behandelt. Der Einsatz von Antidepressiva wird vorsichtig gehandhabt, da eine Exazerbation psychotischer Symptome zu befürchten ist [3,19].

1.2.3. Affektive Störungen

Affektive Störungen umfassen eine Gruppe psychischer Störungen, die sich in depressiver oder manischer Grundstimmung eines Menschen manifestieren und das Erleben der Wirklichkeit deutlich beeinflussen und beeinträchtigen. Hier vorgestellt werden sollen nur die in unserer Studie erfassten zwei häufigsten affektiven Störungsbilder, die unipolare Depression (Major Depression) und die bipolare Störung (Auftreten manischer und depressiver Episoden). Wie bei den Schizophrenien wurde zur Diagnostik der affektiven Störungen das im deutschsprachigen Raum übliche internationale Klassifikationssystem für Erkrankungen (ICD) in seiner 10. Version eingesetzt, das nach rein phänomenologischen Kriterien eine Einteilung nach Schwere, Verlauf und Vorliegen psychotischer bzw. somatischer Symptome vornimmt.

1.2.3.1. Unipolare Depression (Major Depression)

Leitsymptom der Major Depression ist eine mindestens 2-wöchige depressive Verstimmung, verbunden mit starken Gefühlen der Insuffizienz und Traurigkeit, einer verminderten emotionalen Schwingungsfähigkeit, sowie dem Verlust an Interessen und der Fähigkeit Freude oder Sympathie zu empfinden. Antrieb und Psychomotorik sind bis zu stuporösen Zuständen gehemmt, das Denken ist ebenfalls gehemmt, verlangsamt und kreist eingeeengt um wenige Themen. Ausgeprägte vegetative Symptome manifestieren sich in Schlaf- und Appetitstörungen. Häufig finden sich körperliche Missempfindungen und es herrscht ein Gefühl der Erschöpfung und Energielosigkeit vor. Bei schweren Verläufen können synthyme (stimmungskongruente) Wahnvorstellungen wie Schuld- oder Verarmungswahn sowie Halluzinationen auftreten. Ein großer Teil der Betroffenen leidet mit zunehmender Schwere

der Depression unter Suizidgedanken, so dass die Major Depression mit 40-70% die häufigste Ursache für Suizide darstellt.

Der Verlauf der Erkrankung ist häufig rezidivierend episodisch (~ 20% chronische Verläufe), von euthymen Phasen unterbrochen. Monophasische Verläufe mit sind 15% eher selten. Das Lebenszeitrisko an dieser sehr häufigen psychischen Störung zu erkranken liegt bei 15-18 %. Frauen erkranken im Verhältnis 2:1 häufiger als Männer, Erkrankungsgipfel liegen zwischen 20- 29 sowie 50- 59 Jahren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 40 Jahren [4].

Wie bei der Schizophrenie erscheint auch die Ätiopathogenese der affektiven Störungen am ehesten in bio-psycho-sozialen Modellen darstellbar. Neben erheblichem Einfluss genetischer Belastung (Erkrankungsrisiko eines eineiigen Zwillings bei Erkrankung des anderen ~70% in Adoptionsstudien), scheinen biographische Ereignisse, aber auch aktuelle somatische und psychosoziale Stressoren sowie intrapsychische Konflikte eine Rolle zu spielen. Neurobiologische Veränderungen in Form von Transmitterstörungen, aber auch endokrinologischer Imbalance, stehen hierbei im Fokus der medikamentösen Therapie und werden sowohl als direkte Ursache der Psychopathologie als auch als Korrelat der o.g. Phänomene diskutiert. Die wichtigsten neurobiologischen Hypothesen sind die Monoamin-Mangelhypothese (Mangel an Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt) [81], die cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese (relatives Überwiegen cholinergischer Systeme in der Depression, noradrenerger Systeme während der Manie) [14] sowie die Hypothese zur Hypersensitivität noradrenerger Betarezeptoren [68]. Auch Veränderungen auf der Ebene der intrazellulären Signaltransduktionsmechanismen (und damit quasi der Genexpression) [86], Veränderungen des Schlafes [14], neuroendokrine Störungen (Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) [75] sowie ein möglicher Mangel an neurotrophen Faktoren werden ätiologisch diskutiert [9].

Moderne Antidepressiva wirken im Wesentlichen über eine Modulation der Neurotransmittersysteme, und zwar kurzfristig über eine Hemmung des präsynaptischen „Re-Uptakes“ von Noradrenalin und Serotonin und langfristig über eine Downregulation der hypersensitiven postsynaptischen Beta-Rezeptoren. Bei synthymem Wahnerleben im Rahmen einer schweren depressiven Episode werden auch Antipsychotika eingesetzt [3,4].

Es ist bekannt, dass einige somatische Erkrankungen -auch jenseits der reaktiven Depression- primär depressive Symptome verursachen. Hierzu gehören Infektionskrankheiten wie die Mononukleose [93] oder auch immunologische Erkrankungen wie der Lupus erythematodes [69]. Auch wenn die kausalen Zusammenhänge für diese Komorbiditäten noch ungeklärt sind, ist es doch nahe liegend, biologische Vorgänge für die überzufällig häufigen depressiven

Syndrome zu vermuten. Diese Überlegungen werden gestützt durch Untersuchungen zu immunologischen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression [52,53,55,56]. Für eine mögliche primäre depressive Symptomatik bei Toxoplasmose sind uns bisher keine Untersuchungen bekannt. Betrachtet man die in Kap. 1.3 näher erläuterten immunologischen Vorgänge im Wirt bei chronisch persistierenden Infektionen wie der Toxoplasmose sowie die Auswirkungen einer Tryptophandepletion auf depressive Symptome [47,64,95] kann man mögliche infektionsbedingte Veränderungen auf der Neurotransmitterebene als ätiologischen Faktor für die Entstehung depressiver Symptome jedoch hypostasieren .

1.2.3.2. Bipolare Störung

Wenn im Verlauf einer affektiven Störung manische und depressive Episoden auftreten spricht man von einer bipolaren Störung. Manische Episoden sind primär gekennzeichnet durch eine gehobene, leicht irritierbare, auch stark gereizte Stimmungslage, gesteigerten Antrieb, Ideenflucht, aber auch Selbstüberschätzung mit ausgeprägtem, meistens synthemem Wahnerleben (z.B. Größenwahn), mangelnde Kritikfähigkeit und Krankheitseinsicht, vermindertes Schlafbedürfnis, gesteigerte Libido und erhöhte Ablenkbarkeit, sowie Logorrhoe. Sie stellen quasi das Gegenstück zur Depression dar. Der Verlauf bipolarer Störungen ist oft schwerer als der der unipolaren Depression, mit durchschnittlich fast doppelt so vielen Episoden. Auch die Suizidhäufigkeit liegt deutlich höher (15-30%). Das Lebenszeitrisiko zu erkranken beträgt 1-2 %, die Erstmanifestation ist früher als bei der unipolaren Depression mit 18 -20 Jahren. Bei der bipolaren Störung besteht kein Geschlechtsunterschied in der Erkrankungshäufigkeit [4].

Die Ätiologie wird auch bei bipolaren Störungen in einem multifaktoriellen, bio-psycho-sozialen Modell gesehen, wobei die biologischen Pathomechanismen noch weniger geklärt sind als bei der unipolaren Depression. Eine detaillierte Schilderung führt in diesem Rahmen zu weit, am ehesten liegen Manien jedoch Störungen ähnlicher Systeme (s.dort) zugrunde. Die medikamentöse Therapie stützt sich v.a. auf sog. Phasenprophylaktika wie Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure [2].

1.3. Kurze Einführung zur Toxoplasmose

Die Toxoplasmose ist eine weltweit häufige parasitäre Infektionserkrankung. In Mitteleuropa wird von einer Durchseuchung von 60-70% der Bevölkerung ausgegangen, wobei wegen der im Folgenden noch erläuterten ubiquitären Infektionswege der Durchseuchungsgrad mit dem

Lebensalter zunimmt [31]. Bei immungesunden Menschen verläuft diese Infektion bis auf gelegentlich auftretende grippale Symptome bei Erstinfektion asymptomatisch [31]. Da lediglich die konnatale Infektion mit Toxoplasmen schwerwiegende Auswirkungen hat, liegen nur für junge Frauen und Schwangere systematisch serologische Erhebungen vor. Dabei schwanken Prävalenzangaben zwischen z.B. 25% bei Schwangeren aus England und 75% bei Schwangeren in Frankreich [60]. Wie im Folgenden noch erläutert, spielen für die Infektionswahrscheinlichkeit neben dem Umgang mit artgerecht gehaltenen Katzen auch Essgewohnheiten hinsichtlich des Genusses rohen oder nur ungenügend gegarten Fleisches eine Rolle.

Eine *Toxoplasma gondii* Infektion wird durch die Aufnahme infektiöser Mikrozysten hervorgerufen, was in der Regel durch den Genuss rohen Fleisches oder durch Kontakt mit Katzenkot geschieht [31,87]. Der einzellige Parasit *Toxoplasma gondii* findet seinen Endwirt in Katzen und Katzenartigen, von denen er mit dem Kot in gut umweltresistenten Zysten ausgeschieden wird. Der Mensch, ebenso wie alle anderen warmblütigen Lebewesen, fungiert als Zwischenwirt, der durch Kontakt mit diesen Mikrozysten infiziert werden kann, selbst dann jedoch, anders als der Endwirt Katze, keine infektiösen Zysten ausscheidet [31,87]. Nachdem also eine Infektion des Zwischenwirtes erfolgt ist, persistiert der obligatorisch intrazelluläre Parasit *Toxoplasma gondii* in den Zellen diverser Organe, auch in Neuronen und Gliazellen des zentralen Nervensystems [31,32]. Dem Organismus gelingt es nicht, die Erreger vollständig zu eliminieren. Sie befinden sich spontan und vermutlich auch abhängig vom Immunstatus des Wirtes in einem Wechsel von nicht-aktivem (Bradyzoiten) und aktiviertem Stadium (Tachyzoiten), siehe auch Abbildung 1 [31]. Wie der immungesunde Organismus diese chronische Infektion unter Kontrolle hält, ist bisher noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Bekannt ist jedoch, dass nach der akuten Infektion zuerst eine humorale Immunantwort mit IgA, IgM und IgG erfolgt [1,21]. Dabei aber persistiert diese Antwort in den meisten Fällen so, dass es mit Ablauf der akuten Phase nicht zugunsten der allein persistierenden IgG-Antwort zu einem deutlichen Abfall und Verschwinden der serologisch messbaren IgM-Antwort kommt. Es kann somit zwar sicher eine *Toxoplasma gondii* Infektion serologisch nachgewiesen werden, die Einordnung des Infektionszeitpunktes anhand von Immunglobulinklassenmustern ist jedoch serologisch nicht möglich [1]. Hohe Serotiter deuten zwar auf eine akute Infektion hin, diese kann jedoch auch eine Reinfektion oder Reaktivierung einer chronischen Infektion sein. Die typischen Durchseuchungstitere liegen bei 1:16 bis maximal 1:64 [97]. Nach derzeitigem Wissensstand ist die wesentliche Immunkompetenz, die die chronische Infektion kontrolliert, T-Zell-abhängig.

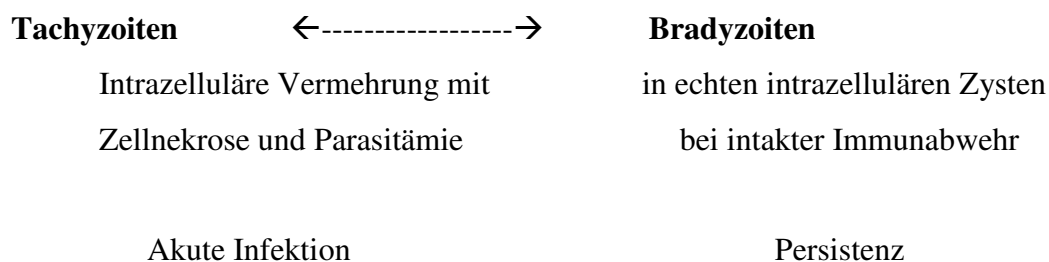


Abbildung 1.

Aktivierete T-Helferzellen sezernieren das Zytokin Interferon-Gamma (IFN-gamma), welches neben einer immunologischen Antwort auch die Produktion des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) induziert [16,26,27]. IDO kommt in Monozyten, Astrozyten, Fibroblasten und einigen Tumorzellen vor. Es baut die essentielle Aminosäure Tryptophan ab, die für die Aktivität der Tachyzoiten und das Wachstum der Parasiten benötigt wird. Durch diesen über die T-Zellantwort induzierten Tryptophanmangel gehen Tachyzoiten wieder in den ruhenden Zustand der Bradyzoiten über [15,16,72]. Wenn auch dies nicht der einzige immuninduzierte Abwehrmechanismus ist, so ist er doch von besonderem psychiatrischem Interesse, wie im Folgenden dargestellt.

1.4. Mögliche Bedeutung der Toxoplasmose für Schizophrenie und affektive Störungen

Die essentielle Aminosäure Tryptophan, die Toxoplasmen die aktivierte Lebensform der Tachyzoiten ermöglicht, ist Ausgangsstoff für die Synthese von Serotonin, einem wesentlichen Neurotransmitter für affektive Stabilität, und spielt über ihren Kynurenin-Abbauweg mit Interferenz mit dem NMDA Rezeptorsystem, sowie durch Akkumulation von Dopaminvorläufern eine Rolle für psychotische Symptombildung [5,12]. Wenn also die T-Zell-abhängige Immunkontrolle dieser Infektion über IFN-gamma einen vermehrten Abbau von Tryptophan über den Kynurenin-Weg induziert, fehlt Tryptophan zur Serotoninsynthese und bedingen die akkumulierenden Abbaustoffe eine vermehrte dopaminerge Spannung, sowie Interferenz mit dem NMDA-Rezeptorsystem. Die beim Tryptophanabbau entstehende Kynureninsäure wirkt als Antagonist an NMDA-Rezeptoren. Außerdem kann diese Modulation des NMDA Rezeptorsystems auch sekundär wieder zu einer vermehrten dopaminergen Aktivierung führen [73]. Dies bietet einen interessanten theoretischen Hintergrund einerseits zum depressiven Syndrom über die sog. Serotoninmangelhypothese,

andererseits auch zu psychotischem Erleben über die bereits erwähnten Dopamin- und NMDA-Hypothesen [5,12,17,47,64,73,81,95].

Dass symptomatische Toxoplasma-Enzephalitiden oft wie Psychosen imponieren, so dass weltweit Fallberichte zu vermeintlichen Schizophrenien existieren, die unter Antitoxoplasma-Medikation als *Toxoplasma gondii* Enzephalitis remittierten, mag anekdotisch die vorgenannten Überlegungen unterstützen [23].

Darüber hinaus aber gibt es auch Hinweise, dass diese Infektion bei Menschen mit psychiatrischen Störungen häufiger und/oder mit anderem Verlauf vorhanden und an den psychiatrischen Beschwerden beteiligt ist [2,23]. Zahlreiche Studien aus verschiedenen Ländern zeigen anhand serologischer Untersuchungen, dass die Infektion mit *Toxoplasma gondii* insbesondere bei Patienten mit einer Schizophrenie häufiger vorkommt als bei gesunden Kontrollen [2,13,15,23,24,65]. Torrey und Kollegen errechneten eine odds ratio von 2,73 in ihrer Meta-Analyse unter Einbeziehung von 23 international publizierten Arbeiten zu Antikörpertitern gegen *Toxoplasma gondii* bei Patienten mit einer Schizophrenie [90,92]. Für andere umschriebene Diagnosen liegen bisher keine systematischen Daten vor. Auch mögen uneinheitliche Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Schizophrenie mit den in jeder Studie verwendeten Kontrollen zusammenhängen. Denn keine der veröffentlichten Studien hat bisher altersgematcht parallel Kontrollen aus denselben geographischen Regionen verwendet. In der hier vorgelegten Studie haben wir somit rund 1200 psychiatrische Patienten mit affektiven oder psychotischen Syndromen und psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen aus dem Versorgungsgebiet der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Christian-Albrechts Universität zu Kiel unter Berücksichtigung der genannten Altersaspekte serologisch auf das Vorliegen einer *Toxoplasma gondii* Infektion und die Stärke der humoralen Immunantwort untersucht. Es wurden außerdem umfangreiche weitere Daten der psychiatrischen Symptomatologie und Krankheitsvorgeschichte erhoben.

2. Material und Methoden

2.1 Fragestellung und Arbeitshypothesen

Wir hypostasieren, dass die Infektion mit *Toxoplasma gondii* (TG) bei Menschen mit Schizophrenie oder depressiver Störung im Vergleich zu psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen aus derselben geographischen Region und mit vergleichbarem Alter serologisch häufiger und / oder mit höheren Serotitern verbunden ist.

Fragestellungen im Einzelnen:

- 1) Ist die *Toxoplasma gondii* Infektion serologisch häufiger bei Patienten mit Schizophrenie oder depressiver Störung im Vergleich zu altersangepassten psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen aus derselben Region? Wie verhalten sich Patienten mit psychotisch-affektiven Mischdiagnosen, wie schizoaffektiver und bipolarer Störung, bzgl. der serologischen *Toxoplasma gondii* Häufigkeit?
- 2) Wie verändern sich die Ergebnisse, wenn die Patienten anhand des Kriteriums psychotisches vs. affektives Syndrom oder Präsenz vs. Abwesenheiten von psychotischen Symptomen aufgeteilt und bzgl. der serologischen Daten untereinander und mit den Kontrollen verglichen werden?
- 3) Zeigen sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den serologischen Ergebnissen und den immunologischen, psychopathologischen, anamnestischen und medikamentösen Daten?

2.2 Patienten und Probanden

2.2.1 Charakterisierung und Studienablauf

Alle Patienten, die in den Jahren von 2002 bis 2005 mit den Diagnosen Schizophrenie, depressive Störung, schizoaffektive oder bipolare Störung in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP) aufgenommen wurden, erhielten mit der Aufnahmeroutineblutabnahme auch eine serologische Untersuchung auf TG. Ausserdem wurde die Schwere der aktuellen psychopathologischen Symptome mit Hilfe der deutschen Version des Clinical Global Impression Rating Scale, item 1 (CGI) [71] erfasst und in der Folge zur Datenauswertung in eine reduzierte Form übertragen mit 1 für keine oder milde (entsprechend 1 oder 3 in CGI), 2 für mittelschwere (entsprechend 4 in CGI) and 3 für schwere Symptome (entsprechend 5 and 6 in CGI). Denn die Optionen 0 (keine Erhebung möglich), 2 (Patient ist an der Grenze psychiatrischer Störung) und 7 (Patient ist extrem schwer krank) des CGI waren in keinem Fall gewählt worden. Außerdem wurden die Patienten gebeten, einen kurzen Fragebogen (siehe Anhang) zu riskantem Essverhalten

(Konsum von rohen oder unzureichend gegarten Fleischprodukten, z.B. Mett) und Katzenkontakt auszufüllen. In diesem Zusammenhang und bei diesem Patientenkontakt wurde außerdem die aktuelle psychopathologische Symptomatik entsprechend der Kriterien psychotisches versus affektives Syndrom und An- versus Abwesenheit von psychotischen Symptomen eingeordnet. Wenn der stationäre Aufenthalt abgeschlossen war, wurden die Patientenakten des aktuellen und alle weiteren verfügbaren Patientenakten herangezogen, um insbesondere die endgültige psychiatrische Studiendiagnose nach ICD-10 festzulegen. Dabei wurde auch der Krankheitsverlauf bis zum aktuellen Zeitpunkt in einer Ratingliste (siehe Anhang) eingeordnet (0 erste Episode, 1 wiederholte Episode, 2 chronischer Verlauf einheitlich über alle Diagnosen und erste Episode, zweite Episode, mehrfache Episoden, chronischer Verlauf für Schizophrenie). Außerdem wurden die Ergebnisse für C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl von der Aufnahmeroutineblutentnahme in die Studiendatenbank übertragen. Dabei wurden die CRP-Werte entsprechend den vom Labor angegebenen Normativdaten mit <6 mg/l (normal) und ≥ 6 mg/l (erhöht) eingestuft. Das Kollektiv der gesunden Probanden rekrutierte sich im Wesentlichen aus Mitarbeitern des ZIP sowie deren Angehörigen und Bekannten. Die Voraussetzung zur Teilnahme als Proband war der Erstwohnsitz in Schleswig-Holstein, Alter über 18 Jahre und eine leere Anamnese bzgl. psychischer Erkrankungen. Somit setzte sich die Teilnehmerzahl aus einer gemischten Population von Probanden zusammen, die hauptsächlich aus dem Kieler Raum stammten und von der Altersstruktur keine bestimmte Präferenz hatten. Die Teilnahme an der Studie war unentgeltlich und beruhte nach sorgfältiger Aufklärung auf freiwilliger Basis. Für die nicht psychiatrisch erkrankten Kontrollprobanden erfolgte die Blutentnahme zur serologischen Untersuchung auf TG, und die Probanden wurden gebeten, den Fragebogen bezüglich des Katzenkontaktes und des Konsums rohen Fleisches (siehe Anhang) auszufüllen. Relevante psychiatrische und weitere Erkrankungen wurden durch Befragung und den aktuellen psychopathologischen Befund ausgeschlossen. Für die Studie liegt ein gültiges Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor. Die Studie ist Teil einer großen Untersuchung zur Bedeutung der TG Infektion bei psychiatrischen Störungen, die durch das Stanley Medical Research Institute gefördert (grant # 01T-404) und in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Professor Däubener, durchgeführt wurde.

2.2.2. Kategorisierung der psychiatrischen Medikation der Patienten

Für die statistische Auswertung wurde die von den Patienten eingenommene psychiatrische Medikation folgendermaßen kategorisiert:

- regelmäßige vs. bedarfsweise Einnahme,
- die antipsychotische Medikation nach
 - Wirkpotenz (niedrig, mittel, hoch),
 - nach der Unterscheidung von typisch vs. atypisch und
 - nach chemischer Struktur,
- die gesamte regelmäßig eingenommene psychotrope Medikation nach immunomodulatorischer Potenz ([hier sind nur die aufgelistet, die auch tatsächlich eingenommen wurden])
 - ja= Amitriptyllin, Carbamazepin, Clozapin, Lithium, Mirtazapin, Olanzapin [3,18,19,35,40,50,51,54,98];
 - nein= Haloperidol, Paroxetin, Venlafaxin [43];
 - unbekannt/mögliche Immunmodulation= Amisulprid, Flupentixol, Levomepromazin, Melperon, Perazin, Perphenazin, Pipamperon, Promethazin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon).

2.3. Serologische Untersuchung auf *Toxoplasma gondii*

Die serologischen Untersuchungen für TG wurden im Rahmen der oben bereits erwähnten Kooperation durch Professor Däubener am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf durchgeführt. Dazu wurden die Serumproben nach Abnahme per Postexpressversand mit Zustellung am Vormittag des Folgetages versandt. Die serologische Untersuchung erfolgte dann durch den international etablierten kommerziellen Toxo-Spot IF Test (bioMerieux, Lyon, France) entsprechend den Anweisungen des Herstellers.

Das Testprinzip basiert auf einer 2-stufigen immunologischen Reaktion: Humanes Anti-Toxoplasma Serum-Immunglobulin bindet an die auf den Toxo-Spot IF Objektträgern gebundenen Toxoplasmen. Nicht gebundene Bestandteile werden durch Waschen entfernt. Dann wird gebundenes Immunglobulin durch ein Fluoreszein-markiertes Anti-human Immunglobulin nachgewiesen. Nicht gebundene Bestandteile werden durch Waschen entfernt. Die Reaktion wird mit einem Fluoreszenzmikroskop abgelesen [99,100]. Dieses

Prinzip wurde mit den Serumproben der Patienten und Probanden durchgeführt, inkubiert in verschiedenen Verdünnungen mit Evans Blue Lösung.

Eine positive Reaktion zeigt sich durch eine grüne periphere Fluoreszenz (durchgehende randständige Fluoreszenz) oder Fluoreszenz, die die ganze Oberfläche des Parasiten bedeckt.

Eine negative Reaktion zeigt sich hingegen durch eine fehlende Fluoreszenz (die Toxoplasmen erscheinen in Anwesenheit von Evans Blau dunkelrot).

Ist in beiden Verdünnungen keine Fluoreszenz zu erkennen, ist davon auszugehen, dass keine Toxoplasma-spezifischen Antikörper vorhanden sind.

Die positive Fluoreszenz in einer oder beiden Verdünnungen bedeutet die Anwesenheit von Toxoplasma-spezifischen Antikörpern, was ein Anzeichen für eine frühere oder aktuelle Infektion ist. Eine positive Reaktion im Screeningtest sollte durch eine quantitative Bestimmung ergänzt werden. Bei der quantitativen Bestimmung wird die höchste Serumverdünnung einer positiven Reaktion mit der für Toxotrol F (titriert in IU/ml) ermittelten Verdünnung verglichen, um die Titer gemäß den Empfehlungen der WHO in IU/ml anzugeben.

Studien in der Literatur [101] zeigen, dass die Sensitivität und die Spezifität des Toxoplasma IgG Nachweises durch Immunfluoreszenz sehr nahe an den Ergebnissen des Dye-Tests liegen. Eine mit Toxo-Spot IF im Vergleich zum Toxo-Screen DA durchgeführte Studie [102] bei 839 repräsentativen Seren aus der täglichen Routine eines Krankenhauslabors ergab für den von uns verwendeten Toxo-Spot IF Test eine relative Spezifität von 98,4% (95% Konfidenzintervall: 97,03-99,19%) und eine relative Sensitivität von 95,1% (95% Konfidenzintervall: 91,68-97,13%).

Für unsere statistische Auswertung wurden die Titerergebnisse entsprechend mikrobiologischer Expertise und Sichtung unseres Datensatzes schließlich folgendermaßen zusammengefasst: <16 (kein Kontakt mit TG), 1:16 mit 1:64 (TG Kontakt, aber keine Zeichen für kürzliche Infektion oder TG Reaktivierung), und größer- gleich 1:128 (TG Kontakt oder Reaktivierung, oder individuell intensivere Immunantwort).

Es wurden zur umfassenden serologischen Analyse zusätzlich auch der kommerzielle *TG* Komplement Fixations Test (Institute Virion Ltd, Rüschnikon, Switzerland) und der kommerzielle Toxo-ISAGA Test (Immuno Sorbent Agglutination Assay, bioMerieux, Lyon, France) durchgeführt. In dieser Dissertationsarbeit werden jedoch nur die Ergebnisse des Toxo-Spot-IF Tests gezeigt, da sich durch beide zusätzlichen Test keine relevanten weiterführenden Ergebnisse gezeigt haben.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung dieses großen Datensatzes erfolgte nach biostatistischer Fachberatung zur Angemessenheit der gewählten Methoden unter Nutzung von SPSS for Windows, Version 8.0. Wir benutzten zur Analyse Kreuztabellen und Korrelationen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0.05$ und das Vorliegen eines statistischen Trend auf $p \leq 0.1$ festgelegt. Aufgrund der explorativen Datenanalyse wurde keine Korrektur für mehrfache Testung durchgeführt. Wenn nicht extra anders lautend erwähnt, werden stets zweiseitige Signifikanzen berichtet. Die Prozentangaben in den Kreuztabellen beziehen sich auf die Zeilen, wenn nicht extra anders lautend erwähnt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Patienten und Kontrollen

Wir haben Patienten und Probanden in folgender Zahl und mit folgenden demographischen und ICD-diagnosebezogenen Charakteristika untersucht: 277 Patienten mit Schizophrenie (Alter 37.4 ± 12.0 Jahre [Spannbreite 18.7-92.1]), 465 mit depressiver Störung (Alter 46.0 ± 15.5 Jahre [Spannbreite 18.2-92.3]), 67 mit schizoaffektiver Störung (Alter 39.7 ± 12.7 Jahre [Spannbreite 19.4-72.4]) und 87 mit bipolarer Störung (Alter 46.3 ± 14.0 Jahre [Spannbreite 18.9-81.2]), sowie 214 nicht-psychiatrisch erkrankte Kontrollpersonen (Alter 38.9 ± 13.3 Jahre [Spannbreite 18.4-72.7]). Lediglich für unsere Datenauswertung hinsichtlich der Unterscheidung nach ICD-Diagnosen haben wir die Patienten mit schizoaffektiver und bipolarer Störung nicht mit einbezogen, weil die Fallzahl dabei im Vergleich zu den beiden anderen Diagnosen deutlich kleiner ist. Bei Unterscheidung nach dem Kriterium psychotisches vs. depressives Syndrom haben wir dieselben Patienten in folgender Verteilung untersucht: 306 Patienten mit psychotischem Syndrom (Alter 37.9 ± 12.1 Jahre [Spannbreite 18.7-92.1]) vs. 545 Patienten mit affektivem Syndrom (Alter 45.4 ± 15.3 Jahre [Spannbreite 18.6-92.3]), sowie die 214 Kontrollpersonen. Und schließlich bei Unterscheidung nach der An- vs. Abwesenheit von psychotischen Symptomen ergaben sich folgende Verteilungen: 369 Patienten mit psychotischen Symptomen (Alter 40.3 ± 14.1 Jahre [Spannbreite 18.7-92.1]) und 448 Patienten ohne psychotische Symptome (Alter 44.9 ± 15.0 Jahre [Spannbreite 18.6-92.3]) und die 214 Kontrollen. Aufgrund statistischer Gegebenheiten ist es umso schwieriger für eine Variable zu matchen, je größer die Fallzahl der zu matchenden Gruppen ist. Daher war es in unserer prospektiven Studie nicht möglich, tatsächlich für das Lebensalter zu matchen. Um nun dennoch für die mikrobiologisch relevanten Altersstrukturen kontrollieren zu können, haben wir für die statistische Auswertung jeweils beim Alter von 45 Jahren gesplittet, da in unserer Kontrollgruppe bei diesem Alter ein Wendepunkt für die Serohäufigkeiten zu erkennen ist (siehe Abbildung 2) . Bei Personen jünger als oder 45 Jahre bewegt sich die Serohäufigkeit für TG zwischen 20 und 40%, bei den Personen ab 45 Jahren jedoch reicht die Spannbreite von 40 bis 100%. Im Folgenden werden alle Ergebnisse entsprechend nach dieser Alterstrennung berichtet.

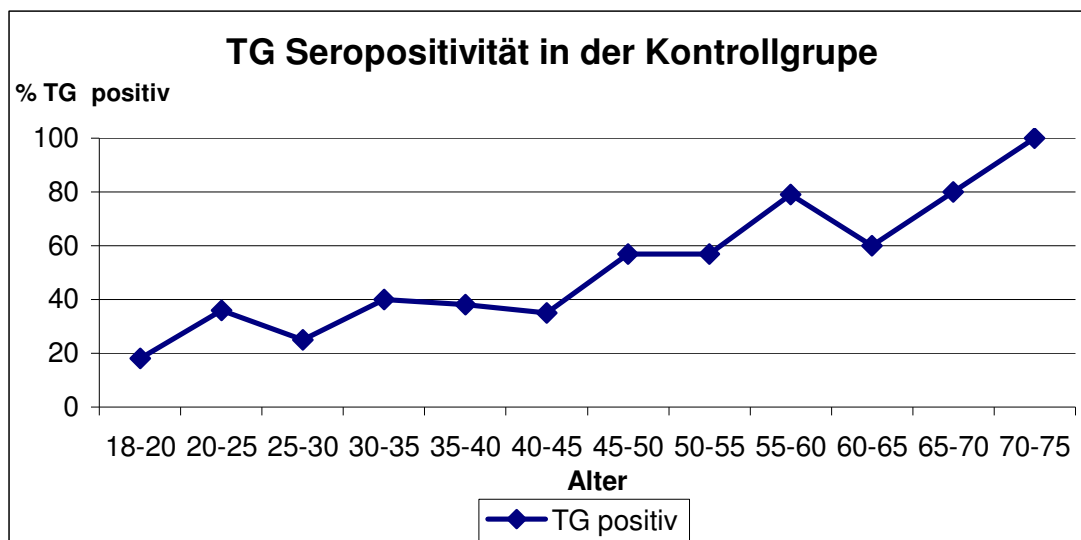


Abbildung 2.

Da Geschlecht und Raucherstatus bei keiner der von uns durchgeführten statistischen Datenanalysen signifikante Bedeutung erlangten, berichten wir das bereits an dieser Stelle für alle folgenden Ergebnisberichte.

3.2 Datenanalyse nach ICD-10-Diagnose

Signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bzw. den Patienten und Kontrollen zeigten sich ausschließlich in der Altersgruppe 45 Jahre und älter. Es werden daher nur die Ergebnisse aus dieser Altersgruppe berichtet.

3.2.1. Zwischengruppenvergleich bzgl. der serologischen Titerergebnisse

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant, wenn sie nach Seronegativität versus Seropositivität unterschieden werden. Werden jedoch alle 3 Titerstufen berücksichtigt, so ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede für die Titerstufe >64. Hier sind signifikant mehr Patienten vertreten als gesunde Kontrollen.

Tabelle 1 Serumhäufigkeit und -intensität bei den Patienten und Kontrollen > 45 Jahre

	N	Titer < 16		Titer 16-64		Titer >64		Titer ≥16	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Depression	221	68	31	123	55	30	14	153	69
Schizophrenie	67	30	45	28	42	9	13	37	55
Kontrollgruppe	55	19	35	34	62	2	3	36	65

χ^2 -Test für Titer < 16 versus Titer ≥ 16: $p=0,117$; χ^2 -Test für den Zwischengruppenvergleich unter Berücksichtigung aller 3 Titerstufen: $p=0,05$ mit signifikanten Unterschieden für Titer >64.

3.2.2. Zusammenhang der Infektionshäufigkeit mit den Fragebogenergebnissen zu riskantem Verhalten

Tabelle 2. Zusammenhang der Angaben aus dem Fragebogen zu riskantem Verhalten und den Serotitern

	N	Patienten				Kontrollgruppe				
		Kein rohes Fleisch		Rohes Fleisch		Kein Katzenkontakt			Katzenkontakt	
		n	%	n	%	N	n	%	n	%
Titer < 16	322	175	54	147	46	120	56	47	64	53
Titer 16-64	235	90	38	145	62	72	31	43	41	57
Titer >64	67	29	43	38	57	11	1	9	10	91
Titer ≥ 16	302	119	39	183	61	83	32	39	51	61

χ^2 -Test für das Risikoverhalten des Konsums roher Fleischprodukte und Serotiter: $p=0,001$ mit signifikanten Assoziationen zwischen dem Konsum roher Fleischprodukte und hohen Serotiterwerten (getestet die 3 Titerstufen gegen kein rohes Fleisch und rohes Fleisch); χ^2 -Test für das Risikoverhalten des engen Katzenkontakts und Serotiter: $p=0,05$ mit signifikanten Assoziationen zwischen engem Katzenkontakt und hohen Titerwerten (getestet die 3 Titerstufen gegen kein Katzenkontakt und Katzenkontakt).

Während sich bei den beiden Patientengruppen die Infektionshäufigkeit signifikant mit der Angabe zu häufigem Konsum roher Fleischprodukte assoziiert fand, gaben signifikant häufiger die Infizierten unter den Kontrollprobanden an, riskanten Katzenkontakt gehabt zu haben, wie in Tabelle 2 dargestellt.

3.2.3 Zusammenhangsanalysen aus der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie

Bei Korrelation der Titerergebnisse mit den jeweiligen Blut-Leukozytenzahlen, ergab sich eine signifikant positive Korrelation ($\rho = 0.130$, $p = 0.043$ nach Spearman). Bei Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Titerhöhe und CRP-Wert zeigte sich, dass die hohen Titerwerte mit erhöhten CRP-Werten signifikant assoziiert waren, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. CRP-Werte und Titerhöhe in der Gruppe "Schizophrenie"

	N	CRP < 6 [mg/l]		CRP ≥ 6 [mg/l]	
		n	%	n	%
Titer < 16	147	130	88	17	12
Titer 16-64	75	58	77	17	23
Titer >64	22	14	64	8	36
Titer ≥ 16	97	72	74	25	26

χ^2 -Test für den Zusammenhang der Titer- und CRP-Ergebnisse: $p=0.005$ mit signifikanten Assoziationen zwischen hohen Titerwerten und erhöhten CRP-Werten (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen CRP < 6 und CRP > 6).

Hinsichtlich des klinischen Krankheitsverlaufs zeigte sich, dass Patienten mit Erstmanifestation signifikant häufiger hohe Serotiter aufweisen, und unter den Patienten mit hohen Serotitern waren signifikant mehr Patienten mit Erstmanifestation oder chronischem Verlauf, wie aus Tabelle 4 zu ersehen.

Während das Lebensalter keine signifikanten Effekte aufwies, ergab sich für die Medikation mit immunmodulierenden oder möglicherweise immunmodulierenden Antipsychotika eine signifikant negative Korrelation mit den Serotitern ($\rho=-0,118$, $p=0,024$, Spearman Korrelation). Dies bedeutet, dass die Anwendung immunmodulierender Antipsychotika assoziiert ist mit niedrigen Serotitern. Weitere Charakteristika der psychiatrischen Medikation zeigten keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Serotitergebnisse.

Tabelle 4 Serointensität und klinischer Verlauf in der Gruppe „Schizophrenie“

	N	Titer < 16		Titer 16-64		Titer >64		Titer ≥ 16 in %
		n	%	n	%	n	%	
Erstmanifestation	37	22	59\15	7	18\10	8	23\40	41\16
Zweite Episode	73	45	62\30	26	36\36	2	3\10	38\30
Rez. Episoden	27	18	67\12	7	26\10	2	7\10	33\10
Chron. Erkrankung	105	64	61\43	33	31\44	8	8\40	39\44

χ^2 -Test für den Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Titerhöhen: $p=0,037$ mit signifikanten Zusammenhängen zwischen Erstmanifestation und hohen Titern (>64), sowie bei der Kombination von hohen Titern (>64) mit Erstmanifestation und chronischem Verlauf (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen Erstmanifestation, zweite Episode, rezidivierende Episode und chronische Erkrankung). Die Zahl vor dem „\“ bezieht sich auf die Zeile, die Zahl nach dem „\“ bezieht sich auf die Spalte.

3.2.4. Zusammenhangsanalysen aus der Gruppe der Patienten mit depressiver Störung

Bei den Analysen innerhalb der Gruppe der Patienten mit depressiver Störung ergaben sich signifikante Ergebnisse nur für die Assoziationen zwischen Titerhöhen und der verabreichten psychiatrischen Medikation. Wie aus Tabelle 5 zu ersehen, hatten die seronegativen Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit, nicht mit Antidepressiva mediziert zu sein, während die Patienten mit mittleren Titern am wahrscheinlichsten mediziert waren. Die Patienten mit mittleren Titern nahmen zumeist tri-/tetrazyklische Antidepressiva ein, während die seronegativen Patienten in etwa ausgeglichen mit SSRI und TCA behandelt waren. Seropositive Patienten erhielten signifikant häufiger TCA's als SSRI's. MAO-Inhibitoren wurden in unserer Studie nicht verabreicht.

Tabelle 5. Der Gebrauch von Antidepressiva (AD) und die Höhe des Titers in der Gruppe "Depression"

	N	keine AD		SSRI		TCA	
		n	%	n	%	n	%
Titer < 16	221	135	61 \53	48	22\51	38	17 \33
Titer 16-64	192	89	46\35	40	21\43	63	33\55
Titer >64	50	30	60\12	6	12\6	14	28\12
Titer ≥16	242	119	49\47	46	19 \49	77	32 \67

χ^2 -Test für den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antidepressiva und den Seroergebnissen der Patienten mit depressiver Störung: $p=0.002$ mit signifikanten Zusammenhängen zwischen Seronegativität und Nicht-Medikation von Antidepressiva, sowie zwischen Seropositivität und TCA-Medikation (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen keine AD, SSRI und TCA).

Die Zahl vor dem „\“ bezieht sich auf die Zeile und die Zahl nach dem „\“ auf die Spalte. Keine AD: keine antidepressive Therapie SSRI: antidepressive Therapie mit selektiven Serotonin reuptake Inhibitoren TCA: tri-/tetrazyklische antidepressive Therapie

Wie in Tabelle 6 dargestellt, war die Einnahme von immunmodulatorischen Medikamenten signifikant mit mittleren Serotitern assoziiert.

Tabelle 6. Der Gebrauch immunmodulatorisch wirksamer Medikamente in der Gruppe „Depression“

	N	Keine Immunmod. in %	Immunmod., in %	Unklare Immunmod. in %
Titer < 16	222	61\56	11\33	28\43
Titer 16-64	192	44\35	22\56	34\45
Titer >64	50	48\10	18\12	34\12
Titer ≥ 16	242	45\44	22\67	34\57

χ^2 -Test für den Zusammenhang der Einnahme immunmodulatorischer Medikation mit der Titerhöhe: $p=0.005$ mit signifikanten Assoziationen zwischen der Einnahme immunmodulatorischer Medikation und mittleren Titern (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen keine Immunmodulation, Immunmodulation und unklare Immunmodulation). Die Zahl vor dem „\“ bezieht sich auf die Zeile und die Zahl nach dem „\“ auf die Spalte.

3.3. Datenanalyse nach psychotischem versus depressivem Syndrom

Wie schon bei der Einteilung nach ICD-Diagnosen zeigen auch bei der Aufteilung nach psychotischem versus depressivem Syndrom nur die Patienten und Kontrollen 45 Jahre und älter signifikante Gruppenunterschiede.

3.3.1. Zwischengruppenvergleich bzgl der serologischen Titerergebnisse

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant, wenn sie nach Seronegativität versus Seropositivität unterschieden werden. Werden jedoch alle 3 Titerstufen berücksichtigt, so ergibt sich ein deutlicher statistischer Trend für Gruppenunterschiede in der Titerstufe >64. Hier sind signifikant mehr Patienten vertreten als gesunde Kontrollen. Die Auswertung der Fragebogenergebnisse zum Risikoverhalten erbringt weder statistisch signifikante noch Trend-Effekte.

Tabelle 7. Serumhäufigkeit und -intensität bei den Patienten und Kontrollen > 45 Jahre

	Titer <16		Titer 16-64		Titer >64		Titer ≥ 16
	n	%	n	%	n	%	in %
Psychotisches Syndrom	35	44	35	44	9	11	56
Depressives Syndrom	79	31	142	56	33	13	69
Kontrollgruppe	19	35	34	62	2	4	65

X²-Test für Gruppenunterschiede über alle 3 Titerstufen: p=0.069 mit Effekten im Bereich eines statistischen Trends in der Titerstufe >64 (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen psychotisches Syndrom, depressives Syndrom und Kontrollgruppe).

3.3.2 Zusammenhangsanalysen aus der Gruppe der Patienten mit psychotischem Syndrom

In der Gruppe der Patienten mit psychotischem Syndrom zeigt sich eine positive Korrelation zwischen den Antikörpertitern und der Leukozytenzahl ($\rho=0.102$, $p=0.087$; Spearman Korrelations Analyse). Außerdem haben die Patienten mit psychotischem Syndrom und hohen Antikörpertitern signifikant häufiger auch erhöhte CRP-Werte, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8. CRP-Werte und Titerhöhe bei den Patienten mit psychotischem Syndrom

	N	CRP < 6 [mg/l]		CRP ≥6 [mg/l]	
		n	%	n	%
Titer < 16	175	153	87	22	13
Titer 16-64	87	67	77	20	23
Titer >64	23	14	61	9	39
Titer ≥ 16	110	81	74	29	26

X²-Test für den Zusammenhang zwischen Titerhöhe und CRP-Wert: p=0.003 mit signifikantem Zusammenhang zwischen hohem Titer und erhöhten CRP-Werten (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen CRP < 6 und CRP > 6).

Bei der Analyse des Zusammenhangs der Titerstufenwerte mit dem Verlauf des psychotischen Syndroms zeigt sich, dass die Patienten mit Erstmanifestation signifikant häufiger hohe Titerwerte haben (Tabelle 9).

Tabelle 9. Serointensität und klinischer Verlauf in der Gruppe „psychotisches Syndrom“

	N	Titer <16		Titer 16-64,		Titer >64,		Titer ≥ 16	
		n	%	n	%	n	%	in	%
Erstmanifestation	41	25	61	7	17	9	22	39	
Rez. Episoden	113	67	59	42	37	4	4	41	
Chron. Verlauf	150	95	63	44	29	11	7	37	

X²-Test für den Zusammenhang zwischen den Titerstufenwerten und dem Störungsverlauf: p=0.002 mit signifikanten Effekten für hohe Titer und Erstmanifestation (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen Erstmanifestation, rezidivierende Episoden und chronischen Verlauf).

Alter, Geschlecht und Raucherstatus hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Für die Gruppe der Patienten mit depressivem Syndrom ergaben sich weder signifikante noch statistische Trendergebnisse.

3.4. Datenanalyse nach der Aufteilung der Patienten in An- versus Abwesenheit von psychotischer Symptomatik

3.4.1. Zwischengruppenvergleich bzgl der serologischen Titerergebnisse

Bei der Aufteilung der Patienten nach dem Kriterium des Vorhandenseins psychotischer Symptome findet anders als bei der vorher dargestellten syndromalen Aufteilung erstmals eine Grenzüberschreitung zwischen psychotischen und affektiven Störungen statt. So werden z.B. Patienten mit wahnhafter Depression hier bei psychotischen Symptomen eingruppiert.

Für den Zwischengruppenvergleich der Serotiterergebnisse zeigen sich keine signifikanten oder statistischen Trendeffekte mehr.

3.4.2 Zusammenhangsanalysen aus der Gruppe der Patienten mit psychotischen Symptomen

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich haben auch in dieser Patientenaufteilung diejenigen mit Erstmanifestation erhöhte Serotiter.

Tabelle 10. Zusammenhang von Serotiterwerten und klinischem Verlauf

	N	Titer < 16		Titer 16-64		Titer >64		Titer ≥16,
		n	%	n	%	n	%	in %
Erstmanifestation	63	30	48	21	33	12	19	52
Rez. Episoden	152	82	54	61	40	9	6	46
Chron. Erkrankung	154	90	63	44	31	10	6	37

X²-Test für den Zusammenhang zwischen Serotiterstufen und klinischem Störungsverlauf: p=0.008 mit signifikanten Effekten zwischen hohen Titern und Erstmanifestation (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen Erstmanifestation, rezidivierende Episoden und chronischen Verlauf).

Hohe Serotiter sind auch verbunden mit schwerer klinischer Symptomatik zum Zeitpunkt der Blutabnahme, mit erhöhten CRP-Werten und häufigerer Angabe, rohe Fleischprodukte zu konsumieren, siehe Tabellen 11-13. Die Korrelation zwischen den Titerwerten und der Leukozytenzahl ergibt keine relevanten Zusammenhänge mehr.

Tabelle 11. Zusammenhang zwischen den Serotiterstufen und der klinischen Symptomatik bei Blutabnahme

	N	Wenig Symptomatik		Mittlere Symptomatik		Schwere Symptomatik	
		n	%	n	%	n	%
Titer < 16	203	6	3	106	52	91	45
Titer 16-64	128	2	2	49	38	77	60
Titer >64	33	0	0	12	36	21	64
Titer \geq 16	161	2	1	61	38	98	61

χ^2 -Test für den Zusammenhang zwischen Serotiterstufen und klinischer Symptomatik bei Blutentnahme: $p=0.040$ mit signifikantem Zusammenhang zwischen hohen Titern und schwerer Symptomatik (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen wenig Symptomatik, mittlere Symptomatik und schwere Symptomatik).

Tabelle 12 Titerhöhe und CRP-Werte bei Patienten mit psychotischer Symptomatik

	N	CRP < 6 [mg/l]		CRP \geq 6 [mg/l]	
		n	%	n	%
Titer < 16	193	166	86	27	14
Titer 16-64	131	107	80	24	20
Titer >64	32	22	69	10	31
Titer \geq 16	163	129	78	34	22

χ^2 -Test für den Zusammenhang zwischen Serotiterstufen und CRP- Wert: $p=0.044$ mit signifikantem Zusammenhang zwischen hohen Serotitern und erhöhtem CRP-Wert (getestet wurden alle 3 Titerstufen gegen CRP < 6 und CRP > 6).

Tabelle 13. Zusammenhang zwischen Titerstufen und riskantem Essverhalten bei Psychotischer Symptomatik

	Kein rohes Fleisch,		Rohes Fleisch,	
	n	%	n	%
Titer < 16	85	49	89	51
Titer 16-64	35	31	78	69
Titer >64	6	19	26	81
Titer \geq 16	41	28	104	72

χ^2 -Test für den Zusammenhang zwischen Serotiterstufen und riskantem Essverhalten: $p=0.000$ mit signifikantem Zusammenhang zwischen hohen Serotitern und dem häufigen Konsum roher Fleischprodukte.

3.5 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie detailliert dargestellt, zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass Patienten mit den großen psychiatrischen Störungsbildern bei alters- und regionsgematchten aktuellen Kontrollen nicht häufiger mit TG infiziert sind, sondern mit intensiverer Antikörperreaktion auf diese Infektion antworten als die Kontrollen. Dabei geben bzgl. riskanten Verhaltens die seropositiven Patienten signifikant häufiger Fleischkonsum und die seropositiven Kontrollpersonen mehr Katzenkontakt an. Die primär psychotischen Störungen weisen weitere Hinweise auf leichte Immunstimulation auf. Ebenso ist sowohl die Erstmanifestation als auch die chronische Schizophrenie vermehrt mit hohen Serotitern assoziiert. Immunmodulatorisch aktive psychotrope Medikation ist eher mit niedrigeren Titern verbunden. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die psychotischen Störungen mehr immunologische Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der TG Infektion haben, jedoch auch die untersuchten affektiven Störungen häufiger als die nicht psychiatrisch erkrankten Kontrollpersonen hohe TG Titer aufweisen.

4. Diskussion

Die dieser Doktorarbeit zugrundeliegende Untersuchung ist die erste, kontrollierte, altersangepasste, prospektive und große Studie zur TG Infektion bei psychiatrischen Patienten mit den ICD-10 Diagnosen Schizophrenie und depressive Störung, sowie mit psychotischem versus depressivem Syndrom, die alle zur gleichen Zeit in derselben geographischen Region rekrutiert wurden. Es wurde die humorale Antikörperantwort gegen TG im Serum mittels indirekter Immunfluoreszenztechnologie quantitativ ermittelt. So fanden wir heraus, dass die Häufigkeit der Infektion sich zwischen den untersuchten Gruppen nicht unterscheidet, die Intensität der Antikörperantwort im Sinne des Vergleichs der drei Titerstufen (<16, 16-64 und >64) aber signifikant höher ist bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die Zusammenhangsanalysen zwischen den Serotiterergebnissen und weiteren immunologischen oder psychopathologischen Variablen erbrachten signifikante Ergebnisse nur in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie oder psychotischem Syndrom. Hohe Antikörpertiter waren mit erhöhten Entzündungsparametern und Ersterkrankung assoziiert.

Es existieren bereits zahlreiche Studien [13,23,91], die sich auf die Häufigkeit von Toxoplasmose Infektionen bei schizophrenen Patienten beziehen. Die größte Anzahl der Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Infektion mit TG bei Schizophrenen im Vergleich zu den jeweils verwendeten Kontrollgruppen gehäuft auftritt. Es gibt eine große Metaanalyse von Torrey und Mitarbeitern [89], die ausschließlich methodologisch gute Studien berücksichtigt, und Torrey und Kollegen errechnen eine odds-ratio von 2,73. Die berücksichtigten Studien umfassen Fallzahlen zwischen 37 und 560 Schizophrenie-erkrankten Patienten und zwischen 27 und 1365 Kontrollpersonen, wobei es keinen systematischen Zusammenhang zwischen der Fallzahl und den Ergebnissen zur Serohäufigkeit gibt. Die Anzahl der Studien, in denen die Patienten- und Kontrollgruppen genau gematched sind, ist mit 4 von 23 jedoch verschwindend gering. Hinzu kommt, dass bei drei dieser Studien ausschließlich Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie untersucht wurden, was ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Bei diesen vier Studien liegt die odds ratio zwischen 2,19 und 5,45. Wir können diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien nicht erklären, denken jedoch, dass es wesentlich ist, sowohl für die geographische Region als auch für das Lebensalter zwischen den Vergleichsgruppen zu kontrollieren. In unserer Studie haben wir für beide Merkmale kontrolliert, während keine der bereits veröffentlichten Studien dies getan hat. Unserer Erfahrung nach ist eine Kontrolle des Alters unbedingt notwendig, da schon geringe Abweichungen des Durchschnittsalters und vor allem

ein Ungleichgewicht der mikrobiologisch relevanten Altersgruppen die Ergebnisse verschieben. Daher denken wir, dass Studien, die keine relevante Alterskontrolle durchgeführt haben, mit großer Vorsicht betrachtet werden müssen. Außerdem sollten Studien, die über einen „erhöhten Antikörper-Titer“ bei Patienten berichten [46,91] ohne diese Angabe genauer zu differenzieren, sorgsam betrachtet werden, da ein erhöhter Antikörper-Titer nicht automatisch mit einer gehäuften Anzahl von serumpositiven Personen einhergeht. Hinzu kommt, dass zur Bestimmung des Antikörper-Titers mitunter wenig sensitive Methoden genutzt wurden, so dass es bei den gesunden Kontrollgruppen aufgrund des systematisch niedrigen Antikörper-Titers zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Die von uns verwandte international und im mikrobiologischen Labor etablierte, kommerzielle Toxo-Spot IF Analysemethode ist mit über 95% sehr gut sensitiv bei einer ausgezeichneten Spezifität von über 98%.

Auch für die Patienten mit depressiver Störung fanden wir keine erhöhte Häufigkeit der TG Infektion in unserer alterskontrollierten Studie. Wenn wir jedoch unseren Datensatz ohne Alterskontrolle untersuchen, dann erscheint die TG Infektion bei den Patienten mit depressiver Störung und mit depressivem Syndrom gehäuft im Vergleich zu den Vergleichsgruppen. Da aber die Patienten mit depressiver Störung die durchschnittlich älteste Gruppe darstellen, ist dies ein reiner Effekt des unterschiedlichen Lebensalters der verglichenen Gruppen. Bei einer Infektion, die mit steigendem Lebensalter immer häufiger wird, ist also ganz offensichtlich nicht ausreichend, nur ausreichend große Gruppen mit annähernd gleichem Durchschnittsalter zu vergleichen. Dies hatten wir auch bereits im Abschnitt 3. zu den Patientencharakteristiken erläutert.

Unsere Studie ist auch die erste, die systematisch nach dem möglichen Infektionsweg fragt: Genuss roher Fleischprodukte und enger Kontakt mit freilaufenden Katzen. Die Patienten und Kontrollpersonen unterschieden sich nicht in den Angaben der Häufigkeiten der beiden riskanten Verhaltensweisen, aber sie unterschieden sich signifikant bezüglich des Zusammenhangs zwischen Seropositivität und dem Risikoverhalten. Bei Patienten war die Seropositivität signifikant mit dem Genuss rohen Fleisches assoziiert, wohingegen in der gesunden Kontrollgruppe eine Assoziation von Seropositivität mit Katzenkontakt bestand. Sollten diese statistischen Zusammenhänge tatsächlich auf den möglichen Infektionsweg hinweisen, so kann man die Vermutung äußern, dass Patienten häufiger Fleisch von minderer Qualität zu sich nahmen und die gesunde Kontrollgruppe sorgloser im hygienischen Umgang mit infizierten Katzen war. Auf der Grundlage unserer Datenerhebung war es uns allerdings nicht möglich, diese Details weiter zu analysieren, wir können jedoch sicher sagen, dass die

Gruppenunterschiede nicht durch unterschiedliche Häufigkeiten der Risikoverhaltensweisen erklärt werden können. Zukünftige Studien bezüglich der TG -Infektion bei Patienten versus Kontrollpersonen und dem möglichen Weg der Infektion benötigen detaillierte Fragebögen, die z.B. auch die Frage nach kontaminiertem Trinkwasser oder landwirtschaftlicher Tätigkeit berücksichtigen [87]. Sollte es für psychisch erkrankte Personen tatsächlich ein spezifisches Risikoverhalten geben, welches mit dem Erwerb einer Toxoplasmose-Infektion einhergeht, dann wäre es außerordentlich hilfreich, dieses zu erkennen und durch rechtzeitiges Eingreifen das Risiko für eine Infektion zu reduzieren.

Unter den Personen älter als 45 Jahre fanden wir in der Gruppe der Schizophrenen und der Gruppe mit psychotischem Syndrom signifikant höhere Seruntiter als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus zeigten sich bei diesen zwei Patientengruppen signifikante Zusammenhänge zwischen Titerstufe und Verlauf der Erkrankung sowie zwischen Entzündungsparametern und der Einnahme immunmodulatorischer Medikamente. Dies unterstreicht die Bedeutung des oben bereits diskutierten Unterschiedes zwischen Intensität der Antikörperantwort beim Individuum (hier erfasst durch den Vergleich der Titerstufen) und Häufigkeit der Infektion in einem Kollektiv. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen finden sich einige wenige Veröffentlichungen zu diesem Thema, die ebenfalls erhöhte TG -Titer im Serum von Patienten bei Erstmanifestation einer Schizophrenie zeigen [13,46,96].

Es ist bekannt, dass die Höhe des Antikörper- Titers bei der Infektion mit TG nicht immer direkt mit dem Verlauf der Erkrankung korreliert und hohe Antikörper- Titer nicht nur bei kürzlich zurück liegender oder akuter Infektion zu finden sind [63]. So könnten hohe Antikörper- Titer durchaus auch eine individuelle, stark ausgeprägte Antikörper-Reaktion des Wirtes auf den Erreger wiedergeben. Folglich könnten die altersunabhängigen erhöhten Serum- Titer bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie auch auf einem außerordentlichen immunologischen Zustand dieser Patientengruppe basieren. Diese Hypothese wird zusätzlich durch die bereits beschriebene Korrelation von hohen Antikörper-Titern mit erhöhten CRP- Werten und einer gesteigerten Leukozytenanzahl als Marker für einen aktivierten Immunstatus bei diesen Patienten gestützt.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beobachteten Bruce und Peebles erhöhte Leukozytenzahlen bei Schizophrenen, vor allem während der akuten Phase der Erkrankung [8]. Diese Befunde konnten repliziert werden [59,98]. Auch später findet sich eine große Menge an Literatur zu immunologischen Besonderheiten bei Patienten mit Schizophrenie [33,36,78,83,85,90]. Unter dem Aspekt einer TG Infektion, einer Herausforderung an das Abwehrsystem des Wirtes, sind diese Untersuchungen von besonderem Interesse und könnten

zusätzlich zur reinen Beschreibung von Normabweichungen bei psychiatrisch Erkrankten eine mögliche pathophysiologische Bedeutung erlangen [33,96].

Wie bereits erwähnt, ist eine wesentliche Abwehrstrategie bei der chronisch intrazellulären TG -Infektion getragen von proinflammatorischen T-Helfer-Lymphozyten, z.B. TH-1-Zellen [15,21]. Kim et al beschreiben [42], dass an Schizophrenie erkrankte Patienten mit akuter Symptomatik eine erhöhte TH-1 assoziierte Zytokinantwort aufweisen, welche unter erfolgreicher antipsychotischer Therapie, also nach Remission der Symptomatik, auf Normwerte absinkt [25,54,67]. Zytokinen wird eine wichtige Rolle in der Modulation neurochemischer Übertragungsmechanismen zugeschrieben.

Das bedeutet, dass eine Infektion, z.B. durch TG, rezidivierend eine TH-1 assoziierte Zytokinantwort induzieren könnte, die wiederum über eine Modulation des Serotonin- und Dopamin- Transmittersystems psychiatrische Symptome wie psychotisches Erleben hervorruft. Eine Behandlung mit Antipsychotika hat als Wirkprinzip eine Modulation der Transmittersysteme und damit eine Normalisierung der Signalübertragung und reduziert in Folge über die Modulation dieser gemeinsamen Endstrecke die psychotische Symptomatik.

Hinzu kommt, dass Medikamente, z.B. Antipsychotika, mit immunmodulatorischen Eigenschaften, zusätzlich die Abwehrreaktion des Wirtes beeinflussen [36,40,76]. So zeigten unsere Untersuchungen, dass Patienten unter der Therapie mit immunmodulierenden Antipsychotika niedrigere TG- Titer aufwiesen. Unter diesem Aspekt bekommt die immunmodulatorische Potenz von Antipsychotika einen speziellen Stellenwert. Unterstrichen wird dies von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, die zeigten dass die Konzentration von Interleukinen im Serum dem Einfluss der Behandlung mit bestimmten Antipsychotika unterliegt [50,76]. Wir vermuten, dass ein Cytokinmuster mit erhöhter TH-1- Antwort bei Patienten mit akuter psychotischer Symptomatik im Rahmen einer proinflammatorischen Reaktion auf Infektionen wie z.B. Toxoplasmose auftritt. Es gibt nach unserem Kenntnisstand bisher keine Studie, die eine Infektion mit TG unter gleichzeitiger Erfassung typischer TH-1-assoziierter Immunvariablen untersucht. Eine relevante Infektion, und TG ist hierunter nur eine der vielen Möglichen, könnte jedoch die Ursache eines proinflammatorischen Immunstatus sein, der Neurotransmitter- Systeme dysreguliert. Ein Beispiel aus der praktischen Anwendung ist die Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen mit Interferon, was regelmäßig mit psychiatrischen Syndromen, insbesondere depressiven Verstimmungen und psychotischen Episoden verbunden ist. Der unterschiedlich stark ausgeprägte Infektionsstatus der Patienten könnte der Grund für die breite Divergenz der

Ergebnisse sein, die Studien erbrachten, die sich mit dem Immunstatus psychiatrischer Patienten bei Entzündungsprozessen beschäftigen.

Wir fanden hohe TG- Titer bei Patienten mit Erstmanifestation und eine signifikante Korrelation von hohen TG- Titern, erhöhten CRP- und Leukozytenwerten, wie auch einen Zusammenhang zwischen niedrigen Titern und dem Einsatz immunmodulatorisch wirksamer Psychopharmaka. Erklärungsansätze für diese Ergebnisse wären unter Berücksichtigung der oben diskutierten Hypothesen, dass immunmodulierende Antipsychotika erst nach Erstmanifestation eingesetzt werden oder auch die erfahrungsgemäß im Laufe der Zeit nachlassende Immunantwort des Wirtes. Dieses Phänomen ist bis zu einem gewissen Grad auch bei der klinischen Symptomatik zu beobachten.

Ein leichtes Vorherrschen von hohen Titern bei chronischen Verläufen mag auf eine Prädisposition für chronisch intensive Immunreaktionen bei diesen Personen hinweisen. Verfolgt man diese Annahmen weiter, wäre eine gesteigerte proinflammatorische, zur optimalen Kontrolle der TG Mikrozysten angelegte, Immunreaktion bei Menschen mit Prädisposition zu psychiatrischen Erkrankungen nachteilig. Man könnte weiter spekulieren, dass Betroffene mit hohen Titern und intensiver Entzündungsreaktion weniger vulnerabel für die Entstehung psychotischer Phänomene sind, als diejenigen mit niedrigen Titern bei Erstmanifestation.

Auch wenn unsere Daten die oben diskutierten Fragen nicht sicher beantworten können, stellen sie die ersten detaillierten Erhebungen in dieser Hinsicht dar und rechtfertigen weitere Forschungsprojekte zu diesem Thema.

Sollte eine Infektion mit TG tatsächlich in der Lage sein, eine proinflammatorische Immunantwort beim Wirt zu induzieren, gefolgt von einer Imbalance in serotonergen und dopaminergen Transmittersystemen und klinisch relevanten psychiatrischen Symptomen, oder gar der Induktion einer Psychose bei vulnerablen Personen [2], so wären sowohl eine wirksame Therapie der Toxoplasmose als auch weitere Untersuchungen zu den Ursachen der Vulnerabilität unbedingt erforderlich.

Eine Häufung hoher Titer in den oben erwähnten Patientengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe stützt die Annahme, dass weniger prädisponierten Personen unter einer TG- Infektion psychiatrisch auffällig werden, wenn sie eine ausgeprägte Immunreaktion zeigen.

Andererseits war dieses Ergebnis nur bei den Personen älter als 45 Jahre signifikant und könnte auf einen statistischen Effekt zurückzuführen sein, da in der jüngeren Patientengruppe nur wenige Seropositive existieren. Unter Berücksichtigung des Originalmaterials in unserer Studie erscheint dies jedoch unwahrscheinlich und wir vermuten eine andere Erklärung hinter

diesem Phänomen: die Immunantwort ist bei jungen Menschen generell stärker als bei älteren, so dass die Differenz zwischen den jungen Erkrankten und den jungen Kontrollen minimiert wird; die Kontrollen sind nicht vulnerabel, so dass auch bei ausgeprägter Immunantwort keine psychotischen Symptome auftreten, während die vulnerablen Patienten symptomatisch werden. All diese Erwägungen kamen zustande auf der Basis unserer Daten und sprechen einmal mehr für eine komplexe Interaktion zwischen Vulnerabilität für psychiatrische Störungen und genetischem Hintergrund, Immunmodulationen und den Funktionsweisen der Neurotransmittersysteme.

Zusammenfassend müssen wir unsere Hypothese, dass Patienten mit Major Depression, Schizophrenie oder depressivem bzw. psychotischem Syndrom häufiger an Toxoplasmose erkrankt sind als gesunde altersgematchte Kontrollen, verwerfen. Unter Berücksichtigung der Titerhöhe und der entsprechenden Zusammenhangsanalysen unterstützen unsere Daten jedoch verstärkte immunologische Reaktionen des Wirtes gegen TG bei Patienten mit psychiatrischen Störungen; speziell fanden sich erhöhte Seruntiter bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie oder eines psychotischen Syndroms. Immunmodulatorische Potenzen von Antipsychotika mögen unter diesem Aspekt eine besondere Aufmerksamkeit verdienen. Auch scheinen die Infektionswege sich bei Patienten und Kontrollen zu unterscheiden. Unsere Ergebnisse betonen die sehr komplexen Zusammenhänge von –bisher wenig geklärten- Vulnerabilitätsfaktoren und genetischen Grundlagen für psychiatrische Störungen, sowie die immunologischen Einflussfaktoren und Interaktionen mit den Neurotransmittersystemen beim Zustandekommen psychiatrischer Symptome und ermutigen zu weiteren Forschungsprojekten in diesem sehr komplexen Bereich.

5. Zusammenfassung

In der internationalen Literatur war berichtet worden, dass Menschen mit Schizophrenie häufiger an Toxoplasmose erkrankt sind, als nicht psychiatrisch erkrankte Kontrollpersonen. Aus der T-Zell- und Interferon-gamma-getragenen Immunabwehr gegen den lebenslang in Zellen des Wirtsorganismus persistierenden Parasiten *Toxoplasma gondii* ergeben sich durch Interferenzen mit dem Abbau der auch für *Toxoplasma gondii* essentiellen Aminosäure Tryptophan mit folgenden Eingriffen in die Neurotransmittersysteme des Dopamin-, NMDA- und Serotonin-Systems Verbindungen zwischen dieser chronischen Infektion und resultierenden Störungen in wesentlichen pathophysiologischen Systemen der großen psychiatrischen Störungen Schizophrenie und affektive Störungen. Insofern könnte eine solche vermehrte Infektion mit *Toxoplasma gondii* bei psychisch kranken Menschen für die jeweilige psychiatrische Störungen kausal relevant sein. Menschen akquirieren *Toxoplasma gondii* im wesentlichen entweder durch die Ingestion von infektiösen Zysten aus dem Kot infizierter Katzen, die Endwirt dieser Infektion sind, oder durch die Ingestion infektiöser Zysten aus infiziertem rohen oder unzureichend gegarten Fleisch. Das körpereigene Immunsystem hält die chronische Infektion mit Toxoplasmen durch die oben genannten Mechanismen unter Kontrolle, wobei es sich um ein komplexes Wechselspiel bei unterschiedlicher Aktivität der Mikrozysten handelt. Insofern auch zeigt eine hohe Serotiterantwort entweder eine Erstinfektion der beim immunologisch Gesunden stumm verlaufenden Infektion an, oder die Reaktivierung einer bereits persistierenden Infektion. Die international vorliegenden Studien sind an Zahl noch gering, zeigen uneinheitliche Ergebnisse, untersuchen nur die Schizophrenie und sind insbesondere hinsichtlich der verwendeten Kontrollgruppen nicht ausreichend differenziert. Denn da die Infektion mit *Toxoplasma gondii* regional unterschiedlich und mit zunehmendem Lebensalter zunehmend ist, erscheinen allgemeine Kontrolldaten aus der Literatur, sowie weder alters-, noch regionsgematchte Kontrollgruppen unzureichend, stellen jedoch den Standard bei den veröffentlichten Studien dar.

Somit haben wir in unserer Studie erstmals neben Patienten mit Schizophrenie auch solche mit weiteren psychiatrischen Diagnosen, nämlich Depression, schizoaffektive und bipolare Störung, sowie Kontrollpersonen serologisch untersucht, die aus der selben Region stammen und altersangepasst sind. Wir hypostasieren, dass die Infektion mit *Toxoplasma gondii* bei Menschen mit Schizophrenie oder depressiver Störung im Vergleich zu psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen aus derselben geographischen Region und mit vergleichbarem Alter serologisch häufiger und / oder mit höheren Serotitern verbunden ist. Desweiteren

haben wir untersucht, wie sich die genannten Mischdiagnosen verhalten, und welche Bedeutung die Symptomatik nach psychotischem versus affektivem Syndrom hat. Ausserdem haben wir erstmals untersucht, welche Zusammenhänge bestehen zwischen den serologischen Ergebnissen und immunologischen, psychopathologischen, anamnestischen und medikamentösen Daten. Dazu analysierten wir in einer prospektiven Querschnittsstudie insgesamt 896 Personen mit Schizophrenie (n=277), mit Depression (n=465), mit bipolarer Störung (n=87) und mit schizoaffectiver Störung (n=67), welche von 2002-2005 im Zentrum für Integrative Psychiatrie in Kiel zur stationären Behandlung aufgenommen wurden, sowie 214 gesunde, gematchte psychiatrisch nicht erkrankte Kontrollpersonen aus dem Versorgungsgebiet der Klinik.

Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikant größere Häufigkeit der *Toxoplasma gondii* Infektion bei den psychiatrischen Patienten im Vergleich mit unserer Kontrollgruppe. Insofern können wir die anfangs erwähnten Ergebnisse aus der internationalen Literatur mit häufigerer *Toxoplasma gondii* Infektion bei Menschen mit Schizophrenie nicht bestätigen und müssen unsere Hypothese bzgl der Häufigkeit dieser Infektion bei unseren Patienten im Vergleich zu den Kontrollen also ablehnen. Unsere Hypothese der intensiveren serologischen Antwort auf die *Toxoplasma gondii* Infektion bei den Patienten dagegen können wir annehmen. Wir konnten nämlich zeigen, dass die Serotiter bei den untersuchten psychiatrischen Patienten signifikant höher sind als bei den Kontrollpersonen. Bei den Patienten mit Schizophrenie ergaben sich signifikante Zusammenhänge hoher Serotiter mit erhöhtem Serum-CRP, sowie der Erstmanifestation der Erkrankung; die Einnahme bekanntermaßen immunmodulatorisch wirksamer Antipsychotika war signifikant korreliert mit niedrigeren Serotitern. Die Unterteilung der Patienten nach psychotischem versus affektivem Syndrom erbrachte vergleichbare Ergebnisse, die Unterteilung nach der Anwesenheit versus Abwesenheit einzelner psychotischer Symptome dagegen, zeigte im Zwischengruppenvergleich keine höheren Titer bei den Patienten mehr. Während das Vorhandensein der *Toxoplasma gondii* Infektion bei allen Patientengruppen stets mit der Angabe assoziiert war, häufiger rohe Fleischprodukte konsumiert zu haben, war der Zusammenhang bei den gesunden Kontrollen mit der Angabe des Katzenkontaktes gegeben, wobei die jeweilige Frequenz für den Konsum roher Fleischprodukte bzw für den Katzenkontakt in beiden Gruppen vergleichbar war.

Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass bei sorgfältiger Kontrolle zum Altersspektrum und der geographischen Region die *Toxoplasma gondii* Infektion bei psychiatrischen Patienten nicht häufiger vorhanden ist. Wenn wir in unserem Datensatz die Alterskontrolle aussetzen

und lediglich die großen Gesamtgruppen vergleichen, dann ist die Infektion mit *Toxoplasma gondii* signifikant häufiger bei den im Schnitt als Gruppe etwas älteren Patienten mit Depression. Unter Berücksichtigung der Titerhöhe und der entsprechenden Zusammenhangsanalysen unterstützen unsere Daten jedoch verstärkte immunologische Reaktionen des Wirtes gegen *Toxoplasma gondii* bei Patienten mit psychiatrischen Störungen; speziell fanden sich erhöhte Seruntiter bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie oder eines psychotischen Syndroms. Das bloße Vorhandensein eines psychotischen Symptoms dagegen war nicht ausreichend, um zu den Ergebnissen der Schizophrenie oder des psychotischen Syndroms zu gelangen. Immunmodulatorische Potenzen von Antipsychotika mögen unter diesem Aspekt eine besondere Aufmerksamkeit verdienen. Auch scheinen die Infektionswege sich bei Patienten und Kontrollen zu unterscheiden: die infizierten Patienten scheinen eher rohe Fleischprodukte minderer Qualität als Ursache ihrer Infektion zu haben, während die Kontrollpersonen wohl im Umgang mit infizierten Katzen *Toxoplasma gondii* aquiriert haben. Unsere Ergebnisse betonen die sehr komplexen Zusammenhänge von –bisher wenig geklärten– Vulnerabilitätsfaktoren und genetischen Grundlagen für psychiatrische Störungen, sowie die immunologischen Einflussfaktoren und Interaktionen mit den Neurotransmittersystemen beim Zustandekommen psychiatrischer Symptome und ermutigen zu weiteren Forschungsprojekten in diesem komplexen Bereich.

6. Literaturangaben

1. Aubert, D. et al. (2000): Recombinant antigens to detect *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobuline G and immunoglobuline M in human sera by immunoassay. *J Clin Microbiol.*38:1144-1150.
2. Bachmann, S., Schroder, J., Bottmer, C., Torrey, EF., Yolken, RH.(2005): Psychopathology in first-episode schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Psychopathology* 38,87–90.
3. Benkert, O., Hippus, H. (2003): *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, Berlin, Germany: Springer Verlag.
4. Berger, M. (Hrsg.) (2004): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*, München
5. Bleich, S., Bleich, K., Wiltfang, J., Maler, J.M., Kornhuber, M. (2001): Glutamatergic Neurotransmission in Schizophrenics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69: 56-61
6. Booij, L., Van der Does, A.J., Riedel, WJ. (2003): Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry* 8:951–973.
7. Bradstreet, C. M. P., Tannahil, A.J. and Edwards, J.M.B. (1972): Detection of *Bordetella pertussis* antibodies in human sera by complement-fixation and immunofluorescence. *J. Hygiene* 70:75-83.
8. Bruce, L.C., Peebles, A.M.S. (1903): Clinical and experimental observations on catatonia by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining.” *Psychological Medicine* 22: 45-53.
9. Brunoni, AR., Lopes M., Fregni F. (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 28:1-12.
10. Bühl, A. und Zöfel, P.: SPSS Version 8 – Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 39-50.
11. Carruthers, V.B., Blackman, M.J. (2005): A new release on life: emerging concepts in proteolysis and parasite invasion. *Mol Microbiol.* 55:1617–1630.
12. Comer, R. (2001): *Klinische Psychologie*. Heidelberg: Spektrum
13. Conejero-Goldberg, C., Torrey, E.F., Yolken, RH. (2003): Herpesviruses and *Toxoplasma gondii* in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophr Res.* 60::65–69.
14. Costa e Silva JA. (2006) Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism.* ;55(10 Suppl 2) :S40 -4.

15. Daubener, W., Hadding, U. (1997): Cellular immune reactions directed against *Toxoplasma gondii* with special emphasis on the central nervous system. *Med Microbiol Immunol (Berl)* (1997) 185:195–206.
16. Daubener, W., Spors, B., Hucke, C., et al. (2001): Restriction of *Toxoplasma gondii* growth in human brain microvascular endothelial cells by activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Infect Immun.* 69:6527–6531.
17. Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko G, Davidson, M. (1991): Dopamin in Schizophrenia a review and reconceptualization. *Am J Psychiatr* 148:1474-1480.
18. Desnyder, R. (1996): “Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma effects of clozapine in schizophrenia.” *Schizophrenia Research* **26**: 221-5.
19. Faust, V. (1995): *Medikament und Psyche: Neuroleptika- Antidepressiva- Beruhigungsmittel- Lithiumsalze*. Wissenschaftlicher Verlag
20. Faust, V. (1997): *Manie. Eine allgemeinverständliche Einführung in Diagnose, Therapie und Prophylaxe der krankhaften Hochstimmung*. Enke-Verlage, Stuttgart
21. Filisetti, D., Candolfi, E. (2004): Immune response to *Toxoplasma gondii*. *Ann Ist Super Sanita* 40:71–80.
22. Fischer, H.G., Nitzgen, B., Reichmann, G., Gross, U., Hadding, U. (1997): Host cells of *Toxoplasma gondii* encystation in infected primary culture from mouse brain. *Parasitol Res.* 83:637–641.
23. Flegr, J., Havlicek, J. (1999): Changes in the personality profile of young women with latent toxoplasmosis. *Folia Parasitol (Praha)* 46:22–28.
24. Flegr, J., Havlicek, J., Frith, C.D. (1992): *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum.
25. Frommberger, U.H., Bauer, J., Haselbauer, P., Fräulin, A., Riemann, D., Berger, M. (1997): Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 247:228-233.
26. Fujigaki, S., Saito, K., Takemura, M., et al. (2002): L-tryptophan-L-kynurenine pathway metabolism accelerated by *Toxoplasma gondii* infection is abolished in gamma interferon-gene-deficient mice: cross-regulation between inducible nitric oxide synthase and indoleamine-2,3-dioxygenase. *Infect Immun.* 70:779–786.
27. Fujigaki, S., Takemura, M., Hamakawa, H., Seishima, M., Saito, K. (2003): The mechanism of interferon-gamma induced anti *Toxoplasma gondii* by 2,3-dioxygenase

- and/or inducible nitric oxide synthase vary among tissues. *Adv Exp Med Biol.* 527:97–103.
28. Ganguli, R., Brar, J.S., Solomon, W., Chengappa, K.N., Rabin, B.S. (1992): Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiatry Res.* 44:113-120.
 29. Ganguli, R., Rabin, B.S. (1989): Increased serum interleukin 2 receptor concentration in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 46:292.
 30. Ganguli, R., Yang, Z., Shurin, G., Chengappa, K.N., Brar, J.S., Gubbi, A.V., Rabin, B.S. (1994): Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res.* 51:1-10.
 31. Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U. (2001): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag
 32. Halonen, S.K., Lyman, W.D., Chiu, F.C. (1996): Growth and development of *Toxoplasma gondii* in human neurons and astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1150–1156.
 33. Hanson, D.R., Gottesman, I.I. (2005): Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 6:7.
 34. Hiller, W., Zaudig, M., Mombour, W. (1995): *Internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10 und DSM-IV* Bern, Switzerland: Verlag Hans Huber.
 35. Himmerich, H., Koethe, D., Schuld, A., Yassouridis, A., Pollmacher, T. (2005): Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)* 179:447–451.
 36. Hinze-Selch, D., Pollmacher, T. (2001): In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: results, confounding factors, and implications for further research. *Brain Behav Immun.* 15:282–318.
 37. Hoff, E.F., Carruthers, V.B. (2002): Is *Toxoplasma* egress the first step in invasion? *Trends Parasitol* 18:251–255.
 38. Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H., Hrsg. (2000): ICD-10, Internationale Klassifikation psychischer Störungen
 39. Ichikawa, J., Meltzer, H. Y. (1999): Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (S4):90-98.

40. Jones-Brando, L., Torrey, E.F., Yolken, R. (2003): Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res.* 62:237–244.
41. Karlsson, H., Bachmann, S., Schröder, J., McArthur, J., Fuller Torrey, E., Yolken, R. H. (2001): Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *PNAS* 98(8):4634-4639.
42. Kim, Y.K., Myint, A.M., Lee, B.H., et al. (2004): Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1129–1134.
43. Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Koethe, D., Pollmacher, T. (2002): Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 35:220–225.
44. Lambert, M., Naber, D. (2004): Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *CNS Drugs* ; 18: 5-17
45. Lenz, G. (1987): Schizoaffektive Psychosen, Facultas-Verlag, Wien
46. Leweke, F.M., Gerth, C.W., Koethe, D., et al. (2004): Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 254:4–8.
47. Leyton, M., Ghadirian, A.M., Young, S.N., et al. (2000): Depressive relapse following acute tryptophan depletion in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 14:284–287.
48. Lillehoj, E.P., Ford, G.M., Bachmann, S., Schröder, J., Torrey, E.F. und Yolken, R.H. (2000): Serum antibodies reactive with non-human primate retroviruses identified in acute onset schizophrenia. *J NeuroVirology* (6):492-497.
49. Luder, C.G., Giraldo-Velasquez, M., Sendtner, M., Gross, U. (1999): *Toxoplasma gondii* in primary rat CNS cells: differential contribution of neurons, astrocytes, and microglial cells for the intracerebral development and stage differentiation. *Exp Parasitol* 93:23–32.
50. Maes, M., Bosmans, E., Kenis, G., DeJong, R., Smith, R.S., Meltzer, H.Y., (1997): “In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 26: 221-5.
51. Maes, M., Bosmans, E., Ranjan, R., Vandoolaeghe, E., Meltzer, H.Y., De Ley, M., Berghmans, R., Stans, G., & Desnyder, R. (1996): “Lower plasma CC16, a natural

- anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs." *Schizophrenia Research* **21**: 39-50.
52. Maes, M., Bosmans, E., Vandervorst, C., et al (1991): "Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production." *Acta Psychiatrica Scandinavia* **84**: 379-86.
53. Maes, M., Lambrechts, J., Bosmans, E., Jacobs, J., Suy, E., Vandervorst, C., de Jonckheere, C., Minner, B., & Raus, J. (1992): "Evidence for systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining." *Psychological Medicine* **22**: 45-53.
54. Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E. (1994): "Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine." *Acta Psychiatrica Scandinavia* **89**: 346-351.
55. Maes, M., Scharpe, S., Meltzer, H.Y., et al (1993): "Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins and HPA axis function in severe depression." *Psychiatry Research* **49**: 11-27.
56. Maes, M., Smith, R., Scharpe, S. (1995): "The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression." *Psychoneuroendocrinology* **20**: 111-6.
57. Marneros, A. (1995): Schizoaffektive Erkrankungen. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York
58. Marneros, A. (Hrsg.) (1981): Schizoaffektive Psychosen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
59. Masserini, C., Vita, A., Basile, R., Morselli, R., Boato, P., Peruzzi, C., Pugnetti, L., Ferrante, P., Cazzullo, C.L. (1990): Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. Relationship with clinical, neuromorphological and treatment variables. *Schizophrenia Res* **3**:269-273.
60. Max von Pettenkofer-Institut, LMU München (2004): Toxoplasma gondii
61. Miller, C.L., Llenos, I.C., Dulay, J.R., Barillo, M.M., Yolken, R.H., Weis, S. (2004): Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol Dis.* **15**:618–629.
62. Molzberger, S. (2002): Untersuchungen zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie der Toxoplasmose unter besonderer Berücksichtigung der Augenbeteiligung. „Med. Diss.“, München

63. Montoya, J.G. (2002): Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 185:(Suppl 1):S73–S82.
64. Moreno, F.A., Heninger, G.R., McGahuey, C.A., Delgado, P.L. (2000): Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry* 48:327–329.
65. Mortensen, P.B., Norgaard-Pedersen, B., Waltoft, B.L., et al. (2007): *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry* 61:688-693.
66. Naudin, J., Capo, C., Giusano, B., Mege, J. L., & Azorin, J. M. (1997): “A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 26: 227-233.
67. Naudin, J., Mège, J. L., Azorin, J. M., Dassa, D. (1996): “Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 20: 269-273.
68. Nemeroff CB. (2002) Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull.*;36 Suppl 2:6-23.
69. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL.(2007) Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry.* 48(1):14-9.
70. Nimgaonkar, V.L., Yang, Z.W., Zhang, X.R., Brar, J.S., Chakravarti, A., Ganguli, R. M.D. (1995): Association study of schizophrenia and the IL-2 receptor β chain gene. *Am J Med Gen* 60:548-453.
71. NIMH. *Clinical Global Impression* (1976): Rockville, Md: Rev Ed Rockville.
72. Oberdorfer, C., Adams, O., MacKenzie, C.R., De Groot, C.J., Daubener, W. (2003): Role of IDO activation in anti-microbial defense in human native astrocytes. *Adv Exp Med Biol.* 527:15–26.
73. Olney, J. W. and Farber, N. B. (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:998-1007.
74. O'Reilly, R.L., and Singh, S.M. (1996): Retroviruses and schizophrenia revisited. *Am. J. Genet.* 67: 19-24
75. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008 Sep;31(9):464-8. Epub 2008 Jul 31.
76. Pollmacher, T., Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., Hinze-Selch, D. (2000): Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res.* 34:369–382.

77. Reinbold, H. (1998): Psychogenium, Taschenbuch mit Themen aus der Psychiatrie. Biochemie der Psychopharmaka. Differenzierter Umgang mit Neuroleptika. PsychoGen Verlag Dortmund.
78. Rothermundt, M., Arolt, V., Bayer, T.A. (2001): Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 15:319–339.
79. Rozenfeld, C., Martinez, R., Seabra, S., Sant’Anna, C., Gonçalves, J.G.R., Bozza, M., Moura-Neto, V. and De Souza, W. (2005): Toxoplasma gondii Prevents Neuron Degeneration by Interferon- γ -Activated Microglia in a Mechanism Involving Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase and Transforming Growth Factor- β 1 Production by Infected Microglia, *Am J Pathology* 167:1021-1031.
80. Sachs, L. (2001): Angewandte Statistik, Springer
81. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. (1965) *Am J Psychiatry*; 122(5):509-22.
82. Schmidt & Schaible. (2001): Neuro- und Sinnesphysiologie 4. Auflage, Springer Verlag
83. Schwarz, M.J., Chiang, S., Muller, N., Ackenheil, M. (2001): T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 15:340–370.
84. Smith, M.S., Mitchell, J., Corey, L., et al. (1991): Chronic fatigue in adolescents. *Pediatrics* 88:195–202.
85. Sperner-Unterweger, B., Whitworth, A., Kemmler, G., et al. (1999): T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 38:61–70.
86. Tanis KQ, Duman RS.(2007) Intracellular signaling pathways pave roads to recovery for mood disorders. *Ann Med.*; 39(7):531-44. Review.
87. Tenter, A.M., Heckerroth, A.R., Weiss, L.M. (2000): Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J Parasitol* 30:1217–1258.
88. Thomas, H.V., Thomas, D.R., Salmon, R.L., Lewis, G., Smith, A.P. (2004): Toxoplasma and coxiella infection and psychiatric morbidity: a retrospective cohort analysis. *BMC Psychiatry* 4:32.
89. Torrey, E.F., Lun, Z.R., Yolken, R.H. (2007): Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 33:729-736.
90. Torrey, E.F., Yolken, R.H. (2001): The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun.* 15:401–410.

91. Torrey, E.F., Yolken, R.H. (2003): *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* 9:1375–1380.
92. Weiß, (2001): Statistik
93. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, Clare AW. (1998) Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry.* 173:475-81.
94. WHO. ed. (1993): Tenth revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): mental and behavioural disorders. *Diagnostic criteria for research.*
95. Widner, B., Laich, A., Sperner-Unterweger, B., Ledochowski, M., Fuchs, D. (2002): Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—what is the link? *Brain Behav Immun.* 16:590–595.
96. Yolken, R.H., Bachmann, S., Ruslanova, I., et al. (2001): Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis.* 32:842–844.
97. Zhang, S., Wei, M., Zhao, H., Shi, G. (2000): Establishment of immunoglobulin M (IgM) -immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for diagnosis of toxoplasmosis. *Ann Biol Clin* 58:721-728.
98. Zorrilla, E. P., Cannon, T.D., Kessler, J., Gur, R.E. (1998): “Leukocyte differentials predict shortterm clinical outcome following antipsychotic treatment in schizophrenia.” *Biological Psychiatry* 43: 887-896.
99. Ambroise-Thomas P., Garin J.P., Rigaud A., Amélioration de la technique d’immuno-fluorescence par l’emploi de contre-colorants, *Presse Méd*, 1966, n°74, p. 2215-2216
100. Garin J.P., Ambroise-Thomas P., Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par la méthode des anticorps fluorescents, *Presse Méd*, 1963, n°71, p. 2485-2488
101. Garin J.P., Ambroise-Thomas P., Cornet A, et al: Intérêts de la fluorescence et de l’immuno-fluorescence dans le diagnostic parasitologique et sérologique de la toxoplasmose. *Rev. Inst. Pasteur Lyon*, 1967-68, n°1, p. 179-205
102. Couzineau P. and Baufine-Ducrocq H., Study of the possibilities of utilization of TG 180 sarcoma of the mouse. Application to toxoplasmosis. *Ann. Parasitol. Hum. Comp*, 1969, 44, p. 217-224

ANHANG

Liebe Patientin, lieber Patient,

In unserer Klinik wird eine Untersuchung zum Zusammenhang zwischen einer Infektionskrankheit, der Toxoplasmose, und psychischen Erkrankungen durchgeführt. Dazu brauchen wir einige Informationen von Ihnen. Bitte beantworten Sie folgende Fragen möglichst genau.

1.) Wann in Ihrem Leben hatten Sie engeren Kontakt mit Katzen ?

- a) In Ihrer Kindheit
- b) Im Jugendalter
- c) Im Erwachsenenalter
- d) Gar nicht

2.) Essen Sie heute oder haben Sie früher gerne rohes Fleisch gegessen (z.B. Mett)?

- a) Ja
- b) Nein

Vielen Dank für Ihre Mithilfe

**Falls Sie Fragen haben wenden Sie sich bitte an:
S. Wilms; S.Kell : Tel.: 597-2709**

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. D. Hinze-Selch für die Überlassung des Themas, sowie Frau Dr. Sibylle Wilms und Frau Privatdozentin Dr. D. Hinze-Selch für die engagierte Betreuung und die stetige Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Frau Susanne Kell aus dem Labor der Psychiatrie des UK-SH Campus Kiel danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der Arbeit mit der Datenbank der Tox-Ki-Studie.

Für die Unterstützung bei der Auswertung der Tabellen und der Statistik danke ich Frau Elfriede Fritzer.

Und für die stetige tatkräftige Unterstützung bei Problemen jeglicher Art danke ich insbesondere Ibrahim Alkatout und Sönke Hansen und natürlich meinem Bruder Till.

CV LENA EGGERT

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtstag:	24.09.1977
Geburtsort:	Wolfenbüttel
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch
Eltern:	Bernd Eggert, Lehrer und Susanne Eggert, Lehrerin
Konfession:	evangelisch

SCHULBILDUNG

1984 - 1988	Grundschule Adelby, Flensburg
1988 - 1997	Kurt-Tucholsky-Schule, Flensburg

HOCHSCHULSTUDIUM

1999 - 2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen
2001 - 2005	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2003	Beginn der Dissertation
12.12.2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

FAMULATUREN

2001	Allgemeinmedizin, Haymo Jepsen, Flensburg
2002	Chirurgie, St. Franziskus-Hospital, Flensburg
2002	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Berchtesgaden
2003	Urologie, Universitätsklinikum Kiel
2003	Gynäkologie und Geburtshilfe, Centre Hospitalier Universitaire, Guadeloupe

PRAKTISCHES JAHR

- | | |
|-------------|--|
| 2004 - 2005 | 1. Innere Medizin am Tauranga-Hospital, Neuseeland |
| | 2. Chirurgie am Hôpital St. Roche, Nizza und
im Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster |
| | 3. Anästhesie im Martin-Luther-Krankenhaus, Schleswig |

TÄTIGKEIT ALS ASSISTENZÄRZTIN

- | | |
|-------------|---|
| 01/06-07/07 | Assistenzärztin in der Geriatrie,
St. Franziskus Hospital, Flensburg |
| 07/07-08/08 | Assistenzärztin der Viszeral- und Thoraxchirurgie,
St. Franziskus Hospital, Flensburg |
| 09/08-03/09 | Einsatz mit Ärzte ohne Grenzen,
Zentralafrikanische Republik, Innere Medizin/Tropenmedizin |
| seit 04/09 | Assistenzärztin der Viszeral- und Thoraxchirurgie,
St. Franziskus Hospital, Flensburg |

FORTBILDUNGEN

- | | |
|-----------|---|
| Seit 2001 | Akupunktur: Ausbildung zum Diplom A bei der
Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur |
| 2006 | Strahlenschutzkurs, Kiel |
| 2007 | Grundkurs der Sonografie, Hamburg
Fachkunde Rettungsmedizin, Sylt |
| 2008 | Tropenmedizinischer Kurs, Heidelberg |

FREMDSPRACHEN

Englisch und Französisch (in Wort und Schrift)

PRAKTISCHE AUSLANDSERFAHRUNGEN

- | | |
|-----------|--|
| 1997-1998 | Praktikum bei der North Massai Mobil Unit, Tansania
mit dem Nordelbischen Missionszentrum |
| 1998 | Südamerika-Aufenthalt |

Flensburg am 08.06.2009