

# Immunologische Aspekte von Psychosen

**Die lateinamerikanische Zikavirusepidemie im Jahre 2015/15 zeigte mit drastischen Bildern, welche desaströsen Auswirkungen Infektionen während der Embryonalzeit auf das Zentralnervensystem haben können. Dieser Artikel gibt einen Überblick über immunologische Befunde, die mit der Entstehung von Psychosen assoziiert sind, und deren immunologische Therapieformen.**



Jochen Kindler

von Jochen Kindler

## Einleitung

Julius Wagner-Jauregg erhielt 1927 den Nobelpreis für Medizin für die erfolgreiche Behandlung der Spätform der Syphilis und für die Entdeckung der therapeutischen Bedeutung der Malariaimpfung (1). Er ist damit als erster von bisher lediglich zwei Psychiatern mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden. Vor dem Aufkommen der Antibiotika wurde die Neurosyphilis oder progressive Paralyse durch eine absichtlich herbeigeführte Infektion mit Malaria plasmodien behandelt – in der Regel durch eine Impfung. Die dadurch ausgelösten Fieberschübe führten bei bis zu 80 Prozent der Patienten zu einer Remission der Neurosyphilis. Heute geht man davon aus, dass der Wirkmechanismus nicht nur in der Erhöhung der Körpertemperatur, sondern vor allem in der massiven Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin und dem Tumor-Nekrose-Faktor lag.

Die Idee, dass psychische Erkrankungen infektiöse Auslöser haben könnten, bestand bereits im 19. Jahrhundert. Jean Esquirol (1838) beispielsweise schrieb: «Viele Autoren sind überzeugt, dass ‹Mentale Entfremdung› in Epidemien auftritt. Es gilt als sicher, dass sich in manchen Jahren, unabhängig von moralischen Ursachen, Geisteskrankheiten plötzlich auf eine grosse Zahl von Individuen ausbreiten.» (2)

Betreffend Psychosen wurde Eugen Bleuler (1911) schliesslich spezifischer und schlug vor, dass die Verbindung von Schizophrenien mit infektiösen Prozessen genauer untersucht werden sollte (3). Emil Kraepelin (1899) nahm an, dass Infektionen während der Entwicklung einen kausalen Zusammenhang mit Schizophrenie haben könnten (4).

Hinweise, dass Schizophrenie durch Infektionen hervorgerufen werden könnte, gehören zu den ersten wissenschaftlichen Befunden des Faches Psychiatrie überhaupt. So hatten Geburtskohortenstudien in den 70er-Jahren

gezeigt, dass schizophrene Patienten häufiger in den Winter- und Frühlingsmonaten geboren wurden (5), weshalb die Hypothese entstand, dass virale Infektionen im letzten Trimenon ursächlich mit der Entstehung der Schizophrenie zusammenhängen könnten (6). In den folgenden Jahrzehnten wurde die immunologische Forschung zu psychiatrischen Erkrankungen aber wieder nahezu vollständig verlassen.

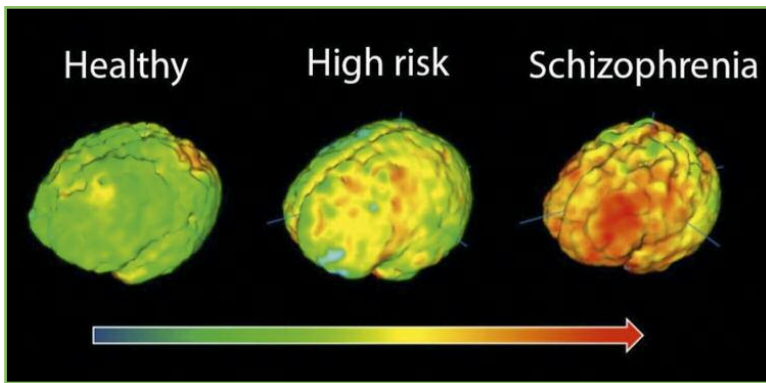
## Genetik der Psychosen und Immunologie

Erst jüngere genetische Untersuchungen befeuerten die Suche wieder aufs Neue: In einer Assoziationsstudie (GWAS) des Psychiatric Genomic Consortium mit rund 37 000 Patienten und rund 113 000 Kontrollen wurden genomweit signifikante mit zum Teil überraschenden Befunden erbracht (7): Insgesamt wurden 108 Genloci identifiziert, die mit Schizophrenie assoziiert waren. Zum einen bestätigten die gefundenen Genloci bereits bekannte oder vermutete Gene, die vor allem in den Glutamat- und den Dopaminstoffwechsel involviert sind. Zum anderen zeigten zirka ein Drittel der Genloci – eher unerwartet – eine Assoziation mit dem Immunsystem, allen voran die signifikanteste Assoziation auf dem Chromosom 6, wo verschiedene Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) lokalisiert sind.

## Immunologische Befunde bei chronischen Psychosen

Mittlerweile deutet eine Vielzahl von klinischen und präklinischen Studien auf einen Zusammenhang zwischen Immunaktivierung und der Entstehung der Schizophrenie hin:

- So ist erhöhtes mütterliches CRP während der Schwangerschaft (8) assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie des Kindes (OR 1,3).
- Eine Untersuchung von Khandakar und Mitarbeitern (2014) (9) zeigte, dass erhöhte Interleukin-6-Spiegel bei Kindern im Alter von 9 Jahren mit einem Risiko,



**Abbildung 1: Aktivierung der Mikroglia (Makrophagen des Zentralnervensystems) bei Gesunden, bei Patienten mit klinischem Psychoserisiko und bei Patienten mit Schizophrenie (rötliche Areale).**  
 With permission, image credit «Oliver Howes and Peter Bloomfield, MRC London Institute of Medical Sciences, UK» (13).

**Kasten:**

**Immunologische Befunde im Psychosenspektrum**

	Psychose- risiko	Erst- episode	Akute Erkrankung	Chronische Schizophrenie
Prävalenz ↑ von klinischen Infektionen	✓	✓	✓	✓
Autoantikörper ↑	-	✓	✓	✓
Zytokin ↑ peripher	✓	✓	✓	✓
Zytokin ↑ CSF	✓	✓	-	✓
CRP ↑	-	✓	-	✓
Lymphozyten peripher ↑	-	✓	-	✓
Lymphozyten CSF ↑	-	-	✓	✓

CRP: C-reaktives Protein, CSF: koloniestimulierender Faktor

später psychotische Symptome zu entwickeln, verbunden war.

- Eine Reihe von spezifischen Infektionen ist während der Schwangerschaft (z.B. Toxoplasma gondii, Rubella-Virus, Influenza, HSV) mit einem signifikant erhöhten Risiko für spätere Psychosen assoziiert (10).
- Eine Longitudinalstudie, bei der die kortikale Dicke von Patienten in Psychoserisikostadien im Abstand von 2 Jahren gemessen wurde, zeigte, dass jene Patienten, die später zur vollen Psychose konvertierten, eine stärkere Korrelation zwischen proinflammatorischen Zytokinen und einer Reduktion kortikaler Dicke im Präfrontalhirn im Vergleich zu Non-Konvertierten aufwiesen (11).
- Den wohl unmittelbarsten Hinweis auf ein Entzündungsgeschehen im Gehirn lieferte eine PET-Studie, die eine direkte Aktivierung der Mikroglia, also der zerebralen Immunzellen selbst, zeigte, graduell vom Risikostadium hin zur vollen Psychose ansteigend (Abbildung 1) (12).
- Schliesslich werden bei Patienten mit chronischer Schizophrenie eine ganze Reihe von immunologischen Veränderungen gefunden wie z.B. erhöhte proinflammatorische Zytokine (IL-1b, IL-6, IL-12, TNF-α u. a.), erhöhtes CRP und eine Zunahme der CD4-Lymphozyten in Plasma, Liquor und Gehirn-

gewebe (11, 13) (Kasten). Auch Autoimmunerkrankungen treten häufiger bei Patienten mit Schizophrenien (z.B. Zöliakie, Sjögren-Syndrom, Thyreotoxikose, u.a.) auf.

**Autoantikörper-vermittelte Enzephalitiden**

Joseph Dalmau beschrieb erstmals 2007 (14) eine autoimmun verursachte limbische Enzephalitis, die mit ausgeprägten psychotischen Symptomen wie Wahn und Halluzinationen, motorischen Symptomen (Katatonie) und neurologischen (z.B. epileptische Anfälle) sowie vegetativen Symptomen einhergeht und zu ausgeprägten kognitiven Defiziten führen kann. Ursache dafür sind NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Autoantikörper gegen den Glutamatrezeptor in den neuronalen Synapsen. Bei jungen Frauen ist oft ein Teratom auffindbar. Die Diagnostik wird über eine Liquoranalyse und das Auffinden entsprechender NMDA-Autoantikörper gestellt. Die Therapie besteht in einer Immunsuppression mittels Glukokortikoiden oder einer Plasmapherese.

In zirka 10 Prozent der Erstpsychosen werden Antikörper gegen zerebrale Strukturen gefunden (z.B. NMDA, D2, VGPC-Antikörper) (15), wobei eine besonders vulnerable Gruppe die Post-partum-Psychosen zu sein scheinen (16). Aber auch bei 15 Prozent der pädiatrischen (< 17 J.) Psychosen finden sich Antikörper (19% D2-Antikörper) (17). Heute geht man davon aus, dass milde Verläufe dieser Erkrankung vorwiegend psychiatrische Symptome aufweisen und ohne neurologische Komplikationen einhergehen können.

**Hypothese der MIA**

Auf Basis von epidemiologischen Untersuchungen und Tierversuchen wurde schliesslich die Hypothese der mütterlichen Immunaktivierung (MIA) als Risikofaktor für neuropsychiatrische Erkrankungen formuliert (18). Die MIA-Hypothese geht davon aus, dass eine pränatale immunologische Aktivierung bei gleichzeitig vorhandener genetischer Prädisposition zu einer Veränderung des Immunstatus des Fetus und seiner neuronalen Entwicklung führt. Die Auswirkung mütterlicher Infektionen auf die Zellmigration im sich entwickelnden Embryo und Fetus und daraus resultierende mögliche strukturelle Defizite der zellulären zerebralen Architektur gaben der Hypothese einen pathogenetischen Erklärungswert. Die MIA erhöht das Risiko für eine Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen, allen voran Autismus und Schizophrenie. Es wird angenommen, dass ein «second hit» durch Stress oder Drogengebrauch schliesslich zum Ausbruch der Erkrankung führen kann.

**Immunologische Mechanismen bei Psychosen**

Obwohl viele Studien auf einen Zusammenhang von Inflammation und Psychosen hinwiesen, war lange Zeit unklar, welcher pathophysiologische Mechanismus der Entzündung zu Veränderungen in der Metabolik, der zerebralen Signalübertragung und Hirnstruktur führt, sodass schliesslich die Erkrankung Psychose ausgelöst werden kann.

Das Kynureninsystem liefert eine mögliche Erklärung dafür: Kynurenine sind Abbauprodukte der Aminosäure Tryptophan, die als Vorläuferin von Serotonin bekannt ist, wobei die Endprodukte am Glutamatrezeptor akti-

vierend (Quinolinsäure) oder blockierend (Kynureninsäure) wirken. Die Glutamat hypothese der Schizophrenie geht davon aus, dass ein glutamaterges Defizit (NMDA-Rezeptor) zu einer gesteigerten dopaminergen Ausschüttung im mesolimbischen System und in der Folge zu Positivsymptomen führt, aber auch die kognitiven Defizite der Psychosen erklärt. Induziert wird der Abbau von Tryptophan zu Kynureninen über proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1-beta, Interferon gamma oder Interleukin 6. Wir fanden in einer Multizenterstudie, dass die Kynureninsäure im Post-mortem-Hirngewebe von schizophrenen Patienten erhöht war, wenn diese Patienten auch erhöhte Entzündungszeichen aufwiesen (19). Im Plasma von lebenden Patienten mit Schizophrenie und erhöhten proinflammatorischen Zytokinen fand sich eine erhöhte Kynurenin-/Tryptophanrate, was auf eine Aktivierung des Kynurenin-systems hinweist. Je höher diese Rate ausfiel, desto stärkere kognitive Defizite und umso grössere Volumenver-minderungen der präfrontalen grauen Hirnsubstanz wiesen diese Patienten auf.

Zusammenfassend deuten unsere Befunde darauf hin, dass proinflammatorische Zytokine das Kynurenin-system von Patienten mit Schizophrenien anstacheln, was zu erhöhter Kynureninsäure im Gehirn der Patienten und zu Glutamatrezeptorantagonismus und wohl sekundär zu einer Abnahme grauer Hirnsubstanz und zu kognitiven Defiziten führt.

**Therapie der Psychosen mit Immunmodulatoren**

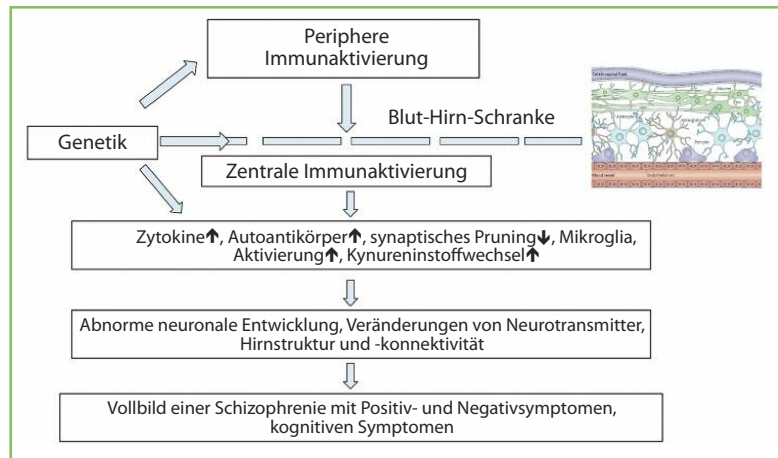
Nun stellt sich die Frage, ob Medikamente mit immunsuppressiver bzw. -modulatorischer Wirkung in der Behandlung von Patienten mit Psychosen wirksam sein können. Eine ganze Reihe von Antipsychotika beeinflussen neben der dopaminergen Signalübertragung auch das Immunsystem von Patienten mit Schizophrenien und reduzieren Zytokine. Die hohe Effektivität von Clozapin wurde von unterschiedlichen Autoren mit dessen gleichzeitiger Auswirkung auf das Immunsystem in Verbindung gebracht (20).

Eine Metaanalyse von 2019 (21) untersuchte die Wirksamkeit von unterschiedlichen Substanzen mit immunmodulatorischer Wirkung auf Positiv- und Negativsymptome der Schizophrenie sowie Kognitionen. Signifikante Befunde mit einer Effektstärke bis zu 0,75 wurden für Aspirin, Östrogene, dem Antibiotikum Minocyclin und N-Acetylcystein erbracht. Derzeit werden unterschiedliche neue Substanzen mit spezifischerem Wirkmodus wie der Interleukin-1-Blocker Canakinumab in der Behandlung von Schizophrenie untersucht, wobei die Ergebnisse noch ausstehend sind. Jedenfalls verspricht die Verfügbarkeit einer ganzen Reihe von monoklonalen Antikörpern neue therapeutische Optionen im Kampf gegen Psychosen.

**Zusammenfassung**

Immunologische Faktoren scheinen bei zirka einem Drittel der Patienten mit Schizophrenie eine pathogenetische Rolle zu spielen.

Abbildung 2 fasst die Befunde zusammen und generiert eine Hypothese: Eine periphere und/oder zentrale Immunaktivierung trifft auf ein genetisch vulnerables Individuum, wobei auch die Blut-Hirn-Schranke Verän-



**Abbildung 2: Hypothetisches Modell der immunologischen Veränderungen bei Psychosen (Abbildung Jochen Kindler)**

derungen aufweisen kann. Das verursacht früh in der Entwicklung Veränderungen des Immunsystems und des Kynureninstoffwechsels mit in der Folge Auswirkungen auf den Neurotransmitterhaushalt. Letzteres wiederum führt zu funktionellen und später strukturellen Veränderungen und letztlich zum Vollbild der Psychose.

Obwohl antiinflammatorische Therapien der Psychosen derzeit vor allem experimentellen Charakter haben, ist es realistisch, dass in Zukunft jener Subgruppe von Patienten mit Schizophrenie, die gleichzeitig auch erhöhte Entzündungsparameter aufweisen, Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung helfen könnten.

*Korrespondenzadresse:*

PD Dr. med. Jochen Kindler  
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
 und -psychotherapie, Bern  
 Chefarzt und stellvertretender Direktor  
 Klinik Neuhaus  
 Untere Zollgasse 99  
 3063 Ittigen  
 E-Mail:jochen.kindler@upd.ch

**Merkmale:**

- Immunologische Faktoren scheinen bei zirka einem Drittel der Patienten mit Schizophrenie eine pathogenetische Rolle zu spielen.
- Mittlerweile deutet eine Vielzahl von klinischen und präklinischen Studien auf einen Zusammenhang zwischen Immunaktivierung und der Entstehung der Schizophrenie hin.
- Zu den immunologischen Veränderungen gehören z.B. erhöhte proinflammatorische Zytokine, erhöhtes CRP und eine Zunahme von CD4-Lymphozyten.
- Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung könnten helfen, funktionelle und später strukturelle Veränderungen zu verhindern.

## Literatur:

1. Wagner-Jauregg J: Fever Therapy: Its Rationale in Diseases of the Nervous System. *Edinb Med J.* 1936; 43: 1–12.
2. Esquirol JE: *Des maladies mentales.* 1838. Tischer: Paris.
3. Bleuler E: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* 1911 (Neuauflage 2014). Psychosozialverlag Giessen.
4. Kraepelin E: *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 1899. ed 6. Barth: Leipzig.
5. Videbech T, Weeke A, Dupont A: Endogenous psychoses and season of birth. *Acta Psychiatr Scand.* 1974; 50: 202–218.
6. Torrey EF, Peterson MR: Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet.* 1973; 2: 22–24.
7. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al.: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014; 511: 421–427.
8. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Leiviska J, Kellendonk C, McKeague IW, Brown AS: Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry.* 2014; 171: 960–968.
9. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB: Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71: 1121–1128.
10. Miller BJ, Goldsmith DR: Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42: 299–317.
11. Cannon TD, Chung Y, He G et al.: Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry.* 2015; 77: 147–157.
12. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M et al.: Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry.* 2016; 173: 44–52.
13. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T, Cairns M, Weickert CS: Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 206–214.
14. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61: 25–36.
15. Steiner J, Walter M, Glanz W et al.: Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70: 271–278.
16. Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, Marx S, Dalmau J, Kushner SA: Autoimmune Encephalitis in Postpartum Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2015; 172: 901–908.
17. Pathmanandavel K, Starling J, Merheb V, Ramanathan S, Sinmaz N, Dale RC, Brilot F: Antibodies to surface dopamine-2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor in the first episode of acute psychosis in children. *Biol Psychiatry.* 2015; 77: 537–547.
18. Estes ML, McAllister AK: Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016; 353: 772–777.
19. Kindler J, Lim CK, Weickert CS et al.: Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9>
20. Roge R, Moller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J: Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* 2012; 140: 204–213.
21. Cakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC: An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019; 49: 2307–2319.