

INFORMATION IMPORTANTE :

EN 2012, LE **PR K. REICHEL**T A ETE INVITE A PRESENTER CES TRAVAUX INNOVATEURS AU **COMITE NOBEL**, QUI A RECONNU ET VALIDE L'ENSEMBLE DE CES RECHERCHES.

PUBLICATION dans la schizophrénie

STELIOR REMERCIE CHALEUREUSEMENT LE PROFESSEUR K.REICHELT pour sa collaboration et sa participation depuis des années dans le Collège Scientifique STELIOR. Il a permis à des milliers de personnes de profiter d'analyses performantes, de trouver de vraies réponses à leurs problèmes et de métamorphoser l'existence aussi bien des adultes que des enfants atteints de multiples maladies, pathologies physiques et psychiques (www.stelior.com)

Open Journal of Psychiatry, 2012, 2, 12-20

doi:10.4236/ojpsych.2012.21003 Published Online January 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/ojpsych/>)

OJPsych

Traduction : Dr. Bernard Fillettaz

Facteurs génétiques et diététiques en relation avec la schizophrénie

Karl L. Reichelt^{1*}, Michael L. G. Gardner²

¹Department of Pediatric Research, University of Oslo, Oslo University Hospitals, Oslo, Norway

²School of Medical Sciences, University of Bradford, Bradford, UK

Email : karl@ulrik.uio.no

Reçu le 19 octobre 2011 ; révisé le 20 novembre 2011 ; accepté le 30 novembre 2011

RESUME

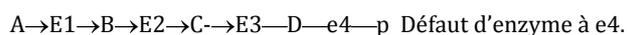
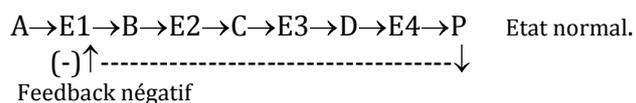
Des évidences biochimiques, immunologiques et épidémiologiques croissantes suggèrent qu'il y a une relation causale entre gluten/gliadine et la schizophrénie comme proposé à l'origine par F.C. Dohan. Par ailleurs les mécanismes physiologiques essentiels existent pour expliquer un mécanisme impliquant des peptides bioactifs de ces protéines, et ceci montre que ce mécanisme est possible et probable dans au moins un sous-groupe substantiel de patients schizophrènes. L'évidence indique une assez forte prédisposition génétique et il faut reconnaître que n'importe quel mécanisme génétique doit impliquer la chimie et la fonction des protéines altérées. L'évidence suggère la probabilité que l'intervention diététique est bénéfique pour certains, mais ceci demande une investigation future. Une conclusion semblable peut être appliquée aux conditions du spectre autistique.

Mots clé : Schizophrenia ; Peptides ; Antibodies ; Food proteins

1.INTRODUCTION

De nombreuses études ont montré la prédisposition génétique pour la schizophrénie [1-3] comme l'ont fait des études sur des enfants de mères schizophrènes, adoptés par d'autres familles [4]. Des conditions génétiques doivent nécessairement impliquer des changements chimiques des protéines, lesquels à leurs tours impliquent des changements de fonctions des protéines. Des changements dans les génomes qui ne créent pas des changements de fonction de protéines sont des développements erronés et n'expliqueront pas la pathogénie de la schizophrénie. Des défauts de l'activité enzymatique sont évidemment des raisons de dysfonctions ; mais des récepteurs, des transporteurs de protéines et des canaux de formations de protéines doivent aussi être considérés comme enzymes spécifiques susceptibles de déficiences. Des diminutions de fonction dans toutes voies métabolites vont en général occasionner une augmentation du niveau des pré-lésions métabolites. **(Figure 1)** Un exemple typique est la phénylcétonurie où la phénylalanine hydrolase dans le foie a une activité insuffisante. Des niveaux sanguins et cellulaires de phénylalanine augmentent de même que le flux le long de la voie secondaire utilisant la phénylalanine. La réduction de l'apport de phénylalanine prévient la déficience cognitive connue, appelée maladie de Fölling.

Il faut noter également que n'importe quelle voie métabolique peut provoquer des changements dans le flux qui apparemment n'ont pas de relations avec les voies en question et en conséquence générer des niveaux anormaux de métabolites dans ces voies. Ceci sera le cas dans une voie altérée par des anomalies génétiques et fonctionnelles, où des coenzymes sont impliqués, lesquels participent à des fonctions dans d'autres voies, p. ex. des biopéridines qui ont un rôle majeur dans de nombreuses voies de neurotransmetteurs. Donc des mesures de métabolites dans une voie peuvent donner des effets trompeurs comme si cette voie était le site d'une lésion. Il est de même important de reconnaître que la régulation de la plupart des voies est mise en œuvre par étapes de contrôle de niveau : donc toutes altérations à d'autres niveaux dans la voie interférant avec l'activité, peut faire de cette étape, une étape de niveau limité non-physiologique, impliquant une sérieuse interruption de la régulation physiologique normale de cette voie.



Ceci est une vue simplifiée d'une inhibition d'une voie métabolique où E désigne des enzymes. A, B, C, D et P sont des intermédiaires métaboliques ou des produits dans la voie. Une enzyme endommagée (moins active ou inactive) à E4 est illustrée par e4. Une production diminuée du produit P supprime la régulation par feedback à E1. C'est pourquoi, le substrat initial A et les intermédiaires métaboliques B, C et D sont augmentés. A son tour le flux métabolique le long d'autres voies disponibles pour ces intermédiaires ira en augmentant. En outre, quelques cofacteurs, spécialement des coenzymes, impliqués dans la voie ou les voies alternatives seront altérés. Ceci aura potentiellement des répercussions dans quelques autres voies (même non apparentées) utilisant ces cofacteurs. Ceci met l'accent sur le danger dans l'interprétation des niveaux anormaux de métabolites particuliers, comme ayant un lien de causalité. La base du traitement de la phénylcétonurie est la réduction des entrées de substrat A, afin de prévenir le développement du syndrome de Fölling. Dans certains cas le produit final P peut aussi être utilisé pour établir à nouveau l'inhibition du feedback et la régulation métabolique normale.

Figure 1. Conséquences des défauts d'enzyme.

Par conséquent, l'identification des voies affectées et les enzymes (ou protéines en rapport) sont cruciales pour l'explication des mécanismes, y compris les bases génétiques de la schizophrénie. De plus, l'identification des facteurs environnementaux qui interagissent avec les prédispositions génétiques qui provoquent la schizophrénie, est essentiel, spécialement si ceci peut mener à la

guérison ou au moins une meilleure gestion de la schizophrénie, même chez des personnes prédisposées génétiquement.

Des évidences antérieures exposées nous recentrent sur des facteurs relevant de la diététique dans l'étiologie de la schizophrénie et par conséquent dans sa gestion clinique. Des évidences visent le gluten, la protéine majeure du blé et ses gliadines peptidiques, comme étant significatifs dans, au moins, un sous-groupe de schizophrènes. Alors que nous discutons ici de schizophrénie, il faudrait noter que des évidences similaires existent pour des mécanismes semblables dans l'étiologie de l'autisme. Il faut souligner que les deux, autisme et schizophrénie certainement impliquent des étiologies multiples et aucun groupe de patients ne doit être considéré comme homogène. Des études doivent chercher pour des sous-groupes (endophénotypes) du moins les patients qui sont en relation avec des étiologies biochimiques différentes et des plans de gestion différents.

Pour établir un rapport avec la schizophrénie les conditions suivantes doivent être satisfaites :

A : Il doit y avoir des changements chimiques qui peuvent être mesurés et définis ;

B : Il doit être démontré avec des probabilités raisonnables que l'élimination de la source causale des composés accumulés est effective ; et

C : La physiopathologie de la maladie devrait être plausiblement expliquée en termes de mécanismes physiologiques connus.

A. Augmentation de composés divers trouvés.

Différentes fractions de sérum de patients schizophrènes sont connues depuis longtemps comme induisant des changements comportementaux chez les animaux [5,6] de même que chez l'homme [7]. Cependant des tentatives de caractériser la nature chimique du facteur responsable a toujours échoué étant donné que ces composés ont toujours été détruits pendant la purification. Ces procédés optiques se produisent avec des peptides de poids moléculaire bas qui se lient aux protéines et autres macromolécules.

Nous croyons que la forte affinité des peptides entre eux et autres macromolécules spécialement des protéines [8,9] est responsable pour de nombreuses pertes de peptides durant des protocoles de purification. Des conditions de pH et des forces ioniques pendant la préparation de la pré-analyse affectent notoirement les liaisons des peptides [9] quoique ceci n'ait pas été investigué systématiquement.

Il a été aussi trouvé que des échantillons d'urines de schizophrènes peuvent aussi altérer le comportement chez le rat [10].

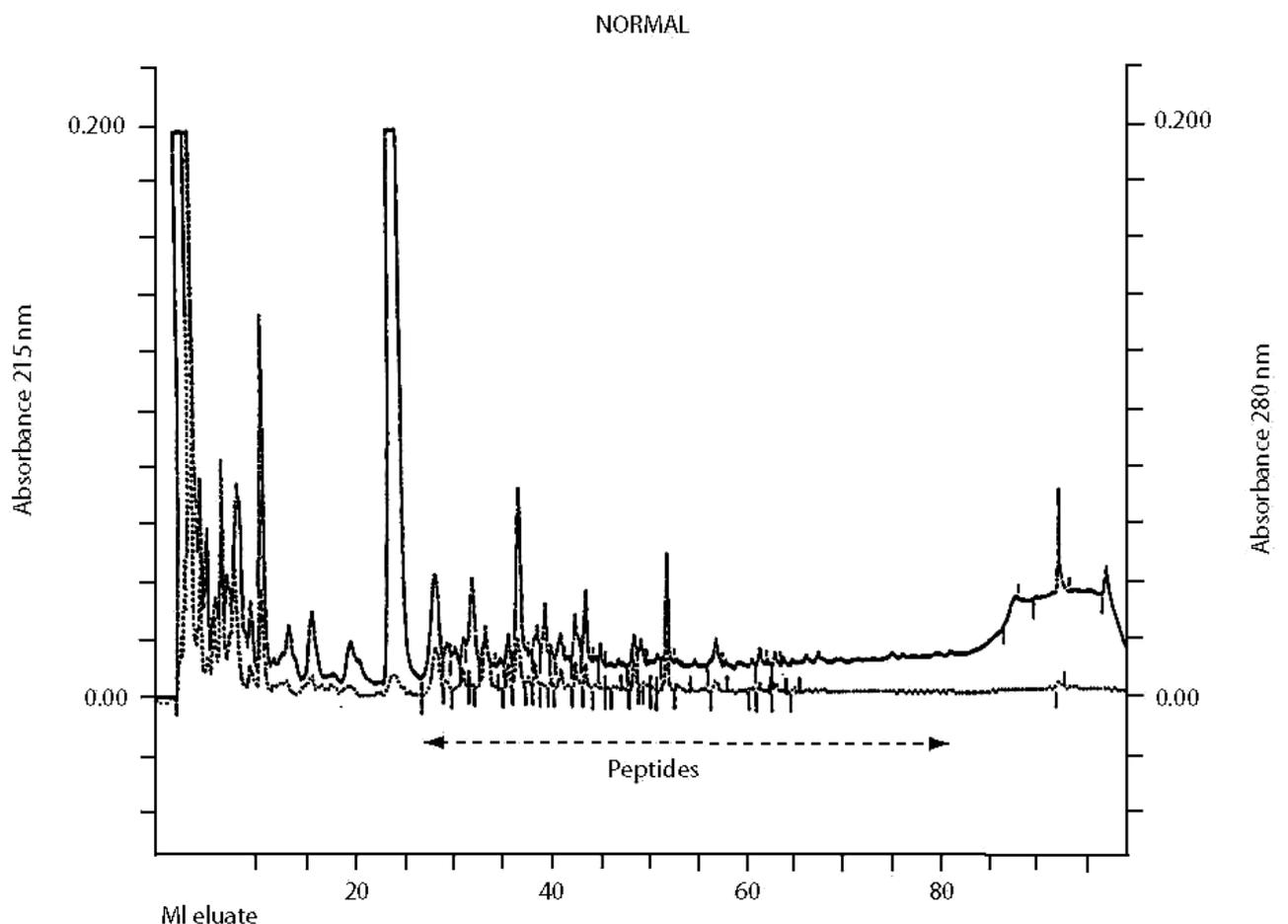
Ces échantillons montraient des niveaux de peptides bioactifs augmentés [11,12] et ces résultats ont été rapidement confirmés par d'autres auteurs [13-16]. En particulier l'activité opioïde étudiée par dosage « Tail Flick » [11] a été trouvée. Ces échantillons inhibaient aussi l'absorption de dopamine au niveau des synaptosomes du striatum et provoquent l'hyperactivité du système de la dopamine démontré par le modèle Ungerstedt *in vivo* [11]. L'hyperactivité initialement induite chez les rats plus tard évolue en stade catatonique [11]. Il a été observé qu'en injectant des peptides dérivés de la gliadine de manière intracrânienne provoquent des changements comportementaux similaires [17]. Des analyses chimiques de peptides urinaires présentent de nombreuses difficultés. Cependant la méthode basée sur la chromatographie en phase réversible (High-performance Liquid Chromatography) HPLC décrite par nous-mêmes [18] prouve comme étant satisfaisante, en séparant les molécules hydrophiles des hydrophobes, (ceci inclus des peptides à chaînes courtes) provenant de l'élution dans la seconde moitié de la chromatographie [18]. D'autres spécifications des molécules éluées peuvent être obtenues par spectroscopie de masse [19]. Ceci a permis l'identification de plusieurs peptides exorphines, incluant la casomorphine. **Figure 2** montre la chromatographie HPLC d'un sujet de contrôle et **2B** d'un schizophrène paranoïaque (F20.0).

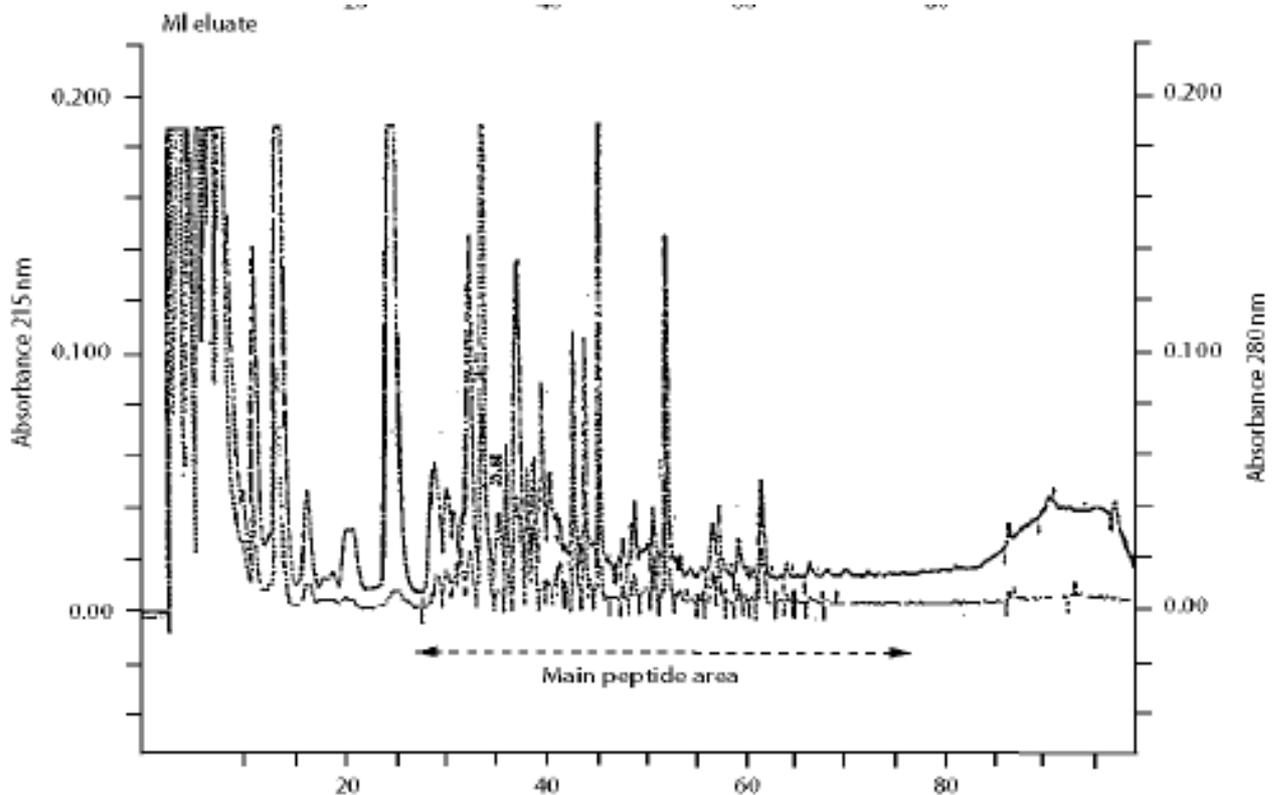
La présence de peptides pharmacologiquement actifs découlant de la digestion chez l'humain des protéines ingérées n'a pas attiré beaucoup d'attention. Cependant Zioudrou *et col.* [20] ont apporté des données importantes indiquant que les peptides de la digestion du gluten pouvaient produire des petits peptides avec une activité opioïde ; et ont appelé ceci « exorphines » par leur activité similaire à la famille des endorphines endogènes. Ces peptides ont été séquencés et il est à noter que le gluten, la protéine majeure du blé, contient de nombreuses séquences dans sa structure primaire [21]. Gardner a résumé l'évidence énoncé par Fukudome et Yoshikawa [22,23] ainsi : Le gluten exorphine a aussi été

séquencé, et c'est impressionnant de constater que l'une de ces séquences A5 (Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr) apparaît 15 fois dans la structure primaire de la gluténine, un composé du gluten. Ce peptide a été rapporté comme étant hautement spécifique pour des récepteurs δ -opiacés. Le plus puissant gluten exorphine, appelé B5 par Fukudome et Yoshikawa, était Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu, qui a la même terminaison aminoacide 3N comme l'enképhaline, et leurs activités contre l'iléum des cobayes sont très similaires. Une autre séquence, Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu, appelé exorphine C, a été également active dans l'iléum des cobayes et dans des dosages de canaux déférents de souris. Il est ainsi évident que le gluten est potentiellement une source très riche de peptides opioïdes.

Gardner [24] après avoir cherché des bases de données de séquence de protéines a rapporté que de nombreuses protéines contiennent des séquences d'acides aminés correspondantes aux peptides bioactifs. Ces observations indiquent que les protéines de l'alimentation peuvent céder des peptides durant la digestion, lesquelles si elles ne sont pas plus digérées, ont le potentiel d'interférer avec la régulation neuronale. Car les peptides opioïdes peuvent également interférer avec les processus immunitaires, la possibilité pour de sérieuses perturbations physiologiques est évidente.

D'autres auteurs, notamment Brantl *et col.* [25] ont rapportés que la digestion enzymatique de la caséine, la protéine principale du lait, pouvait également transmettre une série de peptides opioïdes, qu'ils ont appelés « casomorphines ». Ces exorphines peuvent expliquer l'épidémiologie de la schizophrénie en relation avec la diététique et également avec de nombreux troubles [15]. Une injection intraveineuse de β -casomorphine 1-7 chez le rat induit les mêmes changements comportementaux que ceux vus après injection intracrâniale [26], indiquant le passage de la barrière hématoencéphalique. La β -casomorphine 1-7 également provoque une augmentation de l'antigène FOS (gène immédiat précoce) dans de nombreux noyaux principaux impliqués dans la schizophrénie





Les peptides ont été séparés par HPLC sur une colonne en phase C18 réversible utilisant de l'acide trifluoroacétique (10mM) et un gradient d'acétonitril comme décrit. [18].

Figure 2. Formules d'urines normales et paranormales de schizophrènes.

[27], bloqué par l'antagoniste opiacé naloxone. D'une manière très intéressante Linström *et col.* [28] avaient proposé que le diagnostic de troubles bipolaires post partum pouvait être du à la casomorphine augmentée dans le LCS.

Des niveaux élevés d'anticorps IgA contre le gluten, la gliadine, la caséine et quelques cas de lactoglobuline ont été trouvés dans le sérum de schizophrènes [29] et indiquent un lien potentiel intestin-cerveau. Des anticorps qui peuvent impliquer la gliadine dans la schizophrénie ont également été rapportés [30-34] de même que pour des anticorps contre la caséine [35]. Bien que la plupart ne soient pas des malades coeliaques [31], il y a une fréquence plus importante que prévue de schizophrènes dans la malade coeliaque [36-38] et des patients schizophrènes peuvent présenter quelques anticorps, mais sans avoir la maladie coeliaque.

Soit ces anticorps sont provoqués par des peptides liés à des protéines et agissant comme des épitopes ou comme des facteurs de changements de conformation comme rapportés dans l'autisme [8,39], ou si cela est dû à l'augmentation de la prise directe de macromolécules, ces hypothèses sont encore sans réponse. Les données combinées mettent le doigt sur des protéines alimentaires comme étant des facteurs clés, comme suggérés par Dohan [40], qui de même trouva des augmentations d'anticorps [41], et est discuté plus extensivement ailleurs [42].

2. EFFET DE LA SUPPRESSION D'ALIMENTS PROBABLEMENT CAUSALS DU REGIME ALIMENTAIRE

Dans une série d'études classiques sur la schizophrénie dans des populations diverses Dohan a rapporté sur la relation entre la consommation de blé et l'incidence de la schizophrénie [40], et cela où la schizophrénie était rare, la prise de grains contenant gluten et gliadine était rare. [43] La suppression de gluten de l'alimentation a été trouvée comme raccourcissant le séjour hospitalier dans des cas récidivants [44] et montrait un effet bénéfique comme démontré par Singh et Kay [45]. Une

étude complètement à l'aveugle de la chimie de dix patients semi-chroniques avec et sans diète pendant 16 semaines donnait des améliorations statistiquement significatives [46] et a été confirmé [16]. Toutefois, comme les changements anatomiques mesurables dans le cerveau sont plus rapides dans les premières années après le diagnostic [47], ceci n'a pas été un groupe idéal pour un tel test. Des cas de schizophrénie semi-chronique et chronique ont des évidences claires de diminutions de volumes de plusieurs aires du cerveaux. De plus, cela a pris 28 semaines de diète sans gluten pour retrouver des formules de peptides urinaires normales. [46].

Plusieurs séries négatives de patients chroniques sur un temps très court ont été rapportés [48-51], mais, même ainsi quelques individus dans les groupes semblaient répondre dramatiquement au changement d'alimentation [52-54] ; c'est probablement qu'un sous-groupe d'une magnitude inconnue pouvait concerner un sous-groupe sensible au gluten.

Alors que la démonstration par Vlissides, *et col.* [51] d'amélioration dramatique de 2 patients schizophrènes paranoïdes, qui avaient une histoire de plus de 18 ans de maladie et ont été hospitalisés dans une institution sécurisée après de multiples actes criminels, manque de pouvoir statistique dû au nombre de sujets et à la courte durée de l'essai de la diète sans gluten, les effets ont été si dramatiques que les résultats n'ont pourtant pas pu être écartés. Les 2 patients qui avaient initialement bénéficié d'une diète ont mal régressé à la réintroduction d'aliments contenant du gluten. Néanmoins les difficultés pratiques de conduire de telles études sont redoutables.

Malheureusement nos méthodes d'analyses des peptides urinaires (voir au-dessous) à l'heure de cette étude n'étaient pas assez bien développées pour investiguer des caractéristiques biochimiques dans les groupes de patients. De même nous n'avons pas été capables de mesurer la perméabilité intestinale de ces patients et de suggérer quelques effets.

Cade *et col.* [16] étudièrent un groupe de 120 schizophrènes, certains depuis plusieurs années. 86% d'eux avaient des niveaux élevés d'anticorps IgA contre le gluten. Ils ont rapporté des améliorations significatives dans des évaluations psychiatriques objectives et des réductions majeures dans les pics des régions hydrophobiques des peptides et des peptides-analogues sur les chromatogrammes d'urines après imposition d'une diète sans gluten et sans caséine.

Dans le même rapport, ils ont fourni des évidences de bénéfices similaires de cette diète dans un groupe de 70 enfants autistes, dont certains ont été surveillés pendant 8 ans à propos de leur diète. Il semble probable que certains sous-ensembles de schizophrènes et certains sous-ensembles d'autistes partagent des défauts métaboliques similaires. Les changements dans les profils chromatographiques associés aux changements diététiques ont été dramatiques et représentent clairement une réduction dans plus qu'une ou deux peptides comme ceux des exorphines connues ; ces résultats donnent des confirmations indépendantes de celles rapportées par Reichelt et collègues [11].

3. CECI EXPLIQUERAIT-IL LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ?

Une explication prometteuse des symptômes dans l'autisme en relation avec l'effet opioïde a été publiée [15] et il était à remarquer que des peptides opioïdes de la schizophrénie étaient en liaison avec l'hyperactivité, analgésie et après un temps, des stades analogues de la catatonie chez des rats. [11]. Des opioïdes également inhibaient l'absorption de dopamine dans des synaptosomes du striatum et créaient *in vivo* des activités hyper-dopaminergiques utilisant le modèle Ungerstedt [11], l'excès d'activité dopaminergique est mis en relation avec des psychoses. Des peptides qui se dissocient de protéines liées, non covalentes pourraient facilement expliquer les nombreux facteurs sériques trouvés [42]. L'augmentation des peptides dans l'urine est habituellement due à un état dépressif [55,56] mais des défauts de réabsorption dans les tubuli rénaux peuvent également causer une peptidurie.

L'augmentation de l'incidence de la schizophrénie chez les immigrants provenant de pays à basse consommation de gluten vers l'Europe a été rapportée [57] et pourrait aussi être expliquée par l'augmentation de l'ingestion de cette alimentation. Les manifestations plus précoces de schizophrénie chez les garçons que chez les filles pourraient être liées par la plus grande prise de pain et de lait par les garçons comme adolescent [42]. Etant donné que les peptides et les protéines comme les anticorps contre la gliadine sont apparemment dommageables pour les cerveaux [58], et des opioïdes ont des effets sur la morphologie et le développement du tissu nerveux [59,60], ceci s'avère bien-fondé pour

expliquer la physiopathologie de la maladie. Des anticorps contre la gliadine sont rapportés comme induisant l'apoptose dans les cellules cérébelleuses de Purkinje [58].

4. CECI EST-IL POSSIBLE OU PROBABLE ?

Pour être possible il faut qu'il y ait des mécanismes physiologiques qui peuvent expliquer comment une relation intestin-cerveau peut être possible et probable. Des peptides avec affinité pour les récepteurs opioïdes ont pour origine l'intestin grêle de l'homme durant la digestion des protéines [61,62]. Initialement, Dohan, Reichelt et d'autres ne pouvaient pas voir comment des peptides d'origines alimentaires pouvaient entrer dans la circulation sous une forme bioactive intacte, pour soutenir leur hypothèse de l'implication de l'alimentation, le dogme de la digestion et absorption des protéines était alors que les acides aminés libres étaient les seuls produits de la digestion des protéines qui pouvaient entrer dans la circulation [63]. Cependant cela devint rapidement reconnu que cette vue était incorrecte, une grande quantité d'éléments de preuves, d'une absorption intestinale de peptides et même de petites quantités de protéines intactes, a été collectée [64] et est maintenant irréfutable.

De plus, des augmentations d'absorption peptidique seraient attendues si la digestion des peptides intestinaux était diminuée ou s'il y avait une augmentation de la perméabilité intestinale, p. ex. spécialement si la muqueuse était enflammée. Des augmentations de perméabilité intestinale, maintenant facilement mesurables par administration orale de molécules-test « non-absorbables » qui sont retrouvées dans l'urine, ont été rapportés dans des sous-groupes de patients schizophrènes et autistes [65-67], pourtant aucune étude actuellement a investigué une corrélation potentielle avec les productions (clairances) de peptides urinaires. Quelques auteurs prétendent que cette augmentation n'est pas statistiquement significative, ils ont négligé le fait que les résultats des patients montrent une distribution erronée : l'examen de diagrammes dispersés de données, clairement révèlent des valeurs aberrantes, un sous-groupe avec des hautes perméabilités non habituelles. Dans l'autisme des données en augmentation montrent des augmentations de perméabilité intestinale [68]. Une libération de cytokines inflammatoires par le lait et des céréales a été rapportée dans l'autisme [69]. Une inhibition de peptidase peut créer une augmentation d'absorption de peptides [70,71], et des inhibiteurs de peptidase provenant de l'alimentation démontrent ce phénomène [71]. L'organisme est de même capable d'absorber des protéines intactes [64,72] et si ces protéines ne sont pas complètement fractionnées, des peptides peuvent s'accumuler. En plus des protéines ingérées par la mère peuvent être retrouvées dans leur lait maternel [73] ; d'autant plus si des anticorps contre la peptidase-clé dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) (CD26) [8] sont formés. La toxine botulinique est une protéase, une quantité biologiquement significative est absorbée et passe la barrière hémato-encéphalique et plus tard divise SNAP-25 (*protéine transmembranaire de la membrane des extrémités neuronales*) dans les synaptosomes avec une issue potentiellement fatale [74]. D'autres enzymes ont été démontrées comme étant absorbées à travers l'intestin avec une activité conservée [75]. En outre des peptides (et vraisemblablement quelques protéines) peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique [76,77]. Une augmentation de la perméabilité dans cette barrière a également été trouvée dans la schizophrénie [78,79]. C'est pourquoi ces mécanismes expliquent la relation alimentation-intestin-cerveau comme étant établi.

5. EVIDENCE PHYSIOLOGIQUE D'UNE RELATION INTESTIN-CERVEAU

L'évidence de la crédibilité d'une relation intestin-cerveau est démontrée par des enfants coeliaques, qui montrent des changements de longue durée de l'EEG (électro-encéphalogramme) lors de provocation avec la gliadine, après avoir été sous une diète sans gluten [80]. De même des enfants avec des déficits d'attention (TDAH) montrent des changements magnétiques de l'EEG après avoir exposé des enfants à de l'alimentation à laquelle ils sont « intolérants », bien que les médiateurs soient inconnus [81]. Dans les cas de syndrome inflammatoire de l'intestin (maladie de Bowel) exposés à l'alimentation provoque un œdème périvasculaire généralisé communiqué par des facteurs inconnus,

dans la substance blanche du cerveau [82,83]. Les résultats pour des enfants autistes sont très similaires dans les schémas des peptides et montrent également 1-2 unités de pH plus élevées que ceux des contrôles, de même chez les schizophrènes. Dans l'autisme la gliadine et la caséine libèrent des cytokines inflammatoires dans l'estomac [68] et de telles cytokines augmentent le transport de la barrière transépithéliale [84] en conséquence renforce potentiellement ce point de vue.

Il a également été établi que des personnes avec des troubles gastro-intestinaux comme la maladie inflammatoire de Bowel ont une incidence de troubles psychiatriques augmentée, incluant la dépression [85-87]. L'autopsie montre des signes d'inflammation chronique [88] et un résumé [89] des données de Buscaino de 82 autopsies de schizophrènes trouve 88% d'entérites, 92% de colites et 50% de gastrites. Des données cliniques [36] trouvent une augmentation significative dans la schizophrénie associée avec le Syndrome d'Irritation de Bowel (colon spastique) renforçant le lien intestin-cerveau dans la schizophrénie.

6. CONCLUSION

Il y a maintenant des évidences considérables que la schizophrénie, du moins chez certains patients, peut être la combinaison de troubles génétiques et diététiques. D'autres études sont urgemment nécessaires, afin d'étendre les données disponibles. L'attention devrait porter sur la production d'une base scientifique, afin d'obtenir plus de traitements basés sur l'étiologie. Des conclusions similaires sont probablement appliquées à certains groupes diagnostiqués avec des conditions de spectre autistique. Il est essentiel de reconnaître que les deux conditions ont presque certainement des étiologies multiples, de telle sorte que des patients tombent dans des sous-groupes distincts, plutôt que dans une population homogène.

REFERENCES

- [1] Kendler, K.S. and Diehl, S.R. (1993) The genetics of schizophrenia : A current genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, **19**, 261-286.
- [2] Gottesman, I.I. and Betelsen, A. (1989) Confusing unexpected phenotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal twins. *Archives of General Psychiatry*, **46**, 867-872.
[doi :10.1001/archpsyc.1989.01810100009002](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810100009002)
- [3] Onstad, B., Skre, I., Torgersen, S. and Kringlen, E. (1991) Twin concordance for DSM-III-R Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **83**, 396-401.
[doi :10.1111/j.1600-0447.1991.tb05563.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb05563.x)
- [4] Mednick, S.A., Schulsinger, F., Higgins, J., Bell, B., Venables, P.H. and Christiansen, K.O. (1974) Genetics, environment and psychopathology. Elsevier, North Holland Press, New York.
- [5] Frohman C.E., Czajkowski, N., Luby, E.D., Gottlieb, J.B. and Senf, R. (1960) Further evidence of a plasma factor in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **2**, 263-267.
[doi : 10.1001/archpsyc.1960.03590090011003](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1960.03590090011003)
- [6] Berger, J.R., Gray, F.W. and Punnell, R.B. (1965) Tarexein-like extracts : Effects on rat behavior. *Archives of General Psychiatry*, **22**, 80-82.
[doi : 10.1001/archpsyc.1965.01720310082011](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310082011)
- [7] Heath, R.G., Martens, S., Leacvh, B.E., Cohen, M. and Angel, C. (1957) Effect on behaviour in humans with the administration of tarexein. *American Journal of Psychiatry*, **114**, 14-24.
- [8] Vojdani, A., Pangborn, J.B., Vojdani, E. and Cooper, E.L. (2003) Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocytes receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **16**, 189-189.
- [9] Reichelt K.L. (2007) Low molecular weight peptides. In : Lajtha, A., Oja, S.S., Schousboe, A and Saransaari, P. Eds., *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. (Amino acids and peptides in the nervous system)*, Springer, New York, 402-411.
[doi :10.1007/978-0-387-30373-4_16](https://doi.org/10.1007/978-0-387-30373-4_16)

- [10] Wada, J. and Gibson, W.C. (1959) Behavioral and EEG changes induced by injection of schizophrenic urine extracts. *Archives of Neurology and Psychiatry*, **81**, 747-764.
- [11] Hole, K., Bergslien, A.A., Jørgensen, H., Berge, O.-G., Reichelt, K.L. and Trygstad, O.E. (1979) A peptide-containing fraction from schizophrenia which stimulates plate receptors and inhibits dopamine uptake. *Neuroscience*, **4**, 1139-1147. [doi:10.1016/0306-4522\(79\)90062-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(79)90062-9)
- [12] Reichelt, K. L. Hole, K., Hamberger, A., Sælid, G., Edminson, P.D., Braestrup, C.I., *et al.* (1981) Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, **28**, 627-649.
- [13] Drysdale, A., Deacon, R., Lewis, P., Olly, J., Electricwala, A. and Sherwood, R. (1982) A peptide containing fraction of plasma of schizophrenic patients which binds to opiate receptors and induces hyperactivity in rats. *Neuroscience*, **7**, 1567-1574. [doi:10.1016/0306-4522\(82\)90265-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(82)90265-2)
- [14] Idet, M., Grof, J., Menyhart, J. and Pajor, A. (1982) Elevated opioid activity in sera of chronic schizophrenia. *Acta Physiologica Hungarica*, **60**, 121-127.
- [15] Lindström, L.H., Besev, G., Gunne, L.M., Terenius, L. (1986) CSF levels of receptor-active endorphins in schizophrenic patients: Correlation with symptomatology and monoamine metabolites. *Psychiatry Research*, **19**, 93-100. [doi:10.1016/0165-1781\(86\)90001-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(86)90001-6)
- [16] Cade, R., Privette, M., Fregly, M., Rowland, N., Sun, Z., Zele, V., *et al.* (2000) Autism and schizophrenia: Intestinal disorders. *Nutritional Neuroscience*, **3**, 57-72.
- [17] Dohan, F.C., Levitt, D.R. and Hushnir, L.D. (1978) Abnormal behaviour after intracerebral injection of polypeptides from wheat gliadin. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, **13**, 73-82.
- [18] Reichelt, W.H., Stensrud, M.B. and Reichelt, K.L. (1998) Peptide excretion in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **26**, 305-309. [doi:10.1097/00005176-199803000-00012](https://doi.org/10.1097/00005176-199803000-00012)
- [19] Liu, Y., Heiberg, T. and Reichelt, K.L. (2007) Towards a possible aetiology for depressions? *Behavioral and Brain Functions*, **3**, 47-53. [doi:10.1186/1744-9081-3-47](https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-47)
- [20] Zioudrou, C., Streaty, R.A. and Klee, W.A. (1979) Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *The Journal of Biological Chemistry*, **254**, 2446-2449.
- [21] Gardner, M.L.G. (1994) Absorption of intact proteins and peptides. In: Johnson, L.R. Ed., *Physiology of the Gastrointestinal Gastrointestinal Tract*, 3rd Edition, Raven Press, New York, pp. 1791-1820.
- [22] Fukudome, S. and Yoshikawa, M. (1992) Opioid peptides derived from wheat gluten: Their isolation and characterisation. *FEBS Letters*, **296**, 107-111. [doi:10.1016/0014-5793\(92\)80414-C](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80414-C)
- [23] Fukudome, S. and Yoshikawa, M. (1993) A novel opioid peptides derived from wheat gluten. *FEBS Letters*, **316**, 17-19. [doi:10.1016/0014-5793\(93\)81727-H](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81727-H)
- [24] Gardner, M.L.G. (1985) Production of pharmacologically active peptides from foods and the gut. In: Hunter, J.O. and Jones, V.A. Eds., *Food and the Gut*. Bailliere Tindall, London, 121-134.
- [25] Brantl, V., Teschemacher, H., Henschen, A. and Lottspeich, F. (1979) Novel opioid peptides derived from casein (β -casomorphins). Isolation from bovine casein peptone. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, **360**, 1211-1216. [doi:10.1515/bchm2.1979.360.2.1211](https://doi.org/10.1515/bchm2.1979.360.2.1211)
- [26] Sun, Z. and Cade, J.R. (1999) A peptide found in schizophrenia and autism causes behavioural changes in rats. *Autism*, **3**, 85-95. [doi:10.1177/1362361399003001007](https://doi.org/10.1177/1362361399003001007)
- [27] Sun, Z., Cade, R.J., Fregly, M.J. and Privette, R.M. (1999) Beta-casomorphine induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. *Autism*, **3**, 67-83.

[doi:10.1177/1362361399003001006](https://doi.org/10.1177/1362361399003001006)

- [28] Lindström, L.H., Nyberg, F., Terenius, L., Bauer, K., Besev, G., Lyrenäs, L.M., *et al.* (1984). CSF and Plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, **141**, 1050-1066.
- [29] Reichelt, K.L. and Landmark, J. (1995) Specific IgA antibody increases in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **37**, 410-413. [doi:10.1016/0006-3223\(94\)00176-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00176-4)
- [30] Samaroo, D., Dickerson, F., Kasarda, D.D., Green, P.H.R., Briani, C., Yolken, R.H., *et al.* (2010). Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **118**, 248-255. [doi:10.1016/j.schres.2009.08.009](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.009)
- [31] Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Leister, F., *et al.* (2010) Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **58**, 100-104. [doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.021)
- [32] Cascella, N.G., Kryszak, D., Bhatti, B., Gregory, P., Kelly, D.L., McEvoy, J.P., *et al.* (2011) Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States. Clinical Antipsychotic trials of intervention, Effectiveness study Population. *Schizophrenia Bulletin*, **37**, 94-100. [doi:10.1093/schbul/sbp055](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp055)
- [33] Jin, S., Wu, N., Xu, Q., Zhang, X., G.-Z., Law, M.H. and Wei, J. (2011) A study of cocirculating gliadin antibodies in schizophrenia among Chinese population. *Schizophrenia Bulletin*, **37**, 748-752.
- [34] Niebuhr, D.W., Li, Y., Cowan, D.N., Weber, N.S., Fisher, J.A., Ford, G.M. and Yolken, R. (2011) Association of bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophrenia Research*, **128**, 51-55 [doi :10.1016/j.schres.2011.02.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.005)
- [35] Severance, E.G., Dickerson, F.B., Halling, M., Krivogorsky, B., Haile, L., Yang, S., *et al.* (2010) Subunit and whole molecule specificity of anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **118**, 240-247.
- [36] Gupta, S., Masand, P.S., Kaplan, D., Dhandadary, A. and Hendricks, S. (1997) The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophrenia Research*, **23**, 265-268. [doi:10.1016/S0920-9964\(96\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00099-0)
- [37] Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Agerbo, E., Byrne, M., Mors, O. and Ewald, H. (2004). Coeliac disease and schizophrenia: Population based case control study with linkage of Danish national registers. *British Medical Journal*, **328**, 438-439. [doi:10.1136/bmj.328.7437.438](https://doi.org/10.1136/bmj.328.7437.438)
- [38] Kalaydjian, A.E., Eaton, W., Cascella, N. and Fasano, A. (2005). The gluten connection: The association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **113**, 82-89. [doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00687.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00687.x)
- [39] Vojdani, A., O'Brian, T., Green, J.A., McCandless, J., Woeller, K.N., Vojdani, E., *et al.* (2004) Immune response to dietary protein gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nature Neuroscience*, **7**, 151-161. [doi:10.1080/10284150400004155](https://doi.org/10.1080/10284150400004155)
- [40] Dohan, F.C. (1966) Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **42**, 125-152. [doi:10.1111/j.1600-0447.1966.tb01920.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1966.tb01920.x)
- [41] Dohan, F.C., Martin, L., Grasberger, J.C., Boehme, D. and Cotrell, J.C. (1972) Antibodies to wheat gliadin in blood of psychiatric patients. Possible role of emotional factors. *Biological Psychiatry*, **5**, 127-131.
- [42] Reichelt, K.L., Seim, A.R. and Reichelt, W.H. (1996) Could schizophrenia be reasonably explained by Dohan's hypothesis on genetic interaction with a dietary peptide overload? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **20**, 1083-1114. [doi:10.1016/S0278-5846\(96\)00099-1](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(96)00099-1)
- [43] Dohan, F.C., Harper, E.M., Clark, M.H., Rodrigue, R.B. and Zigas, V. (1984) Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biological Psychiatry*, **19**, 385-399.
- [44] Dohan, F.C. and Grasberger, J.C. (1973) Relapsed schizophrenics: Earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *American Journal of Psychiatry*, **30**, 685-686.

- [45] Singh, M.M. and Kay, S.R. (1976) Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, **181**, 401-402. [doi:10.1126/science.1246624](https://doi.org/10.1126/science.1246624)
- [46] Reichelt, K.L., Sagedal, E., Landmark, J., Sangvik, B.T., Eggen, O. And Scott, H. (1990) The effect of gluten-free diet on urinary peptide excretion and clinical state in schizophrenia. *The Journal of Orthomolecular Medicine*, **5**, 223-239.
- [47] Madsen, A.L., Karle, A., Rubin, P., Cortsen, M., Andersen and H.S., Hemmingsen, R. (1991) Progressive atrophy of the frontal lobes in first episode schizophrenia: Interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **100**, 367-374. [doi:10.1111/j.1600-0447.1999.tb10880.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10880.x)
- [48] Rice, J.R., Ham, C.M. and Gore, W.E. (1978) Another look at gluten in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **135**, 1147-1148.
- [49] Potkin, S.G., Weinberger, D., Kleiman, J., Nasrallah, H., Luchins, D. and Bigelow, I. (1981) Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, **138**, 1208-1211.
- [50] Storms, L.H., Clopton, J.M. and Wright, C. (1982) Effects of gluten in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, **39**, 323-327. [doi:10.1001/archpsyc.1982.04290030055010](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290030055010)
- [51] Vlissides, D.N., Venulet, A. and Jenner, F.A. (1986) A double blind gluten-free gluten load controlled trial in a secure ward population. *The British Journal of Psychiatry*, **148**, 447-452. [doi:10.1192/bjp.148.4.447](https://doi.org/10.1192/bjp.148.4.447)
- [52] Jansson, N., Kristjansson, E., Nilsson, L., *et al.* (1984) Schizophren psykosbild avklingade när pasientengavs gluen fri kost. *Läkartidningen*, **81**, 148-149.
- [53] Graff, K. and Handford, A. (1961) Celiac syndrome in the case histories of five schizophrenics. *Psychology Quarter*, **35**, 30-313. [doi:10.1007/BF01566581](https://doi.org/10.1007/BF01566581)
- [54] De Santis, A., Addolorato, A., Romito, S., Caputo, A., Giordano, G., Gambassi, C., *et al.* (1997) Schizophrenia symptoms and spectrum abnormalities in a coeliac patient: Regression after a gluten-free diet. *Journal of Internal Medicine*, **242**, 421-423. [doi:10.1046/j.1365-2796.1997.00200.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00200.x)
- [55] Abassi, Z., Golomb, E. and Keiser, H.R. (1992) Neutral endopeptidase inhibition increases urinary excretion and plasma level of endothelin. *Metabolism*, **41**, 683-685. [doi:10.1016/0026-0495\(92\)90303-R](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90303-R)
- [56] Watanabe, Y., Kojima-Kumatsu, T., Iwaki-Egawa, S., Fujimoto, Y. (1993) Increased excretion of proline-containing peptides in dipeptidyl peptidase IV deficient rats. *Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology*, **81**, 323-350.
- [57] Cantor-Graae, E. and Selten, P (2005) Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, **16**, 12-24. [doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12)
- [58] Hadjivassiliou, M., Boscolo, S., Davies-Jones, G.A.B., newald, R.A., Not, T., Sanders, D.S., *et al.* (2002) The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*, **58**, 1221-1226.
- [59] Zagon, I.S. and McLaughlin, P.J. (1987) Endogenous opioid systems regulate cell proliferation in the developing rat brain. *Brain Research*, **412**, 68-72. [doi:10.1016/0006-8993\(87\)91440-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91440-5)
- [60] Hauser, K.F., McLaughlin, P.I. and Zagon, I.S. (1989) Endogenous opioid systems and the regulation of dendritic growth and spine formation. *The Journal of Comparative Neurology*, **281**, 13-22. [doi:10.1002/cne.902810103](https://doi.org/10.1002/cne.902810103)
- [61] Svedberg, J., De Haas, J., Leimanstoll, G., Paul, F., Teschemacher, H. (1985) Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in *in vitro* digests of bovine milk and in small intestinal contents after bovine milk ingestion in adult humans. *Peptides*, **6**, 825-831. [doi:10.1016/0196-9781\(85\)90308-0](https://doi.org/10.1016/0196-9781(85)90308-0)
- [62] Chabance, B., Marteau, P., Rambaud, J.C., Migliore- Samour, D., Boynard, M., Perrotin, P., *et al.* (1998) Casein peptides release and passage to the blood in humans during digestion of milk and yogurt. *Biochimie*, **80**, 155-165. [doi:10.1016/S0300-9084\(98\)80022-9](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(98)80022-9)

- [63] Matthews, D.M. (1991) Protein Absorption: Development and Present State of the Subject. Wiley-Liss, New York.
- [64] Gardner, M.L.G. (1994) Absorption of intact proteins and peptides. In: Johnson, L.R. Ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, New York, 1795-1820.
- [65] D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M., *et al.* (1996) Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatrica*, **85**, 1076-1079. [doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x)
- [66] Lambert, M.T., Bjarnasson, I., Connelly, J., *et al.* (1989) Small intestine permeability in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, **155**, 619-622.
- [67] Wood, N.C., Hamilton, I., Axon, A.T.R., *et al.* (1987). Abnormal intestinal permeability. An aetiological factor in chronic psychiatric disorders? *The British Journal of Psychiatry*, **150**, 853-856. [doi:10.1192/bjp.150.6.853](https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.853)
- [68] de Magistris, L., Familiari, V., Pascono, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., *et al.* (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **51**, 418-424.
- [69] Jyonouchi, H., Sun, S. and Itokazu, N. (2002) Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*, **46**, 76-84. [doi:10.1159/000065416](https://doi.org/10.1159/000065416)
- [70] Bouras, M., Huneau, J.F. and Tome, D. (1996). The inhibition of intestinal dipeptidylaminopeptidase-IV promotes the absorption of enterostatin and des-arginineenterostatin across rat jejunum *in vitro*. *Life Sciences*, **59**, 2147-2155. [doi:10.1016/S0024-3205\(96\)00571-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(96)00571-1)
- [71] Foltz, M., Meynen, E.E., Bianco, V., van Pålterink, C., Koning, T.M., Kloek, J. (2007) Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from a lactotripeptide-enriched milk beverage are absorbed intact into the circulation. *Journal of Nutrition*, **137**, 953-958.
- [72] Husby, S., Jensenius, J.C. and Cant, A.J. (1984) Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. *Scandinavian Journal of Immunology*, **22**, 83-92. [doi:10.1111/j.1365-3083.1985.tb01862.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1985.tb01862.x)
- [73] Kilshaw, P.J. and Cant, A.J. (1984) The passage of maternal dietary protein into human breast milk. *International Archives of Allergy and Immunology*, **75**, 8-15. [doi:10.1159/000233582](https://doi.org/10.1159/000233582)
- [74] Langer S.Z. (1997) 25 years since the discovery of presynaptic receptors: Present knowledge and future perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences*, **18**, 95-99. [doi:10.1016/S0165-6147\(96\)01034-6](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(96)01034-6)
- [75] Gardner, M.L.G. and Steffens, K.-J. (1995) Absorption of Orally Administered Enzymes. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- [76] Ermisch, A., Brust, P., Kretzchmar, R., Buhle, H.-J. (1983) On the blood-brain barrier to peptides. (3H) betacasomorphin-5 uptake by eighteen brain regions *in vivo*. *Journal of Neurochemistry*, **41**, 1229-1233. [doi:10.1111/j.1471-4159.1983.tb00816.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb00816.x)
- [77] Nyberg, F., Liberman, R., Lindstrøm, L.H., Lyrenäs, S., Koch, G. and Terenius, L. (1989) Immunoreactive betacasomorphin-8 in cerebrospinal fluid from pregnant and lactating women: Correlation with plasma level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **68**, 283- 289. [doi:10.1210/jcem-68-2-283](https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-283)
- [78] Bauer, K. and Kornhuber, J. (1987) Blood brain barrier in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry & Neurological Sciences*, **236**, 257-259. [doi:10.1007/BF00380949](https://doi.org/10.1007/BF00380949)
- [79] Kirch, D.G., Alexander, R.C., Suddath N.R.I., Papadopoulos, N.M., Kaufmann, C.A., Wyatt, D. and Wyatt, R.J. (1992) Blood-CSF barrier permeability and central nervous system immunoglobulin G in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, **89**, 219-232. [doi:10.1007/BF01250674](https://doi.org/10.1007/BF01250674)
- [80] Paul, K.-D., Henker, J., Todt, A., Eysold, R. (1985) EEG-Befunde zoeliakikranken kindern in abhängigkeit von der ernährung. *Zeitschrift für klinische Medizin*, **40**, 707-709.
- [81] Uhlig, T., Merckenschlager, A., Brandmaier, R. and Egger J. (1997) Topographic mapping of brain electrical activity in children with food-induced attention deficit hyperactivity disorder. *European Journal of Pediatrics*, **156**, 557-561. [doi:10.1007/s004310050662](https://doi.org/10.1007/s004310050662)

- [82] Geissler, A., Andus, T., Roth, M., Kullman, F., Caesar, L., Held, P., *et al.* (1996) Focal white matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet*, **345**, 89-90.
- [83] Hart, P.E., Gould, S.R., MacSweeney, J.E., Clifton, A. and Schon, F. (1998) Brain white matter lesions in inflammatory bowel disease. *Lancet*, **351**, 1558. [doi:10.1016/S0140-6736\(05\)61123-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61123-3)
- [84] Heyman, M. and Desjeux, J.F. (2000) Cytokine-induced alteration of epithelial barrier to food antigens in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **915**, 304-311. [doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05258.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05258.x)
- [85] Alander, T., Svärdsudd, K., Johansson, S.E. and Agreus, L. (2005) Psychological illness is commonly associated with functional gastrointestinal disorders and important to consider during patient consultation: A population-based study. *BMC Medicine*, **3**, 8-20. [doi:10.1186/1741-7015-3-8](https://doi.org/10.1186/1741-7015-3-8)
- [86] Haug, T.T., Mykletun, A. and Dahl, A.A. (2005) Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **37**, 294-298. [doi:10.1080/003655202317284192](https://doi.org/10.1080/003655202317284192)
- [87] Pynnönen, P.A., Isometsä, E.T., Verkesalo, M.A., Kähkönen, S.A., Sipilä, I., *et al.* (2005) Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: A prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry*, **8**, 14-19.
- [88] Reiter, P.J. (1926) Extrapyramidal motor-disturbances in Dementia Praecox. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, **1**, 287-310. [doi :10.1111/j.1600-0447.1926.tb11031.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1926.tb11031.x)
- [89] Hemmings, G.P. (2004) Schizophrenia. *Lancet*, **364**, 1312-1313. [doi :10.1016/S0140-6736\(04\)17181-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17181-X)