

# **A szkizofrénia hátterében húzódó immunológiai eltérések**

Doktori (Ph.D.) tézis

**Dr. Kovács Márton Áron**

Témavezetők:

**Prof. Dr. Tényi Tamás**

**Dr. Simon Diána**

Programtervező:

**Prof. Dr. Tényi Tamás**

A doktori iskola vezetője:

**Prof. Dr. Komoly Sámuel**



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Pécs, 2022

# Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1 ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS .....	5
2 A GYULLADÁS ÉS A KÖZPONTI IDEGRENSZER.....	9
2.1 Gyulladásos citokinek, CRP és Osteopontin.....	10
2.2 Gyulladás és neurotranszmitterek.....	13
2.3 Hatásmechanizmus .....	15
2.4 Komplement rendszer.....	16
2.5 Gyulladásos mechanizmusok sejtes elemei.....	19
2.6 Gyulladáscsökkentő kezelések szkizofréniában.....	31
2.7 Infekció és szkizofrénia kapcsolata .....	33
2.8 Autoimmunitás szkizofréniában .....	35
2.9 Immunrendszer – genetika - szkizofrénia .....	37
3 CÉLKITŰZÉSEK .....	39
4 ANYAG ÉS MÓDSZER .....	39
4.1 Minták.....	39
4.2 Osteopontin, IFN $\gamma$ , IL-10 és IL-8 koncentráció meghatározása szkizofrén betegek szérummintáiban .....	40
4.3 Statisztikai analízis .....	41
5 EREDMÉNYEK .....	41
6 MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK .....	43
7 ÖSSZEFOGLALÁS.....	45
8 IRODALOMJEGYZÉK.....	47
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	74
PUBLIKÁCIÓS LISTA .....	75

# RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BBB - vér-agy gát

CGI scale - globális klinikai összbenyomás skála

CRP – C-reaktív protein

CSF - Cerebrospinális folyadék

CSMD1 - CUB és Sushi többszörös domén 1

DAMP - károsodással összefüggő molekuláris mintázatok

FEP - első epizódos pszichózis

GWAS - teljes genom szélességet vizsgáló asszociációs tanulmány

HLA - humán leukocita antigén

ICAM - intracelluláris adhéziós molekula

IDO - indoleamin-2,3-dioxigenáz

MBL - mannóz-kötő lektin

MBLMAASP2 - mannóz-kötő lektin, mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteáz 2

MES - többszörös epizódon átesett szkizofrén beteg

MHC - fő hisztokompatibilitási rendszer

MIA - maternális immunaktiváció

NF-KB - nukleáris faktor Kappa B

NLR – neutrofil – limfocita arány

NMDA – N-metil-D-aszpartát

NPS - idegi prekursor sejt

OPN - oszteopontin

PANSS - pozitív- negatív tüneteskála

PAMP - patogén asszociált molekuláris mintázatok

Poli I:C – poliinozin- policitidilsav

RA – rheumatoid arthritis

SCH - szkizofrénia

SLE - szisztémás lupusz erythematosus

SVZ - szubventrikuláris zóna

TLR – Toll-like receptor

TSPO - transzlokátor fehérje

# 1 ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS

Az immunrendszer nem megfelelő működéséből adódó fertőzéseket és gyulladásos folyamatokat több mint 130 éve vitatják, mint a pszichózis kialakulásában szerepet játszó lehetséges tényezőket. A pszichózis első immunmoduláló terápiás megközelítéseit több mint 100 éve fejlesztették ki, de az 1950-es években az antipszichotikum kezelés áttörése a kutatás hangsúlyát a katekolaminerg neurotranszmisszióra helyezte. Az 1990-es években azonban az antipszichotikumok nem kielégítő terápiás hatása, valamint az a tény, hogy a pszichózis kóros mechanizmusai még mindig ismeretlenek voltak, újra felkeltette a tudományos érdeklődést más témák, köztük a gyulladás iránt. Ezzel párhuzamosan az immunológiai módszerek továbbfejlesztése lehetővé tette ezen mechanizmusok kifinomultabb vizsgálatát. A pszichiáterek érdeklődése ezen interdiszciplináris terület iránt jelentősen megnőtt a pszichoneuroimmunológiai kutatások biztató eredményeinek és a terület szélesebb körű finanszírozásának köszönhetően. Időközben a gyulladáscsökkentő kezelések előnyeit pszichózisban klinikai vizsgálatok és metaanalízisek igazolták. A jövőbeni vizsgálatok indokolttá teszik a betegség patofiziológiájának, pontos immunológiai mechanizmusainak elemzését, a gyulladáscsökkentő kezelések optimalizálását és célzottabb, személyre szabott pszichózisterápiák kidolgozását (1)

Érdekes módon, jóval a dopaminerg kutatások és a modern antipszichotikumok korszaka előtt, a fertőzések és a gyulladásos folyamatok a pszichózisok lehetséges okaiként már előtérbe kerültek, sőt terápiás szempontokat is kidolgoztak ezzel összefüggésben. A pszichiátriában jól ismert, hogy a fertőző betegségek pszichiátriai tüneteket válthatnak ki. Már 1890-ben, 9 évvel azelőtt, hogy bevezette a pszichózisok osztályozási kategóriáit a pszichiátriába - Emil Krapelin (1856-1926), a modern pszichiátria egyik alapítója, fertőzés kiváltotta pszichiátriai tünetek eseteit írta le. Egy influenzajárvány során 11 olyan pszichiátriai zavarról számolt be, amelyek

különböző tünetekkel jártak, mint például depressziós hangulat, paranoid tartalmak, hallucinátoros élménytöbbletek, akaratlan túlmozgások, kognitív hanyatlás és delírium. (2). Julius Ritter Wagner von Jauregg (1857-1940) osztrák pszichiáter arról számolt be, hogy a tífuszfertőzésből felépült pszichiátriai betegek tünetei gyakran javultak (a páciensek 75%-ánál), vagy akár fel is gyógyultak pszichiátriai betegségükből (max. 48%). Ezeket a megfigyeléseket a tizenkilencedik század második felében tették, mikor a pszichiátriai betegségek kezelésére szinte semmilyen terápiás lehetőség nem állt rendelkezésre. Wagner-Jauregg megpróbált egy “immunterápiás” megközelítést kidolgozni, és különböző vakcinákkal kezelte az érintetteket, (attenuált *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, plasmodia). Ezen fertőző ágensek serkentik az 1-es típusú immunválaszt (szkizofréniában többször is feltételezték, hogy az 1-es típusú aktiváció hiánya hozzájárul az immunrendszer egyensúlyának felborulásához. Kísérletei közül a legsikeresebb a szifilisz “lázterápiájának” / “maláriaterápiájának” kidolgozása volt, melyért 1927-ben Nobel-díjat kapott. A szifilisz kezelésén túl további oltásokat próbált kidolgozni idegrendszeri betegségek ellen. (3) Az antibiotikumok második világháború utáni bevezetése forradalmasította a fertőzések, köztük a szifilisz kezelését. A fertőzés és a pszichózis közötti szoros kapcsolat iránti tudományos érdeklődés alábbhagyott, és csak az 1990-es években éledt újjá. (4, 5).

A szkizofréniát gyakorta tekintik a pszichózissal járó megbetegedések “prototípusának”, mint egy poligénes öröklődésű, multifaktoriális kórképet, mely patofiziológiájának tényleges megértése a betegség mintegy 100 évvel ezelőtti leírása óta hiányos. A jelenleg uralkodó farmakológiai megközelítés főként dopamin receptor antagonistákat javasol kezelés gyanánt, de a tény, miszerint számos beteg tünete fennmarad a gyógyszeres kezeléssel való szoros együttműködés ellenére, hangsúlyossá teszi az igényt egy további lehetséges kóreredet feltárására. Neuroanatómai, neurobiológiai, epidemiológiai és genetikai tanulmányok is felvetették a lehetőségét annak, hogy gyulladáscsökkentő útvonalak is érintettek lehetnek a

szkizofrénia patogenezisében (6). Újjonnan felsorakozó bizonyítékok támasztják alá a nézetet, miszerint az immunrendszer egyensúlyának felborulása egy meghatározó vulnerabilitási faktort képvisel a pszichózis kialakulásában (7). A tradicionális nézettel ellentétben, miszerint az agy egy immunológiailag privilegizált terület a vér-agy gát általi védelem révén, az elmúlt 25 év tanulmányai komplex interakciókat jegyeztek fel az immunrendszer, a szisztémás gyulladásos folyamatok és az idegrendszer között, mely hangulati, percepciós és viselkedéses változásokhoz vezetett (8). Egy súlyos, pszichózissal járó megbetegedésről beszélünk mely a felnőtt lakosság megközelítőleg 1%-át érinti világszerte (6). A személyiség alapvető zavara, a gondolkodás jellegzetes torzulása, bizarr téveszmék, a realitással való kapcsolat zavara, percepciós zavar, kóros indulati állapot és autizmus jellemzi. A tudat általában tiszta és az intellektuális képességek is fennmaradnak. Hallucinációk, gondolkodás tartalmi zavarai, deperszonalizáció, befolyásoltság érzése (pozitív tünetek), illetve érzelmi elsivárosodás, motivációvesztés, figyelemzavar, apátia, anergia (negatív tünetek) különíthetők el. A pozitív tünetek jól reagálnak az antipszichotikumokra, míg a negatív tünetek válaszkészsége rosszabb (9). A szkizofrén betegek gyermekkortól kezdődő funkcionális károsodásban szenvednek, mely felnőttként is végigkíséri őket, és legtöbbjüket képtelenné teszi normális foglalkoztatásra, illetve más normál szociális funkciók ellátására. Élettartamuk rövidebb az átlagpopulációhoz viszonyítva és nagyobb gyakorisággal szenvednek más neuropszichiátriai tünetcsoportoktól, beleértve a súlyos depressziót, függőséget, kényszerbetegségeket és szabálytalan, nem akaratlagos mozgásokat a gyógyszeres terápiát megelőzően (10). A szkizofrénia manapság eltérő genetikai és környezeti kockázati tényezők bonyolult összjátékaként értelmezhető, melyek az agy különböző fejlődési szakaszaiban fejtik ki hatásukat (6). Komplex immunrendszer–agy interakciók érinthetik az idegi fejlődést, túlélést és funkciót, így például a sclerosis multiplexet korábban kizárólag neurológiai betegségként tartották számon, majd a későbbiek során fokozatosan fény derült az immunrendszert érintő diszfunkciókra is (8).

Emelkedett proinflammatorikus anyagok, például citokinek mutathatóak ki szkizofrén betegek vérében, illetve cerebrospinális folyadékában (11). Állatmodellek segítségével megfigyelhető, hogy bizonyos körülmények között egy immunrendszert érintő zavar (mint például egy infekció által kiváltott immunaktiváció) a korai életszakaszban, élethosszig tartó fokozott immun-reaktivitást eredményezhet. Egy nagy epidemiológiai tanulmány bizonyította, hogy a súlyos infekciók és autoimmun megbetegedések a szkizofrénia kockázati tényezőjeként kezelendők. Genetikai tanulmányok jelentős összefüggést véltek felfedezni a szkizofrénia és a 6p22.1 kromoszóma között egy olyan régióban, mely kapcsolatban áll a humán leukocita antigén (HLA) rendszerrel és más immunológiai funkciókkal (11). A gyermekkorban magas koncentrációban keringő IL-6 proinflammatorikus citokin összefüggésbe hozható későbbi pszichózis és depresszió kialakulásával fiatal felnőttkorban (12), illetve neuronok sejt felszíni proteinjei ellen termelődő autoantitestek eliminálása immunterápia által a tünetek javulásához vezetett néhány első epizódos pszichózisban (13). További bizonyítékok sora demonstrálja az összefüggést a krónikus (di)stressz jelenléte és a fokozott immunaktiváció között. A vulnerabilitás-stressz-gyulladás szkizofrénia modellje magában foglalja a stressz hozzájárulását a szkizofrénia patogeneziséhez egy már meglévő fokozott genetikai sérülékenység jelenléte esetén (11). Az immunrendszer és az agy közösen osztozik pár sarkalatos tulajdonságon. Mindkettő erősen integrált, komplex rendszer memóriával, mely a külső környezettel folytatott interakciók alkalmával alakul ki, valamint képesek különbséget tenni „saját” és „nem saját” között, majd ehhez alkalmazkodva válaszolni (8).



## 2 A GYULLADÁS ÉS A KÖZPONTI IDEGRENSZER

Maga a gyulladás egy összetett homeosztatis celluláris válasz azzal a céllal, hogy megvédje az egyedet a potenciálisan káros környezeti stimulusoktól, mint például egy infekció. Immunmodulációs mechanizmusok, melyek felügyelik a típusát, időtartamát és kimenetelét bármely gyulladásos válasznak, léteznek mind a periférián, mind a központi idegrendszerben, magában foglalva pro- és/vagy antiinflammatorikus citokinek és receptoraik serkentését vagy gátlását (6). A központi idegrendszerben, akár csak a test egyéb régióiban a gyulladás kettős szereppel bír, lehet neuroprotektív, illetve neurotoxikus (14). Amíg egy akut gyulladásos folyamat (pl. akut encephalitis) a központi idegrendszerben életveszélyes állapothoz vezethet csupán órák vagy napok leforgása alatt, a krónikus gyulladás (pl. sclerosis multiplex) hónapokig, évekig vagy élethosszig tartó folyamatokat eredményezhet. Akut gyulladás során a perifériás immunrendszer szorosan együttműködik a központi idegrendszerrel, amely során makrofágok, illetve B és T sejtek hatolnak be az említett területre a vér-agy gátat átlépve, míg krónikus gyulladásban inkább a központi idegrendszer saját immunhálózati elemei dominálnak. Sclerosis multiplexben ez a helyi gyulladás például disszeminált mikroglia aktivációként jelenik meg. (11, 15, 16). Az immunrendszer különböző elemei vesznek részt a központi idegrendszer gyulladásos folyamataiban, mint például a monociták, a makrofágok, valamint a T- és B-limfociták. Az immunrendszer működését számos tényező befolyásolhatja, beleértve nemcsak a környezeti toxinokat és kórokozókat, hanem a genetikai eltéréseket és a traumából eredő neuronális elváltozásokra adott másodlagos reakciókat is (17).

## 2.1 Gyulladásos citokinek, CRP és Osteopontin

A citokinek egy alacsony molekulásúlyú fehérje szupercsalád tagjai, amelyeket különböző sejttípusok termelnek. Széles körű funkciókkal rendelkeznek a veleszületett és adaptív immunválaszokban. Képesek áthatolni a vér-agy gáton lehetővé téve a kommunikációt a központi idegrendszer és az immunrendszer között azzal a céllal, hogy szabályozzák a neuronális migrációt, szinaptikus érést és dopaminerg, illetve GABAerg neuronális differenciációt (18., 19, 20, 21). Ha azonban a gyulladásos mediátorok egyensúlya megbomlik ezen citokinek neuronális gyulladást, sérülést és degenerációt képesek kiváltani, esetlegesen neuropszichiátriai betegségeket eredményezve (22, 23, 24.) Számos kutatás igazolta a magas gyulladásos citokin szinteket szkizofrén betegek vérében (25), illetve cerebrospinális folyadékában (26).

Több hipotézist fogalmaztak meg az immunsejtek és citokinek szkizofréniában való részvételének magyarázatára. Az egyik a makrofág-T limfocita elméleten alapul, amely szerint a citokinek, mint az interleukin-1 (IL-1), IL-2, tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) és a krónikusan aktivált makrofágok és T-limfociták által termelt IFN- $\gamma$  a szkizofrénia legfontosabb közvetítői (27). Egy másik hipotézis a Th2 hipotézis, amely szerint a Th2 által közvetített immunválaszok a szkizofrénia legmeghatározóbb faktorai (28). Bizonyítékok utalnak arra, hogy a megváltozott perifériás citokin szintek és a szürkeállomány rendellenességei összefüggést mutatnak a szkizofrén betegek esetében. Az IL-6, IL-8 és IL-10 megnövekedett szintje szignifikánsan összefüggött agykérgi mérésekkel, főként az orbitális frontális kéregben, a frontotemporalis gyrusban és a cinguláris kéregben a páciensek esetében, illetve az agyi szerkezeti jellemzők közül a kérgi vastagság a kétoldali Broca-terület és a temporális gyrus ezen régióiban mutatott szignifikáns asszociációt (29). Ennek fényében feltételezhető, hogy a citokinek abnormális szintje potenciálisan felhasználható betegség indikátorként, és diagnosztikai vagy prognosztikai biomarkerként (30, 31, 32).

Kiemelendő, hogy gyulladásoz rendellenességek első epizódos, kezeletlen betegekben vannak jelen egészséges kontrollcsoportokhoz viszonyítva, illetve néhány gyulladásoz molekula koncentrációja változhat a beteg klinikai státuszával. Ennek megfelelően állapot (state) és vonás (trait) markerek különíthetők el egymástól. Az állapotmarkerek magukban foglalják az IL-1 $\beta$ , IL-6 és TGF $\beta$  citokineket, amelyek a szkizofrén betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva magasabb koncentrációban vannak jelen első epizódos pszichózisban, illetve akut pszichotikus relapszusban, és antipszichotikumokkal folytatott kezelésre normalizálódnak. IL-12, IFN $\gamma$  és TNF $\alpha$  citokinek és sIL-2R vonásmarkereknek tekinthetők. Ezen koncentrációk mindig emelkedettek, függetlenül a pszichotikus epizódoktól, illetve az antipszichotikus kezeléstől. (33,42) Egy új metaanalízis az antipszichotikumok hatását vizsgálta az eddig elvégzett vizsgálatokból (33), mely azt sejteti, hogy a gyógyszeres kezelés hatására csökken az IL-1 $\beta$  és IFN $\gamma$  szint és emelkednek az IL-12 és sIL-2R szintek. Megjegyzendő, hogy ezek a tanulmányok egy része nem vette figyelembe fontos tényezők szerepét, mint például a nemi eltéréseket, a testtömeg indexet vagy a dohányzást, melyek jelentősen befolyásolhatják a citokin értékeket. A közelműlban egy másik meta-analízis azt találta, hogy az IL-1  $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 és TNF $\alpha$  csökkent variabilitása első epizódos pszichózisban szenvedő betegekben a kontrollokhoz képest nem következett az első epizódos pszichózis altípusaira, hanem egy már jelenlévő diszregulált immunrendszerre utal, mint egy, a pszichózisokon belüli tágabb jellemzőre (43).

Emellett kevés kutatás mért citokin szinteket cerebrospinális folyadékából, ahol korábban IL-6 koncentráció emelkedésről számoltak be szkizofrén betegek kapcsán (26). A szolubilis IL-2 receptor koncentráció szintén emelkedik szkizofrén betegekben (34), mely nagy valószínűséggel egy kompenzációs mechanizmus, ami gátolja az IL-2 termelődését. A Miller és munkatársai által végzett metaanalízis (25) 40 tanulmány elemzése során vizsgálta a citokin szinteket a betegség különböző stádiumaiban és kezelési körülményeiben. A betegeket három

csoportra osztották: a gyógyszeresen naiv első epizódos pszichózisban, a pszichózis akut relapszusában és a krónikus szkizofréniában szenvedőkre, farmakoterápiára rezisztens pszichózisban. Az eredmények azt mutatták, hogy az első epizód pszichózisban és a pszichózis akut relapszusában szenvedő betegeknél szignifikánsan megemelkedett az IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  és IL-12 szintje, az antipszichotikus kezelés alatt álló betegeknél pedig szignifikáns volt az IL-6, IL-1 $\beta$  és IFN- $\gamma$  csökkenése, valamint az IL-12 és az oldható IL-2 receptor növekedése. Nagyrészt az egészséges önkéntesekből álló kontrollcsoportok hiánya miatt viszonylag kevés tanulmány elemezte a citokinek szintjének változásait a cerebrospinalis folyadékban. A gyógyszeresen naiv szkizofréniában szenvedő betegek CSF-jében az IL-1 $\beta$  szintje emelkedett, míg az IL-6 és az IL-8 szintje nem változott. Az IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, granulocita-makrofág-kolónia stimuláló faktor, IFN- $\gamma$  és a TNF- $\alpha$  alacsony koncentrációban voltak jelen, vagy detektálhatatlanok voltak (35). Ezzel szemben az IL-1 $\beta$  szintje csökkent a kezelt szkizofrén betegek CSF-ében és szérumában egyaránt az egészséges kontrollokhoz képest. Az IL-2, IL-6 és TNF- $\alpha$  változatlan maradt, és szolubilis IL-2 receptort sikerült kimutatni, mely csökkent a CSF-ben és erősen emelkedett a szérumban (36).

A C-reaktív protein (CRP), egy másik jelentős proinflammatorikus molekula, szintén állapotmarkerként kezelendő (37). A szkizofrénia kórképén belül a vér citokin eltérései összefüggésbe hozhatóak a szegényesebb kognitív funkciókkal, illetve egyes agyi régiók tömegének csökkenésével (38), valamint a negatív tünetekkel (39). Rágcsálókön végzett kísérletek pszichológiai szerepet tulajdonítottak a citokineknek a memóriával és a tanulással összefüggésben, beleértve a hosszú távú potenciózást, szinaptikus plaszticitást és neurogenézist (40). Leírták, hogy emberekben enyhe szisztémás gyulladások a mediotemporális lebenyben a glukóz metabolizmusra kifejtett hatásuk révén romlást eredményezhetnek a térbeli memóriában (41). Alapjául szolgálhat a citokin mediálta gyulladás a kognitív diszfunkciónak szkizofréniában, amely fontos aspektusa a betegségnek (8). A

beteg eltérő citokinszintjei specifikus tünetekkel is összefüggésbe hozhatóak. Például a megemelkedett IL-6 szint pozitív összefüggést mutatott a rosszabb kognitív teljesítménnyel (44). Wang és Miller leírták, hogy az IL-1  $\beta$ , IL-6 és IL-8 vér- és CSF-szintje egyaránt megemelkedett szkizofrén betegekben. Ezzel szemben a vér sIL-2 R szintje megemelkedett, míg a CSF-ben csökkent, ami rávilágít arra, hogy a periférián megfigyelt változások nem feltétlenül tükrözik az agyi eltéréseket (45).

Az osteopontin (OPN), egy citokinszerű molekula, mely szerepet játszik a gyulladási folyamatokban és az immunválasz módosításában, valamint direkt módon képes befolyásolni a mikroglia túlélését és citokin termelését. Első epizódos pszichózisban már kimutattak emelkedett OPN génexpressziót, de az OPN szintek alakulását szkizofrén betegekben még nem írták le (246- 250).

## **2.2 Gyulladás és neurotranszmitterek**

A szkizofrénia neurobiológiájával kapcsolatos kutatások hosszú ideje főként a dopaminerg neurotranszmisszió zavaraira összpontosítottak. Tanulmányok egyértelműen kimutatták, hogy a dopamin rendszer működése megváltozott a betegségben (46), de a pontos összefüggés továbbra is tisztázatlan, és az antidopaminerg gyógyszerekkel végzett vizsgálatok eredményei csalódást keltőek. Legalább két citokin szerepet játszhat a szkizofrénia megfigyelhető neurotranszmitter-rendszerek változásaiban: az IL-1 $\beta$ , amelyről kimutatták, hogy a patkány mesencephalicus progenitor sejtjeit dopaminerg fenotípussá alakítja (47,48,49) és az IL-6, amely lerövidíti a szerotonerg neuronok túlélését a magzati agyban (50). A citokinek és a neurotranszmitterek közötti kölcsönhatás bizonyos agyi régiókban, különösen az agy fejlődése során, hozzájárul a szkizofrénia kórereditéhez. Egy egérmodellben Winter és munkatársai (51) szignifikáns növekedést találtak a dopamin szintekben a magzati agyban, miután egy

vírusmimetikummal (poli I:C) immunválaszt provokáltak a vemhes anyákban. A szerzők azt sugallták, hogy a poli I:C által kiváltott immunválasz a dopaminszint emelkedését okozta a középagyban, amely szerkezetileg is érintett a szkizofrén betegekben. (51) Az IFN-  $\alpha$  citokin krónikus alkalmazása állatokban a striatális dopamin felszabadulás csökkenésével és anhedonia kialakulásával járt együtt (52). Az anhedonia a szkizofrénia meghatározó negatív tünete, és a negatív tünetek gyakran előfordulnak krónicizálódott szkizofrénia esetén (53). Más szerzők azt feltételezték, hogy a látens, tartós fertőzések kiegyensúlyozatlan immunreakciókhoz vezethetnek (54).

A betegség patofiziológiájában egy másik kulcsfontosságú neurotranszmitter a glutamát, a központi idegrendszer legelterjedtebb neurotranszmittere, amely részt vesz a citokinek által irányított triptofán/kinurenin metabolizmusban. A kinurénsav, a kinurenin útvonal három vagy több köztes neuroaktív termékének egyike, az egyetlen ismert, természetben előforduló NMDA receptor antagonistá az emberi központi idegrendszerben (55). Szkizofrénia esetén a 2-es típusú immunválasz túlnyomórészt gátolja az indoleamin-2,3-dioxigenázt (IDO), ami fokozott kinurénsav-termelést eredményez. A kinurénsav antagonistaként hat az NMDA receptorokon, ami csökkenti a glutamát neurotranszmissziót (56, 57). Ezt a hipotézist alátámasztják azok a vizsgálatok, amelyek az akut fázisban szenvedő, kezeletlen betegek körülbelül 10%-ában találtak NMDA receptor antitesteket (58). Egyes tanulmányok magasabb kinurénsavszintet találtak a CSF-ben (59, 60) és az szkizofréniaiban szenvedő betegek agyában (61, 62) és a betegség állatmodelljeiben (63). Az antipszichotikus gyógyszerek hatással vannak a kinurenin metabolitokra, amely zavaró tényező lehet a vizsgálatok során. (64, 65).

## 2.3 Hatásmechanizmus

Az immunrendszer-agy kommunikáció három független útvonalra különíthető el: a humorális, neurális és leukocita útvonalra. A fertőzések kulcsfontosságú jelzéseket biztosítanak a keringő monociták számára, beleértve a patogén asszociált molekuláris mintázatokat (PAMP) vagy a károsodással összefüggő molekuláris mintázatokat (DAMP). Mind a PAMP-ok, mind a DAMP-ok (steril gyulladás) részt vesznek gyulladásos szingalizációs útvonalakban, mint például a nukleáris faktor KB (NF-KB) és az inflammaszómák (makrofág eredetű extracelluláris vezikulák). Ennek következtében a pro-inflammatorikus citokinek (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) könnyen kiválasztódnak és bejutnak a keringésbe. A keringő citokinek különféle mechanizmusokon keresztül juthatnak el az agyba, beleértve a szövetbe való aktív transzportot, a vér-agy gáton (BBB) történő áthaladást a “szivárgó” területeken (humorális útvonal) vagy az idegpályák, például a vagus ideg aktiválásával. A leukocita útvonal az immunrendszer és az agy közötti kommunikáció másik mechanizmusa, amelyet a keringő leukocitáknak az agy határterületeihez való vándorlása közvetít. A leukociták kis számban vannak jelen az agykamrák közelében és a choroideus plexusban. Egészséges körülmények között ezek a perifériás immunsejtek támogatják az idegsejtek működését, és monitorozzák az agyat kórokozók vagy szövetkárosodások elkerülése érdekében (90).

Egerekén végzett tanulmányok foglalkoznak a lehetséges útvonalakkal, amelyeken keresztül a perifériás citokinek hatást gyakorolhatnak az agyra. Az idegi útvonal során a keringő citokin kötődik a receptorához a nervus vaguson, majd a szignál eljut a hypothalamikus agyi magvakhoz az agytörzsön keresztül retrográd axonális transzport mechanizmussal. Amint bejut a központi idegrendszerbe, a citokin szignál felerősödik, mely microglia aktivációhoz vezet, ezáltal proinflammatorikus citokinek, kemokinek és proteázok szekrécióját eredményezve (66). Ezek a hírvivő molekulák aktiválják az IDO1 (indolamin-2,3 dioxigenáz) enzimet, mely

metabolizálja a triptofánt a kinurenin útvonal során. Az így megemelkedett kinurénsav és egyéb metabolit koncentráció befolyásolhatja a glutamát neurotranszmissziót (56, 57). Egyes citokinek (pl. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) szintén fokozzák az oxidatív stresszt, azáltal, hogy emelik a toxikus hatású nitrogénmonoxid szintet és aktiválják a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyt, mely kortizol felszabadulást eredményez (66). Ezek a hatások hozzájárulhatnak a negatív, affektív, kognitív és pozitív tünetekhez szkizofréniában (8).

## 2.4 Komplement rendszer

A komplement rendszer a humorális immunválasz legfőbb effektor rendszere, a veleszületett (nem specifikus) immunválasz része, melyet azonnali válaszreakció jellemez, illetve amely képes kapcsolatot létrehozni a specifikus immunválasszal. Körülbelül 35 plazma- (~4–5%-a a teljes plazma proteineknek) és sejt felszíni proteinből áll, melyek azzal a funkcióval rendelkeznek, hogy felismerjék az idegen (mikroorganizmusok) vagy a megváltozott saját anyagokat (például nekrotikus, apoptotikus vagy fertőzött sejtek). A komplement rendszerben nagy polimer mintázatfelismerő molekulák találhatóak, mint a C1q vagy MBL (mannóz-kötő lektin), melyek a patogén asszociált molekuláris mintázatokat (PAMPs) ismerik fel a mikroorganizmusokon. A komplement 3 úton keresztül aktiválódhat: a klasszikus, alternatív vagy MBL útvonalon. Az alternatív és klasszikus útvonal komplement fehérjéi a központi idegrendszerben is kifejeződnek (67, 68), illetve a MBL immunkémiai módszerekkel szintén detektálható az emberi agyszövetben és cerebrospinális folyadékban (69). Egyes tanulmányok kifejtik a komplement szerepét a neurogenesisben, szinapszis remodelingben és a szinaptikus „nyesésben” az agy fejlődése során, felvetve ezzel a komplement rendszer szerepének újraértelmezését az idegi fejlődési folyamatokban. A komplement szerepét a felnőtt agyban még viszonylag kevésbé tanulmányozták, de nagy valószínűséggel hasonló, mint más



szövetekben (idegen és sérült saját anyagok eltávolítása). Más szövetekhez hasonlóan a nem megfelelő vagy krónikus komplement aktiváció a saját szövetek sérülését eredményezi. A komplement közvetítette károsodás számos neurodegeneratív megbetegedésben tetten érhető (70). Az intracerebrális komplement szintek számos krónikus neurodegeneratív betegségben, mint Alzheimer-kór (71, 72), vagy Huntington-kór (73) emelkedettek.

Jelentősége a szkizofrén megbetegedésekben 1989 óta vizsgálat tárgyát képezi. A C1, C3 és C4 komplement komponensek fokozott aktivitását figyelték meg több esetben is (10). A kis mintaméret és a replikáció hiánya ellenére egy tanulmány összefüggést mutatott a paranoid szkizofrén betegek negatív tünetei és a szérum C3 és C4 szintje között (74). Két tanulmány eltérő betegcsoporttal emelkedett MBLMASP2 (mannóz-kötő lektin, mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteáz 2) aktivitást mutatott kontrollokhöz viszonyítva. A kapott adatokból valószínűsíthető, hogy a megbetegedés együtt jár a klasszikus és leptin út módosulásával, melyek dinamikus változásokon esnek át a betegség lefolyásától és a neuroimmun keresztkommunikációktól függően (10). Genetikai asszociációs vizsgálatok és posztmortem agyi tanulmányok azt sugallták, hogy a C4a megnövekedett mRNS- és fehérjeszintje az szkizofrénia kockázati tényezője lehet (75). Miután kimutatták, hogy a szinaptikus denzitás a neokortexben a korai gyermekkorban tetőzik, majd a serdülőkorban a plató elérése előtt csökken (76), Feinberg azt feltételezte, hogy a szkizofrénia a születés utáni időszakban bekövetkező hibás szinapszis eliminációból származhat, különösen a kezdeti életkor alapján (77). Számos megfigyelés igazolta Feinberg hipotézisét. Először is, a dendritikus tüskesűrűség a felső kérgi rétegekben csökken a betegekben (78, 79). Másodsor, az MRI-vizsgálatok feltárták, hogy emberben a normális posztnatális fejlődés során fellépő agykérgi elvékonyodás a betegeknél súlyosbodik, ami valószínűleg a túlzott szinaptikus nyesést tükrözi (80, 81). Tekintettel a komplement immár jól megalapozott szerepére a fejlődési szinaptikus metszésben, utólag nem meglepő, hogy a komplement genetikájában vagy a komplement

expressziójában bekövetkező változásokat összefüggésbe hozták szkizofréniával. Különösen a komplement C1, C2, C4 komponensek hemolitikus aktivitásának növekedéséről számoltak be több tanulmányban (10, 82, 83). E vizsgálatok kis léptéke azonban megakadályozta a határozott következtetések levonását. A komplementrendszer és a szkizofrénia közötti robusztusabb asszociációt a betegség nagyszabású, genomra kiterjedő asszociációs vizsgálata tette lehetővé. Szignifikáns asszociációt találtak a 8. kromoszómán a CSMD1 közelében. (84, 85), amely egy komplement-szabályozó fehérjét kódol (86). A CSMD1-hiányos egerek olyan viselkedést mutatnak, amelyek a szkizofréniához kapcsolódó eltompult érzelmi reakciókra, szorongásra és depresszióra emlékeztetnek (87). Ezenkívül számos GWAS jelezte, hogy a 6. kromoszómán lévő Major Histocompatibility Complex (MHC) genomi régiója szerepet játszik szkizofréniában. Tekintettel arra, hogy az MHC-n belül a legerősebb asszociáció a 4-es komplementkomponenst (C4) kódoló genomiális régió közelében található, Sekar és mtsai. részletesen feltárták az MHC C4 komplement klaszterét szkizofrén betegekben és kontrollokban. Erős kapcsolatot mutattak ki a C4 régió és a szkizofrénia között (88). Az MHC III. osztály régióban tandem elrendeződésű C4a és C4b gének polimorfak a kópiaszám-variáció és a szerkezet tekintetében. Több mint 95%-os szekvenciahomológiával rendelkeznek, de funkcionálisan eltérő fehérjéket kódolnak különböző molekuláris célpontokkal. További bonyolultságuk abból a tényből fakad, hogy a C4a és a C4b egyaránt megtalálható „hosszú” vagy „rövid” formában, attól függően, hogy a C4 gének 9-es intronjában vannak-e humán endogén retrovirális (HERV) indelek (inszerció/delécio) (6,5 kb nagyságúak). A magas kópiaszám és a HERV elemek jelenléte növeli a C4a és C4b mRNS szintjét. Fontos, hogy a C4a többszörös másolatának és a C4a hosszú formáinak jelenléte növeli az szkizofrénia kockázatát, ami arra utal, hogy a magasabb C4a expresszió hajlamosít a betegség kialakulására. Valójában egy külön kísérletsorozatban Sekar és mtsai. postmortem expressziós elemzést használtak annak bizonyítására, hogy a C4A szignifikánsan jobban expresszálódik-e a

szkizofrén betegek agyában, mint a kontroll egyének agyában (88). Egy ezt követő agyi képalkotó vizsgálat foszfor mágneses rezonancia spektroszkópiával közvetlenül megerősítette a kapcsolatot a C4a gén ismétlődései és a neuropil (idegszálak sűrű szövete a gliális elemekkel) összehúzódások között két szkizofrén beteg kohorszban. Fokozott neuropil-összehúzódást figyeltek meg a prefrontális és parietális régiókban a magas C4a génekópiaszámú felnőtt szkizofrén betegeknél, míg a serdülőkorban kezdődő szkizofrén betegségben szenvedők fokozott neuropil-kontrakciót mutattak a prefrontális kéregben és a thalamusban (89).

Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a többkomponensű komplement rendszernek több mint egy dimenziós kapcsolata van a szkizofréniára való hajlammal, annak kóreredetével, a betegség lefolyásával, amely dimenzióknak a megértése új perspektívát eredményezhet a szkizofrénia kezelésében (10).

## 2.5 Gyulladásos mechanizmusok sejtjei

Mivel a módosult plazma citokin szintek lehetnek aberráns immunsejtműködés következményei, fontos megemlíteni a gyulladásos mechanizmusok sejtjeit is.

**Mikroglia:** Habár az agyszövetben elhelyezkedő mikroglia eredete nem teljesen tisztázott, mostanra általánosságban elterjed az a nézet, miszerint primitív mieloid progenitor sejtekből származtathatóak, melyek a szikzacskóból vándorolnak el a korai embrionális időszakban (91).

A mikroglia sejtek (10-20%-a az agyszöveti sejteknek) az agy rezidens makrofágjainak tekinthetők és különböző szinteken töltenek be jelentős szerepeket: immunválaszok, idegi fejlődés és szinaptikus működés (92). Az immunregulációban betöltött szerepeik közül kiemelendő a proinflammatorikus citokinek és szabadgyökök, illetve antiinflammatorikus komponensek termelése. A neuronális fejlődés során neurotrofikus faktorokat termelnek és

felügyelik a szinapszisok képződését és a „szinaptikus nyesést” (93). Bizonyítékok utalnak arra, hogy a mikroglia sejtek részt vesznek a fejlődő agyban optimális számú szinapszis létrehozásában azáltal, hogy szabályozzák a szinapszisok képződését és eliminációját, valamint modulálják az idegi prekursor sejtek (NPS) proliferációját és differenciálódását (94, 95). Kritikus szerepet játszanak az idegrendszeri fejlődési folyamatokban a születés előtti szakasztól egészen a központi idegrendszer posztnatális éréséig (96, 97). Az embrionális fejlődés során kimutatták, hogy szabályozzák az idegi prekursor sejtek (NPC) számát a fejlődő agykéreg szubventrikuláris zónájában (SVZ) lévő NPC-k fagocitózisán keresztül (98), és felügyelik az előagyi idegi áramkörök “huzalozását” az embrionális fejlődési folyamat során (99). A mikroglia aktivitás méhen belüli zavarai a dopaminerg axonok károsodott növekedését eredményezték az előagyban, és befolyásolták a neokortikális interneuronok alcsoportjainak lamináris pozicionálódását (99). Az in utero mikroglia depléciónak a dorsalis corpus callosum axoniális traktusainak hibás fasciculációjához vezetett (100). A születés utáni fejlődési periódusokban kimutatták, hogy a mikroglia sejtek továbbra is szabályozzák a szubventrikuláris zóna morfológiáját. Kimutatták, hogy elősegítik a neurogenézist és az oligodendrogenézist a gyulladáscsökkentő citokinek, köztük az IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  és IFN- $\gamma$  (101) termelésével és felszabadításával. A sejttúlélés és a sejthalál, a migráció és a pozicionálódás, valamint a neuronok axoniális irányítása mellett ma már ismert, hogy a mikroglia komplex módon aktívan részt vesz a szinaptikus metszésben (102). A mikroglia sejtek által végzett metszést a C1q komplement komponens szinaptikus lerakódása közvetíti, ami elindítja a komplement rendszer proteolitikus kaskádját, ami végül az aktivált C3 fragmentum szinapszisokon való lerakódását eredményezi, amit a komplement receptor 3 (CR3) ismer fel fagocitózist indukálva (102). Érdekes módon ez a folyamat nem véletlenszerű, hanem aktivitásfüggőnek bizonyul, mivel a mikroglia sejtek csak a gyengébb, kevésbé aktív szinapszisokat “nyelik el”, és kímélik az erős, aktív formákat (102). A felesleges vagy gyenge

szinaptikus kapcsolatok glia-függő metszése a posztnatális fejlődés két különálló szakaszában járul hozzá a szinapszisok megfelelő eliminációjához: az első fázisban rágcsálónál a születés utáni első 3 hétben, embereknél pedig körülbelül a születés utáni első 5 évben, (103, 104) a második fázisban pedig a rágcsálófejlődés 3-8. hetében, emberben pedig a serdülőkorban (104,105, 106). Az első fázis során a szenzoros áramkörök, valamint a megismeréssel és viselkedéssel kapcsolatban álló áramkörök "finomítása" zajlik (103,104) A második fázis döntő fontosságú a célirányos viselkedésben, tervezésben és impulzuszabályozásban részt vevő áramkörök kialakításában a megfelelő agyi régiókban, mint például a mediális prefrontális kéreg (mPFC) (104,105,106). Annak alátámasztására, hogy a mikroglia-függő szinaptikus metszés szerepet játszik a későbbi posztnatális fejlődésben és érésben, felfedezték, hogy a mikroglia funkciók átmeneti depléciója egerekben a születés utáni 19. vagy 30. napon megváltoztatta a megfelelő tanulási és memóriafeladatokhoz szükséges szinapszisok fejlődését és finomhangolását (107). A legújabb eredmények arra utalnak, hogy a mikroglia rész vesznek a viselkedés szabályozásában, ugyanis felnőtt egerek hippocampusában a temporális mikroglia depléció kognitív zavarokat és károsodott szociális viselkedést eredményezett (108). Egészséges agyban a mikroglia sejtek nyugvó állapotban vannak jelen, azonban folyamatosan felméri és kommunikálnak az őket körülvevő agyi mikrokörnyezettel. Ha az agy sérülést szenved vagy gyulladás alakul ki, a mikroglia sejtek aktív fenotípusú formát öltenek, mely morfológiai eltéréseket, fokozott sejtfelszíni receptor mennyiséget, T-sejt aktiváló potenciált és gyulladáshoz köthető mediátor szekréciót (pl. citokinek) takar. Egy korábban aktiválódott mikroglia intenzívebben tud reagálni új stimulusokra, mivel úgy tűnik képes egyfajta immunológiai memóriára, mely kapcsolatban állhat a fokozott válaszkészséggel egy új szisztémás gyulladás kialakulása esetén (109). Ily módon korai fejlődési inzultusok, mint például központi idegrendszeret érintő vagy súlyos szisztémás fertőzés, felkészítő hatással lehetnek ezekre a sejtekre (8). A szkizofrénia során észlelhető fokozott mikroglia aktivációt bizonyító

tanulmányok legtöbbje neuropatológiai tapasztalatok eredménye. A legfőbb problémája ezen tanulmányoknak az eredmények sokfélesége, mely talán összefüggésbe hozható a betegség különböző szakaszaival vagy a betegek életkorával (93). A postmortem vizsgálatok jellemzően a mikroglia populációban mutatkozó különbségek azonosítására összpontosítottak kvantitatív immunhisztokémiával, felületi markerfehérjék felhasználásával, beleértve a CR3-at, az ionizált kalciumkötő adaptermolekulát 1 (Iba-1), a CD45-öt, a CX3CR1-et és az MHC-II-t (95 ,110). Egy közelmúltban végzett metaanalízis összesen 783 SCH-beteg és 762 egészséges kontroll agyszövetéből származó adatokat hasonlított össze 41 vizsgálatban (1, 111). Ebben a vizsgálatban a mikroglia sűrűsége összességében megnövekedett, különösen a temporális kéregben (111). Más régiók jelentős heterogenitást mutattak, és a metaanalízis összességében nem talált egyéb jelentős eltéréseket.

A pozitronemissziós tomográfias (PET) vizsgálatok során alkalmazott radioaktív ligandok (PK11195) segítségével a mikroglia sejtek láthatóvá tehetőek. Ezek a benzodiazepin receptorokhoz kötődő, mikroglia aktiváció indikátoraként alkalmazható tracer-ek (112) nagyobb receptorexpressziót mutattak a fellépő pszichotikus epizódokban (113). Az aktivált mikroglia stimulálja az asztrocitákat S100B termelésére, amely a gyulladás egyik központi idegrendszeri markere és az agyban a perifériás C-reaktív fehérjével (CRP) egyenértékű markernek tartanak (114). Az S100B szérumszintje emelkedett szkizofrén betegekben, és kimutatták, hogy az antipszichotikumok, például a haloperidol és a klozapin alkalmazása csökkenti az S100B felszabadulását a gliasejtekből (115). Amikor aktiválódnak, a mikroglia morfológiai változásokon mennek keresztül, és expresszálják a 18 kDa transzlokátor fehérjét (TSPO), egy mitokondriális membránfehérjét, amely általában alacsony szinten expresszálódik az egészséges agy glia sejtjeiben (116). A TSPO expressziójának felülszabályozását a mikroglia aktiválódás in vivo biomarkereként javasolták az idegi gyulladások vizsgálata során (117, 118). A mikroglia aktivitás emelkedése in vivo mérhető a TSPO-ra specifikus PET

radioligandumokkal (117). A vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a szkizofréniában szenvedő, gyógyszeres kezelésben részesülő betegek TSPO-kötődése nőtt az egészséges kontrollokhöz képest (113). Az első mikroglia PET vizsgálat szkizofréniában első generációs TSPO radioligandum (R)-[11C]PK11195 felhasználásával fokozott (R)-[11C]PK11195 kötődést talált az agy teljes szürkeállományában 10 szkizofrén, 5 éve diagnosztizált betegből álló kohorszban (113). Egy másik (R)-[11C]PK11195 vizsgálat a hippokampális kötési potenciál emelkedést és teljes szürkeállomány-kötési potenciál statisztikailag nem szignifikáns, 30%-os növekedést talált hét szkizofréniában szenvedő krónikus, gyógyszeres kezelésben részesülő betegnél (120). A második generációs TSPO radiotracer eredményei eddig vegyesek voltak. Takano és mtsai. pozitív korrelációt találtak a [11C]DAA1106 és a tünetek súlyossága között, PANSS szerint mérve, a betegeknél (121). Egy újabb TSPO ligandumot fejlesztettek ki, a [11C]PBR28-at, amely nagyobb agyi felvétellel és jobb kötődési specificitással rendelkezik, mint a [11C]-(R)-PK11195 (122, 123). Nem humán főemlősökben a gyulladás által kiváltott mikroglia aktivitás jelentős növekedést okozott a [11C]PBR28 jelben, mely eredményt a posztmortem elemzés is megerősítette (124). Óvatosan kell eljárni a TSPO-vizsgálatokból származó adatok értelmezésekor a TSPO mérési módszertani különbségek miatt, tekintettel arra, hogy a TSPO a mikroglia mellett asztrocitákban is kifejeződik, és újabban az a felvetés, hogy a TSPO valójában része lehet egy gyulladáscsökkentő válasznak (125, 119).

**Monocita/Makrofág:** Csontvelőből származó sejtek, melyek alapvetően fagocita és antigén prezentáló sejtekként működnek, valamint citokineket szabadítanak fel, ezáltal különböző szinteken vesznek részt az immunszabályozásban (126). A monociták különböző szövetekben oszlanak el, ahol szövetspecifikus makrofágokká differenciálódnak.

Fontos megemlíteni, hogy bizonyítékok utalnak a cirkuláló monociták fokozott aktivitására szkizofrén betegekben. A monocitákra fókuszáló tanulmányok főként akut pszichózisban vizsgálták az érintett sejteket, mivel a mikroglia és monociták ugyanazon fejlődési vonalba

tartoznak (myelomonocita sejtvonal), noha a monociták nem szükségszerűen direkt mikroglia prekursorok. Mindamellet a monociták tanulmányozásának előnye, hogy relatíve könnyen hozzáférhetőek a keringő sejtek (7). A monociták/makrofágok és az általuk termelt citokinek fontosságát a szkizofrénia “makrofág-T-sejt elmélete” emelte ki (127,27). E hipotézis szerint a krónikusan aktivált makrofágok és T-sejtek gyulladós molekulákat szintetizálnak, amelyek destabilizálják az agyat és szkizofréniaiban tapasztalt jellegzetes tünetek kialakulásához vezethetnek. A CD54 receptorokat expresszáló monociták intracelluláris adhéziós molekulákhoz (ICAM) kötődnek, amelyek meghatározóak a monociták endothel sejteken keresztül történő átvándorlásához az agyszövetbe. A szolubilis ICAMs-szintekről kimutatták, hogy szkizofrén betegekben vizsgálva emelkedtek (128). Nonaffektív pszichózisban szenvedő betegekben emelkedett abszolút és relatív monocita átlagértékeket mértek a perifériás keringésben, illetve gyulladós citokinek kódoló gének fokozott expresszióját mutatták ki a keringő monocitákban és leukocitákban (129). Emelkedett Toll-Like Receptor (veleszületett immunrendszer sejtjeinek felszínén található, filogenetikailag konzervált, csírvonalban kódolt, ciszteinben gazdag transzmembrán receptorfehérje, mely patogén eredetű ligandumokat ismer fel) kifejeződést (TLR-3, TLR-4) írtak le CD14+ monocitákban szkizofrén betegekben egészséges kontrollokhoz viszonyítva (130). Érdekes módon a sejtek csökkentették a citokin termelést és a TLR expressziót TLR stimulációt követően, amit a szakirodalom endotoxin toleranciának nevez (131). Betegek cerebrospinális folyadékából történt mintavétel monocita és makrofág akkumulációt mutatott ki akut pszichotikus epizódokban (132).

**Natural Killer (NK) -sejt:** A limfoid eredetű NK-sejtek részt vesznek a vírusfertőzések és a rák elleni védekezésben. Észlelik a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) I. osztályú fehérjék hiányát a fertőzött, sérült vagy rosszindulatú sejteken, és a célsejt apoptózisának indukálásával reagálnak, függetlenül az adaptív immunrendszertől. Széles körben megjelennek



különböző szövetekben, ahol felismerik a sejtes célpontokat, majd perforinok és granzimek felszabadulásával citotoxikus hatást fejtenek ki. Citokineket is képesek felszabadítani, mellyel a veleszületett és adaptív immunrendszer más sejtes elemeit tudják szabályozni (133).

A kóros NK-sejt aktivitást szkizofréniával hozták összefüggésbe; az asszociáció iránya azonban kevésbé konzisztens, valószínűleg a betegcsoport klinikai heterogenitása és a kis mintaszám miatt (134). Az antipszichotikumok, mint például a klórpromazin és más fenotiazinok, modulálják a dopaminerg folyamatokat. Kutatások kimutatták, hogy az antipszichotikumok dózisfüggő módon gátolják a humán natural killer (NK) sejtaktivitást és az antitest-függő sejtközvetített citotoxicitást is (135). 81 első epizódos pszichózisban szenvedő betegnél, akiknél ezt követően szkizofrénia vagy bipoláris zavar diagnózist állítottak fel egy ötéves utánkövetési időszak során, megvizsgálták az NK sejteket 61 egészséges kontrollhoz viszonyítva. A késői sejtaktivációs marker HLA-DR-t expresszáló NK-sejtek gyakorisága szignifikánsan megnőtt az első epizódos pszichózisban szenvedő betegekben a kontrollokhöz képest. Érdekes módon az aktiváló NKG2C receptor expressziója, amelyről ismert, hogy infekciók jelenlétével áll összefüggésben, magasabb volt a szkizofréniában és bipoláris betegségben szenvedő betegeknél, mint a kontrolcsoportban és korrelált a HLA-DR expressziójával, ami jelentősen meghatározza az adaptív NK-sejteket. Megfigyelték, hogy a szkizofrén betegpopulációból származó NK-sejtek citotoxikus válaszreakciói csökkentek célsejtek jelenlétében (136). Érdekes módon egy, a DNS-mikroarray expressziós adatok számítógépes dekonvolúciós analízisét használó tanulmány jelentős csökkenést mutatott ki az NK-sejtek számában szkizofréniában a kontrollokhöz képest, mely bipoláris affektív betegségben nem igazolódott (137). Ezenkívül arról számoltak be, hogy az akut SCH-fázis utáni NK-sejtszám csökkenése idővel normalizálódott (138).

**T-sejt:** A T-sejtek (CD3+) thymusból eredetű limfociták, amelyek igen leegyszerűsítve CD8+ citotoxikus vagy CD4+ helper sejtcsoportokba különíthetők el és egyaránt

rendelkeznek pro- és antiinflammatorikus funkcióval. Ígéretes jelöltjei a sejtfunkciók vizsgálatának, mivel az in vitro végzett stimulációk lehetővé teszik a kulcsfontosságú celluláris mechanizmusok alapos tanulmányozását, beleértve a sejten belüli jelátvitelt és géntranszkripciót, ezáltal rejtettebb hiányosságokra is fényt derítve, melyek megerősíthetik a betegség klinikai jellemzőit.

Egyike a leggyakrabban leírt immunológiai változásoknak a TH1 (T helper 1) és TH2 (T helper 2) citokin profil felborulása TH2 irányú egyensúly eltolódással, mely csökkent TH1proinflammatorikus válaszokat sejtet (154). Egy szkizofrén betegeken végzett vizsgálatban a perifériás immunsejt-populációkat kognitív hiányosságokkal társították; a súlyosabb kognitív tünetek a HLA-DR+ szabályozó T-sejtek (Tregok) és CD4+ (CCR7+CD45RA-) központi memória T-sejtek és CD4+CD161N naiv T-sejtek számának csökkenésével jártak együtt (156). Hasonlóan érdekes eredményeket kaptak állatkísérletekben is. Az érett T-sejtek hiányában szenvedő egereknél kognitív hiányosságokat és viselkedési rendellenességeket tapasztaltak, mely változásokat a T-sejt szintek helyreállításával meg lehetett fordítani (157). A T-sejt által közvetített adaptív immunitást a betegség patogenezisével összefüggésbe hozó bizonyítékok olyan vizsgálatokból származnak, amelyek a T-limfociták különböző sejtvonalaik megváltozott százalékos arányát, valamint a T-sejthálózat aktiválódását mutatják (17). Egy vizsgálatban a CD4+ sejtek alacsonyabb szintjét, valamint a CD4+45RA+ és CD8+ szuppresszor/citotoxikus T-sejtek szignifikánsan magasabb százalékát jelentették szkizofrén betegeknél (139, 140). Egy másik vizsgálatban a T-helper sejtek alacsonyabb szintjéről, valamint a CD4/CD8 arány csökkenéséről számoltak be akut pszichózis során. Azonban 6 hét gyógyszeres kezelés után az összes T-sejt, T-helper és T-szuppresszor/citotoxikus sejtek száma jelentősen megnőtt (140). Egy másik, az antipszichotikumok hatását vizsgáló tanulmány szignifikánsan megnövekedett CD4/CD8 arányt mutatott ki az első epizódban szenvedő betegeknél; az arány azonban csökkent az

antipszichotikum kezelést követően, ami arra utalhat, hogy a jelenség a betegek “pszichózisának” állapotfüggő markere (141). Nemrég Roomruangwong és mtsai. (142) leírták, hogy a szkizofrénia különböző fenotípusait fokozott M1 makrofág és Th1, Th17 és Th2 aktivitás, valamint T szabályozó (Treg) aktivitás kíséri, jelezve, az immunaktivitás általános fokozódását. Antipszichotikumokkal nem kezelt, első epizód pszichózisban (FEP) az M1-, Th1-, Th17-, Th2- és Treg-sejtek felülszabályozása figyelhető meg, ami erőteljes immungyulladásos válaszreakciót jelez (143). Az elmúlt néhány évben készült tanulmányok fókuszra egyre inkább más sejtvonalak, például a Th17 és a Treg irányába fordultak szkizofréniaiban (144, 145). A Th17 sejtek részvételét alátámasztja egy tanulmány, mely szerint megnövekedett a Th17 sejtek száma kezeletlen, első epizódos szkizofrén betegekben, ami pozitívan korrelál az IL-6, IL-17 és INF- $\gamma$  plazmaszintjével (146). Ezzel összhangban a Th17 sejtek egyik fő szabályozója, a transzkripciós faktor (RORC) emelkedett génexpressziós szintjéről és a citokinek, például az IL-6 és az IL-22 elevált plazmaszintjéről számoltak be olyan betegeknél, akik nem részesültek gyógyszeres kezelésben (147). Az IL-6 elősegíti a Th17 sejtek differenciálódását, míg az IL-17 és IL-22 a Th17 sejtek jellegzetes effektor citokinjei. Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy a Th17 sejtek fontos szerepet játszhatnak a neuropszichiátriai rendellenességek immunpatogenezisében (17). A fenti adatokkal ellentétben azonban egy közelmúltban megjelent publikáció nem talált különbséget a CD3<sup>+</sup> és CD4<sup>+</sup> T sejtek számában, bár a Treg sejtek aránya szkizofréniaiban szignifikánsan nagyobb volt, mint az egészséges kontroll alanyoknál (148). Ezen túlmenően, a diszregulált T-sejt-hálózat legerősebb bizonyítékai posztmortem tanulmányokból származnak (17). A T-limfociták nagyobb sűrűségét jelentették a hippocampusban és az aktivált limfociták gyakoriságának növekedését figyelték meg a cerebroszpinális folyadékban szkizofrén betegeknél. (149, 150).

A T-sejtes immunitás fontosságát szkizofréniaiban genetikai, epigenetikai és molekuláris vizsgálatok is alátámasztják. Genetikai polimorfizmus olyan génekben, mint a CD28 és a

citotoxikus T-limfocita antigén-4 (CTLA-4), amelyekről ismert, hogy szabályozzák a T-sejt aktivitást, szignifikáns összefüggést mutattak a betegség kockázatával a jelölt génvizsgálatok során (151). Ezen túlmenően a GWAS-adatokon végzett elemzések azt mutatták, hogy bizonyos gének, amelyek részt vesznek a T-sejtek működésében, beleértve az antigénfeldolgozást és a sejtadhéziót, növelik a szkizofréniára való hajlamot (152). Az epigenetikai vizsgálatokból nyert adatok további bizonyítékot nyújtottak azáltal, hogy bizonyos, a T-sejtek aktiválásában részt vevő géneket eltérően metiláló jelezték szkizofréniában (153). Egy szkizofrén betegekből származó, anti-CD3-mal stimulált perifériás vér CD3+ pan T-sejteken végzett in vitro vizsgálata jelentős fiziológiai különbségeket tárt fel a T-sejtes válaszokban. Ez magában foglalta a T-sejtek stimulációra adott csökkent proliferatív válaszkészségét, a CD45 izoformákat expresszáló T-sejt-alpopulációk eltéréseit, valamint a sejtciklust, a jelátvitelt, az oxidatív stresszt és az anyagcserét szabályozó gének expressziójának változásait (155).

**T-sejtek és neurotranszmitterek:** Az idegrendszer és az immunrendszer közötti kommunikáció kétirányú. Az idegrendszer sejtjei neurotranszmittereken keresztül kommunikálnak egymással, míg az immunrendszer sejtjei jelzőmolekulák, túlnyomórészt citokinek termelésével kommunikálnak az immun- és nem immunsejtekkel, beleértve az idegrendszer sejtjeit is (17). Meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a limfociták számos neurotranszmitter receptort expresszálnak, mint például a dopamin, glutamát, szerotonin stb. (158). Ezek a neurotranszmitterek aktiválják a T-limfocitákat, és olyan módon változtatják meg működésüket, ami autoimmunitáshoz vagy a sejtnövekedés rendellenes szabályozásához vezethet. A dopamin immunmoduláló hatásai jól dokumentáltak. Közvetlenül kölcsönhatásba lép a T-sejtek felszínén expresszált dopaminerg receptorokkal. A dopamin a T-sejtek migrációjában, vándorlásában és proliferációjában betöltött szerepe mellett a citokinek felszabadulásának és a felszíni integrinek expressziójának serkentésével

aktiválhatja a nyugvó T-sejteket (17). Kimutatták, hogy a dopamin fiziológiás koncentrációja képes gátolni a CD4+ és CD8+ T-sejtek proliferációját és citotoxicitását in vitro (159). Figyelemre méltó, hogy a dopamin eltérő módon támogatja a CD4+ T-sejtek Th1 vagy Th17 gyulladássos sejtekké történő differenciálódását; ez azonban a dendritikus és T-sejtek specifikus dopaminreceptorainak aktiválásán alapul. Például, ha a dendritikus sejteken expresszálandó D5 dopaminreceptorokat stimulálják, az erősíti a Th17 által közvetített immunitást (160). Szignifikánsan magasabb D3 és alacsonyabb D4 receptorok mRNA expresszióról számoltak be szkizofrén betegek T-sejtjeiben (161). Fontos, hogy a vizsgálatok kimutatták, hogy a D2 és D3 receptorok mRNA szintjei korrelálnak a pozitív és negatív tüneti skála (PANSS) pontszámaival. Tekintettel ezekre az eredményekre, nem ésszerűtlen az a feltételezés, hogy a dopamin fontos szerepet játszik a T-sejtek által közvetített immunitás szabályozásában szkizofréniában és más rendellenességek esetén is egyaránt (17).

**T-sejtek és antipszichotikumok:** Az antipszichotikumok (APD), amelyeket általában súlyos pszichiátriai betegségekből szenvedők kezelésére használnak, immunmoduláló funkcióval is rendelkeznek. Fontos, hogy az APD-k bizonyos hatásai a perifériás vér limfocitáiban nyilvánulnak meg. Az APD-k perifériás T-sejtek számára és funkcióira gyakorolt hatásait különböző neuropszichiátriai betegségekből eddig vegyes eredményekkel vizsgálták (17). A farmakoterápia naiv szkizofrén betegekben megnövekedett a T-szuppresszor limfociták, míg a gyógyszerrel kezelt betegeknél megnövekedett a T-helper limfociták száma (162). Egy másik vizsgálatban magasabb CD3+ és CD4+ sejteket és magasabb CD4/CD8 arányt figyeltek meg akut állapotban, mely normalizálódott neuroleptikus kezelés során (139). Ezeket a megfigyeléseket alátámasztja egy meta-analízis, amely szerint a teljes limfocita, a CD3 és CD4 sejtek abszolút szintje, valamint a CD4/CD8 arány nő a gyógyszerrel nem kezelt első epizód pszichózisban, de a CD4/CD8 aránya csökken az antipszichotikum kezelést követően (142). Ennek ellentmond egy tanulmány, ami arról számolt be, hogy 6 hetes gyógyszeres kezelés

normalizálta a T-helper sejtek alacsonyabb szintjét, és csökkentette a CD4/CD8 arányt az akut pszichózis során (141). Az APD-k Treg-sejtekre gyakorolt hatása nyilvánvaló pszichózisban. Az antipszichotikumokkal kezelt szkizofrén betegekben szignifikánsan több Treg-sejt volt, mint az egészséges kontroll egyénekben, és ez kevesebb negatív tünettől korrelált (149). Egyre több vita folyik arról, hogy ezek a sejtek a pszicho-immun reziliencia kulcsfontosságú közvetítőiként és az immunterápia potenciális kulscélpontjaiként jelenhetnek meg különféle neuropszichiátriai rendellenességekben (17). Érdekes megjegyezni, hogy az APD-k a T-limfociták differenciálódási mintázatát is befolyásolhatják. Egy *in vitro* vizsgálatban a perifériás vér mononukleáris sejtjei, amelyeket klozapinnal vagy riszperidonnal kezeltek, csökkent Th1 sejt differenciálódást és T-bet (egy immunsejt-transzkripció faktor, amelyet eredetileg a Th1 sejtek fejlődésének fő szabályozójaként írtak le) expressziót mutattak, míg a haloperidol csökkentette a GATA3 (fehérje kódoló gén) és Th2 sejtek differenciálódását (163). Az APD-k, mint a haloperidol és a klozapin, nagyszámú gén expresszióját szabályozzák a T-limfocitákban. Egy másik *in vitro* vizsgálatban az APD modulálta az mRNS-miRNS kölcsönhatásokat, és eltérő génexpressziót eredményezett a sejtmetabolizmusban és a T-limfociták oxidatív stresszel összefüggésben álló génjeiben (164). Ezenkívül számos más tanulmány kimutatta az APD-k immunmoduláló hatását a Th1, Th2, Th17 és Treg útvonallal kapcsolatos citokinekre (165, 166).

**B-sejt:** A B-limfociták az adaptív immunrendszer sejtjei, melyek alapvető szerepet játszanak a humorális immunválaszban. Posztmortem tanulmányokban immunhisztológiai módszerek segítségével emelkedett B-sejt számok voltak megfigyelhetőek a szkizofrén betegek hippocampusában, mely eltérések különösen markánsak voltak predominantán negatív tüneteket mutató betegek között (150, 151). Egészséges kontrollokhoz viszonyítva a kezelt betegekben emelkedett abszolút limfocita értékeket mértek, míg a gyógyszeres kezeléssel átesett betegcsoport B-limfocita szám csökkenést mutatott. A megfigyelt

változásokat akut pszichózisban, különösen a paranoid alcsoportba tartozó betegek között érzékelték, és a később megfigyelhető normalizálódás összhangban volt a TH1-TH2 egyensúly felborulásával (141, 157, 167). Egy 2019-es metaanalízisben nem találtak bizonyítékot ezen sejtek számának eltéréseire vérmintákban, azonban a B-sejtekhez kapcsolódó citokinek és bizonyos autoantitestek megnövekedett szintjét mérték. A B-sejtek fejlődésével és működésével, illetve a liquorban vagy agyszövetben előforduló számukkal kapcsolatos vizsgálatok nagyon korlátozottak (168).

**Neutrofil-limfocita arány:** A neutrofil-limfocita arány (NLR) egy egyszerű és könnyen hozzáférhető jelzője a szisztémás gyulladásos válaszoknak. Egészséges kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb átlag NLR értékek és neutrofil százalékok mutathatóak ki, míg a limfocita százalékok esetében csökkenés tapasztalható szkizofrén betegekben. Ugyanakkor nem hozható összefüggésbe az emelkedett NLR érték a betegség súlyosságával vagy időtartamával. Az NLR szintek a gyógyszeresen kezelt, illetve kezeletlen betegek között sem tértek el. Ez idáig tehát az NLR szkizofrén betegek esetében inkább állapotmarkernek tekinthető, mint vonásmarkernek (169). Egy 2021-es áttekintő tanulmány a fentiek mellett összefüggést vélte felfedezni az NLR szám és a pozitív tünetek között (170).

## **2.6 Gyulladáscsökkentő kezelések szkizofréniában**

Növekvő számú irodalmi adat támasztja alá az elképzelést, miszerint az antipszichotikumoknak gyulladáscsökkentő hatása van szkizofrén betegekben és egyéb kísérleti modellekben, illetve humán adatok alapján felmerül az elképzelés, miszerint a gyulladással összefüggésbe hozható fehérjeszintek vérből történő mérése hasznos lehet az antipszichotikumokkal végzett gyógyszeres kezelések válaszkészségének monitorozására (171, 172).

Számos randomizált klinikai kísérlet létezik nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAIDs), mint a celecoxib és aszpirin, melyeket kísérő kezelésként alkalmaztak antipszichotikumok mellett (173). Az **aszpirin** irreverzibilis inhibitora mind a COX1, mind a COX2 útvonalnak, és csökkenti a gyulladási biomarkerek (CRP, IL-6, TNF $\alpha$ ) plazmaszintjét metabolikus szindrómában. Emellett csökkenti a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely választ (174). Egy tanulmány igazolta, hogy 1000 mg napi aszpirinbevitel mérsékelte a tüneteket szkizofréniában egy 3 hónapos kezelés kapcsán, amit a Pozitív és Negatív Tüneteskála értékeinek változása (PANSS) is tükrözött (172, 175,176).

Egy kettős vak, 6 hetes placebo-kontrollált vizsgálat szignifikánsan jobb kimenetelt tárt fel mind a pozitív, mind a negatív tünetek terén abban a csoportban, ahol kiegészítő kezelésként **celecoxib**-ot (COX2 inhibitor) adtak a betegeknek a placebo csoporthoz viszonyítva (177). Mindezek mellett a celecoxibról kimutatták, hogy javítja a kognitív funkciókat a szkizofrénia kezdeti szakaszaiban (178, 179), azonban kiemelendő, hogy a COX2 inhibitorok használata növelheti a szívbetegség kockázatát (180).

A **minocyclin**, egy széles spektrumú tetracyclin gyulladáscsökkentő szer, mely könnyen áthalad a vér-agy gáton és erős gátló hatással rendelkezik a mikroglia sejtekre nézve (181). Kiderült, hogy javítja a negatív tüneteket és a kognitív funkciót főként kezdeti fázisú szkizofréniában (182, 183).

Az antioxidáns szerek csökkentik az oxidatív stresszt, amellyel kapcsolatban egy tanulmány kimutatta, hogy az antioxidáns hatású **N-acetilcisztein** szignifikánsan csökkentette a pszichopatológiai tüneteket szkizofréniában, főként a PANSS összesített, negatív és általános skálákon, a CGI súlyosságbecslő skálán, valamint az akatíziás tünetek javulásával is összefüggést találtak (184). A jövőben a randomizált klinikai kísérleteknek meghatározott betegcsoportokra lenne célszerű fókuszálnia, mint például a hagyományos



antipszichotikumokkal szembeni rezisztencia, fokozott immunaktiváció vagy tüneti profil, mint a predomináns negatív tünetek vagy kognitív diszfunkciók (9).

## 2.7 Infekció és szkizofrénia kapcsolata

Genetikai faktorok nagy valószínűséggel csak egy adott betegség alcsoportban járulnak hozzá a szkizofrénia patogeneziséhez, és a fokozott immunaktiváció a kórkép kapcsán sokszor nem magyarázható csupán genetikai eltérésekkel. Így jelentős szerepet tulajdoníthatunk környezeti faktoroknak is, amely lehet egy infekció, ami aktiválja az immun-fenotípust (185).

**Prenatális infekció:** Egy lehetséges magyarázat a szkizofrénia és számos különböző infekció kapcsolatára, hogy ezek a fertőzések hatással lehetnek a fejlődésben lévő magzati agyra egy közös hatásmechanizmus révén, mint például az anyai immunaktiváció (MIA). Ebben a tekintetben azt várnánk, hogy a magzati idegfejlődést érintő károsodások inkább állnak összefüggésben az egyéni anyai immunválaszokkal, mint magával az infekcióval. Sőt egy prenatális infekció kölcsönösen hatást gyakorolhat egymásra már meglévő genetikai hajlamokkal szkizofrénia nézve, ezzel növelve a betegség kialakulásának kockázatát. Egy in utero gyulladáshoz vezető inzulturn hozzájárulhat fokozott proinflammatorikus citokin expresszióhoz, melyről korábban bebizonyosodott, hogy megbolygatja a neonatális fehérállományi fejlődést (186, 187).

Szkizofréniaival kapcsolatos állatkísérletek azt mutatták, hogy az anyai immunrendszer vírusos vagy bakteriális ágensekkel történő stimulálása terhesség alatt tipikus, szkizofréniahoz hasonló tüneteket eredményez az utódokban (188). Azonban a pre- és perinatális kitétség következtében kialakuló kockázat-emelkedést nem csupán állatmodellek bizonyítják. Bizonyíték szól emellett, hogy a terhesség alatt elszenvedett vírusos infekciók növelhetik a

szkizofrénia kialakulásának kockázatát az utódokban (189). A szkizofrénia és prenatális influenza fertőzés kapcsolatát évtizedek óta észlelték és ismerték (190), de először csak egy 2004-es tanulmány bizonyította a direkt összefüggést az anyai anti-influenza antitest szintek és a betegség kockázata között, különös tekintettel a korai terhességi időszakra (191). A szkizofrénia gyakorisága szintén magasabb Herpes Simplex Vírus2, illetve Toxoplasma gondii szeropozitív anyák utódai esetében (192, 193), bár ezt megcáfoló eredmények is napvilágot láttak (194). Magas anyai IL-8 és TNF $\alpha$  szintek a terhesség alatt szintén összefüggésbe hozhatóak az emelkedett betegség-kockázattal a születendő utódokban (195, 196). Az emelkedett anyai IL-8 szintek terhesség alatt szignifikáns összefüggést mutattak a jobb posterior cingulum és bal entorhinális kortex agytömeg csökkenésével és a megnövekedett ventrikulum térfogattal (197). Hosszas késedelem figyelhető meg a kitettség ideje és a posztpubertás tünetek manifesztációja között, melyre számos magyarázat született. Egyik lehetséges feltételezés, hogy számos infekció hosszú lappangási idővel rendelkezik, majd az immunrendszer gyengülése esetén újra aktiválódik. A toxoplasmosis egy teljes élethosszon keresztül maradhat nyugvó állapotban a gazdatest agyszövetében (198). Ezen kívül számos szkizofréniaival összefüggésbe hozható vírus (HVS, CMV) képes évekig tartó lappangásra az emberi szövetekben. Egy másik potenciális magyarázat humán- és állatkísérletek alapján az, hogy a korai infekciók késleltetett autoimmun reakciót eredményezhetnek (199).

**Perinatális infekció:** A perinatális infekciók – olyan virális kórokozók által, mint a cytomegalovírus, mumpsz vírus, CBV-5 – szintén növelhetik a szkizofrénia kockázatát (200).

**Postnatális és felnőttkori infekció:** A születést követő, gyermekkori, illetve felnőttkori infekciókat szkizofréniaival diagnosztizált betegekben ritkán vizsgálták, illetve a kutatások szenzitivitása a fertőzések feljegyzésével kapcsolatban nem volt kellően magas, mivel egyedül a kórházi felvételt igénylő infekciókat rögzítették (201). Azonban a felnőttkori infekciókat is összefüggésbe hozták a betegség kialakulásával. Cytomegalovírus és Toxoplasma gondii elleni

IgG antitest szintek emelkedését mérték szérumból és cerebrospinális folyadékból új betegségkezdetű szkizofrének esetében, mely antipszichotikus kezelésre normalizálódott (202). Érdekes módon fertőző ágensek markerei összefüggésbe hozhatóak funkcionális deficitekkel a betegségben. A *Toxoplasma gondii* elleni IgG antitestek pozitív összefüggést mutattak a pszichotikus tünetekkel ultramagas kockázatú betegekben (203). HSV-1 kitettség összefüggésbe hozható számos strukturális rendellenességgel szkizofrén betegek agyában és azokban, akiknél magas kockázattal jelentkezhet pszichózis (204–206). Voxelalapú morfometriás analízis kimutatta, hogy HSV-1 antitest pozitív betegeknél szürkeállomány csökkenést tapasztaltak a thalamusban, cerebellumban, pallidumban (204), prefrontális kortexben (205) és az anterior cinguláris kortexben (204). Ezek a betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek neuropszichológiai teszteken, melyek a pszichomotoros sebességet, végrehajtott funkciókat és a verbális memóriát vizsgálták (204, 205). Egy másik tanulmányban a HSV-1 elleni antitestek a kognitív tünetek deficitjével mutattak kapcsolatot (207) megegyezően a vírus ismert hatásaival a kognícióban érintett agyterületeken (208). A HSV-1 kitettség hatását fokozta továbbá a CRP szérumszintek változása is (209).

## **2.8 Autoimmunitás szkizofréniában**

A központi és perifériás immunrendszer funkciók szkizofrén betegekben megfigyelt változása és autoimmun megbetegedésben szenvedő egyéneknél a jellegzetes pszichotikus eltérések megjelenése az autoimmunitás és szkizofréria kapcsolatát vizsgáló tanulmányokhoz vezettek (185). Betegek szérumból és cerebrospinális folyadékából szkizofréniában és egyéb pszichózissal járó megbetegedésben különböző agyi régiók, celluláris fehérjék és diétával kapcsolatos antigének (gliadin, casein) elleni autoantitestek mutathatók ki (210, 211). Néhány vizsgálat az 1-es típusú diabetes mellitus és szkizofréria között összefüggést vélt felfedezni

(212), illetve bizonyos autoantitestek emelkedett értékeit jegyezték le szkizofrénekben. Első epizódos betegekben az anti-cardiolipin és NMDA receptor antitestek szintje mutatott emelkedést, amíg az általános betegpopulációban DNS és dopamin receptor autoantitestek, lupus anticoagulans és rheumatoid faktor emelkedett szintje volt igazolható (58). Változatos, meghatározott agyi régiókkal és antigénekkal keresztreagáló autoantitesteket jegyeztek fel szkizofrén betegek szérumában (213). Neuronális sejt felszíni, N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor és feszültségfüggő kálium csatorna komplex elleni autoantitesteket mutattak ki néhány első epizódos pszichózisban és szkizofréniában szenvedő betegben (13, 58, 214, 215). Az NMDA receptor elleni autoantitestek a szkizofrén betegek megközelítőleg 5–10%-ában voltak kimutathatóak, míg egyes tanulmányok szerint ez bipoláris zavarban szenvedő betegekre nem jellemző (58, 185, 216). Ezek a felfedezések egy határozott kapcsolatot sugallnak a sérült glutamát transzmisszió és a kognitív zavarok között szkizofréniában. Ugyanakkor az NMDA receptor autoantitest szeropozitivitás nem csak szkizofrén betegekre korlátozódik. Depresszióban és bipoláris zavarban szenvedők esetében is együttesen háromszor nagyobb a valószínűsége, hogy NMDA receptor antitest titer emelkedést mérjenek kontrollokhoz viszonyítva (217). Jellegzetes klinikai vonások, mint kognitív deficit és akut pszichózis, melyek ismeretesek szkizofréniában, szintén jelen lehetnek szisztémás lupus erythematosusban (SLE) (218). Hasonlóan emelkedett szintű proinflammatorikus molekulákat találtak első epizódos szkizofrén és SLE-ben szenvedő betegekben (219, 220). Érdekes módon autoimmun betegség jelenléte esetén szkizofrén betegekben magasabb a várható élettartam, mint a csak autoimmun betegségben szenvedő kontrollcsoportokban (thyrotoxicosis, intesztinális malabszorpció, szerzett hemolítikus anaemia, krónikus aktív hepatitis, intesztinális cystitis, alopecia areata, myositis, polymyalgia rheumatica, Sjögren-szindróma) (212). Egy másik tanulmányban azonban egy elsődleges autoimmun megbetegedés jelenléte 29%-kal növelte a szkizofréniára kockázatát, és az érték tovább emelkedett, ha korábbi infekciókon is átesett az

adott beteg (5). Érdekes módon ezzel ellentétes kapcsolatot figyeltek meg szkizofrénia és rheumatoid arthritis (RA) között. Szkizofrén betegekben 2–3-szor kisebb kockázattal alakulhat ki RA egészséges kontrollokhoz viszonyítva, és RA-ban szenvedő betegekben kisebb kockázattal alakul ki szkizofrénia (221, 222). Szintén összefüggést véltek felfedezni a szkizofrénia és az atópiás betegségek, allergiák között. Egy tanulmány módosult kockázati értékeket írt le asthmás (emelkedett kockázat), allergiás rhinitisben (csökkent kockázat) szenvedő és urticariás (csökkent kockázat) szkizofrén betegek esetében (223).

## **2.9 Immunrendszer – genetika - szkizofrénia**

Kutatások alapján a szkizofrénia gyakran családi halmozódást mutat. Család- és ikervizsgálatok megerősítették, hogy a szkizofrénia rizikója az átlagpopulációhoz képest 10-szeres azoknál, akiknek elsőfokú rokonaik közül valaki a betegségben szenved. A szkizofrénia örökölhetősége közismerten magas, így a genetikai hajlam a legkutatottabb kockázati faktor a betegség kifejlődése tekintetében, de akárcsak számos gyakori betegség esetében, az öröklődési mintázat meglehetősen komplex (6). Megfelelő méretű teljes genomasszociációs vizsgálatok 7 szignifikáns lókuszt azonosítottak, de a legerősebb asszociációt a kiterjesztett major hisztokompatibilitási komplex (MHC) régióval jegyezték le a 6-os kromoszómán (224). Korai metaanalízisek szintén szignifikáns összefüggéseket dokumentáltak korábban a betegséghez kapcsolt szekvencia-variánsok és az MHC között (225–227), ezzel az MHC géneket az egyik leggyakrabban ismételt genetikai kockázati tényezővé téve a betegségben. Maga az MHC több mint 200 gént kódol, melyek közül számos kulcsfontosságú szerepet játszik mind a központi idegrendszeri, mind az immunológiai funkciókban (228). A 6-os kromoszóma ezen régiója szintén összefüggésben áll autoimmun betegségek emelkedett kockázatával (229, 230), melyek közül néhány akár 45%-ban is hozzájárulhat a szkizofrénia

kialakulásának kockázatához (212). Egy tanulmány 144 különböző mértékben expresszált, immunválaszhoz és gyulladáshoz köthető gént azonosított szkizofrén betegek hippocampusában (231), ezzel járulékos bizonyítékot szolgáltatva ahhoz, hogy a rendellenes gyulladáshoz vezető válaszok szerepet játszhatnak a betegség patogenezisében. Egy pontos nukleotid-polimorfizmuson (SNP) alapuló teljes genom szélességet vizsgáló asszociációs tanulmányok (GWAS) számos, az immunrendszerhez és azok megfelelő biológiai útvonalaihoz köthető gént találtak érintettnek pszichiátriai megbetegedésekben (226, 232). Kapcsoltságot vizsgáló kutatások SNP-t azonosítottak az  $INF\gamma$  génen, mely mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszban fontos szabályozó szereppel bír, illetve összefüggésbe hozták kétszeresen emelkedett paranoid szkizofrénia kockázattal (233). Az IL-12 és IL-10 gének promóter variánsain megfigyelt allélgyakoriságbeli és IL-1 génexpresszióbeli különbségeket jegyezték le szkizofrén betegek között (234–236). Genetikai tanulmányok kimutatták, hogy az IL-1 $\beta$  gén növelheti a szkizofrénia kockázatát (237–239), és két mielopoetikus differenciációért felelős gén, a kolónia stimuláló faktor receptor- $\alpha$  (CSF2R- $\alpha$ ) és az IL-3 receptor- $\alpha$  (IL3RA) szintén összefüggésbe hozható a betegséggel (240–242). Szignifikáns felülszabályozása figyelhető meg az IL-6, IL-8 és IL-1 $\beta$  gyulladáshoz vezető markerek géneinek szkizofrén betegek dorsolaterális prefrontális cortexében (DLPFC) (243).

**Gén-patogén interakció:** Specifikus gén-patogén interakciókat szintén dokumentáltak az elmúlt években szkizofrénia kapcsán. Egy tanulmányban, mely 245 szkizofrénia hajlamosító gént és számos, a betegség kockázatát növelő patogén közötti lehetséges interakciót vizsgálta (244), azt találták, hogy a vizsgált gének 21%-a kölcsönösen hat egymásra az influenzavírussal, 22%-a a herpes simplex vírussal, 18%-a a cytomegalovírussal, 12,6%-a rubeolával és 16%-a toxoplasma gondii-val. Számos, a szkizofréniahoz köthető protein elleni autoimmunitás patogén infekció következménye lehet, mely az említett patogének által termelt fehérjék és a szkizofrénia hajlamosító gének termékei között megfigyelhető homológia következtében

alakulhat ki (199). Ez a fajta egymáshoz köthetőség – gének és kockázati faktorok között – segíthet megmagyarázni néhány ellentmondást a genetikai asszociációkat vizsgáló tanulmányokban (245).

### **3 CÉLKITŰZÉSEK**

Fő célkitűzésünk volt, hogy a fent részletezett potenciális immunológiai eltéréseket részletező elméleti áttekintést követően összefüggést keressünk a szkizofrén betegek szérum OPN koncentrációja és a klinikai tünetek súlyossága között, mivel jelenlegi tudásunk szerint az OPN koncentrációt a mai napig nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Célunk volt továbbá, hogy megmérjük a IFN $\gamma$ , mint Th1 sejtekre jellegzetes, az IL-10, mint Th2 alcsoporttal asszociált és IL-8, mint Th17 limfocitákra utaló citokinek szérumkoncentrációját, valamint kiszámítottuk vérkép alapján a neutrofil granulocita-limfocita arányszámot (NLR) megítélendő relevanciájukat a betegség súlyosságának becslésében.

### **4 ANYAG ÉS MÓDSZER**

#### **4.1 Minták**

Összesen 22, a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján kezelt beteget vontunk be a vizsgálatba (1. táblázat). Minden betegnél szkizofrénia diagnózisa állt fenn a Mentális zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve, 5. kiadás (DSM-5) alapján. Emellett átfogó pszichiátriai kiértékeléseken, valamint az akut pszichotikus exacerbáció felmérésén estek át a pozitív és negatív szindróma skála (PANSS) és a globális klinikai összbemérés skála (CGI) alapján. A vizsgálat során minden beteg antipszichotikus

farmakoterápiában részesült. A kizárási kritériumok között akut vagy krónikus szomatikus társbetegségek (allergia, autoimmun betegségek, rák, láz, fertőzés) szerepeltek. Az NLR-t a vérképből számítottuk ki. Minden beteg beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe, és aláírt egy írásos beleegyező nyilatkozatot. A tanulmányt a Regionális Klinikai Kutatási Etikai Bizottság hagyta jóvá (5951-PTE 2015).

Schizophrenia patients (n = 22)	
Age	49 ± 10.21
Sex (male)	13 (59.09%)
Family history (positive)	8 (36.4%)
Smoking habits (yes)	13 (59.09%)
Marital status (not married)	21 (95.5%)
Disease duration (years)	23.6 ± 7.49
Length of hospitalization (weeks)	3.29 ± 1.27
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 2.3
Cholesterol (mmol/l)	4.8 ± 1.1
Triglyceride (mmol/l)	1.5 ± 0.83
<b>Anti-psychotic therapy</b>	
Number of drugs (one/more)	5 (22.73%)/17 (77.27%)
Type of therapy (first generation/second generation/combined)	1 (4.55%)/11 (50%)/10 (45.45%)
Length of therapy (short-term/long-term)	3.4 ± 1.81 weeks (n = 11)/8.82 ± 5.95 years (n = 11)
<b>Clinical parameter</b>	
CGI	4.045 ± 0.95
PANSS-total	71.91 ± 15.61
PANSS-general	33.95 ± 10.11
PANSS-negative	19.73 ± 3.03
PANSS-positive	18.23 ± 5.81

CGI, Clinical Global Impression; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. Data are presented as n% or mean ± SD.

## 1. Táblázat - Betegadatok

## 4.2 Osteopontin, IFN $\gamma$ , IL-10 és IL-8 koncentráció meghatározása szkizofrén betegek szérummintáiban

A páciensektől perifériás vérmintát vettünk, majd a fent megnevezett markerek szérumkoncentrációját ELISA kitékkel (OPN és IL10: Bio-Techne, Minneapolis, MN, USA; IFN $\gamma$  és IL-8: BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) határoztuk meg a gyártó protokollját követve. A reakciót TMB-vel hívtuk elő, és iEMS MF mikrofotométerrel (Thermo Labsystem, Beverly MA, USA) 450 nm-en mértük le.



### 4.3 Statisztikai analízis

A statisztikai kiértékelést az SPSS v. 25.0 statisztikai csomaggal (IBM, USA) végeztük. A változók eloszlásának tesztelésére az esetek kis száma miatt Shapiro-Wilk normalitás tesztet alkalmaztunk. A folytonos változókat a Mann-Whitney U-teszttel vagy a Student-féle t-teszttel hasonlítottuk össze. A folytonos változók közötti kapcsolatot Spearman korrelációval értékeltük. A  $p < 0,05$  értéket szignifikánsnak tekintettük.

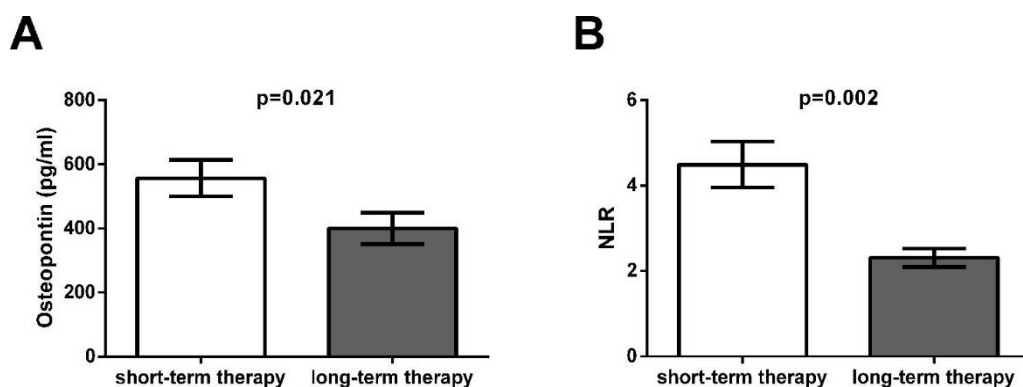
## 5 EREDMÉNYEK

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az OPN koncentráció és a PANSS-total és PANSS általános pontszámokkal mért tüneti súlyosságok között. Továbbá az IFNy szint és az NLR szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a PANSS-összes, a PANSS-pozitív, a PANSS-általános és a CGI pontszámokkal (2. táblázat). Az OPN szérumkoncentrációja szintén szignifikáns korrelációt mutatott az NLR-rel ( $p = 0,005$  és  $r = 0,598$ ). A mért markerek közül az alkalmazott antipszichotikum terápia csak az OPN és az NLR koncentrációjára gyakorolt szignifikáns hatást. A hosszan tartó antipszichotikum kezelésben részesülő betegek NLR-értéke ( $p = 0,002$ ) és OPN-szintje ( $p = 0,021$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rövid távú kezelésben részesülő betegek esetében (1. ábra). Érdekes, hogy az egyetlen riszperidon monoterápiában részesülő betegnél a mért citokinek kiugró értékeket mutattak, ezért ki kellett zárni a statisztikai elemzésből. A riszperidon más antipszichotikumokkal együtt alkalmazva nem volt szignifikáns hatással a vizsgált citokinek koncentrációjára. Az IL-10 és IL-8 koncentrációk nem mutattak szignifikáns összefüggést a feltüntetett klinikai adatokkal. Az életkor, a nem, a betegség időtartama, a dohányzás, a BMI, a koleszterin és a triglicerid szint nem befolyásolta a vizsgált markerek szintjét.

Clinical parameters		IFN $\gamma$	OPN	NLR	NLR
CGI	Correlation coefficient	0.524	0.340	0.506	0.506
	<b>p value</b>	0.018	0.142	0.019	0.019
PANSS-total	Correlation coefficient	0.536	0.563	0.594	0.594
	<b>p value</b>	0.015	0.010	0.005	0.005
PANSS-general	Correlation coefficient	0.616	0.526	0.543	0.543
	<b>p value</b>	0.004	0.017	0.011	0.011
PANSS-negative	Correlation coefficient	-0.211	0.158	0.227	0.227
	<b>p value</b>	0.371	0.505	0.322	0.322
PANSS-positive	Correlation coefficient	0.496	0.417	0.552	0.552
	<b>p value</b>	0.026	0.067	0.009	0.009

CGI, Clinical Global Impression; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; IFN $\gamma$ , interferon gamma; OPN, osteopontin; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

2. Táblázat - Összefüggések a klinikai paraméterek és a szérumban interferon gamma (IFN $\gamma$ ), az osteopontin (OPN) koncentráció és a neutrofil-limfocita arány (NLR) között.



1. Ábra - Az antipszichotikum kezelés hatása az osteopontin szérumban koncentrációra (OPN) és a neutrofil-limfocita arányra (NLR). (A) Az OPN szérumban koncentráció szignifikánsan csökkent ( $p = 0,021$ ) a hosszan tartó antipszichotikum terápiaiban ( $8,8 \pm 5,9$  év) részesülő betegeknél, összehasonlítva a rövid távú kezelésben részesülő betegeknél ( $3,5 \pm 1,9$  hét). (B) Az NLR is szignifikánsan csökkent ( $p = 0,002$ ) a hosszú távú antipszichotikum terápiaiban ( $8,8 \pm 5,9$  év) részesülő betegeknél, összehasonlítva a rövid távú ( $3,5 \pm 1,9$  hét) kezelésben részesülő betegeknél.

## 6 MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

Ebben a tanulmányban az OPN koncentrációját mértük szkizofrén betegek perifériás vérmintáiból, amelyre eddig tudomásunk szerint nem került sor ebben a betegségben. Azt találtuk, hogy a szérum OPN szint szignifikánsan korrelált a tünetek súlyosságának mérésére szolgáló PANSS-összes és PANSS-általános pontszámokkal. Az OPN-ról leírták, hogy fokozza a Th1-választ (247), így további hatást gyakorolhat a Th1 irányba történő egyensúly eltolódásra az emelkedett IFN $\gamma$  koncentrációjú szkizofrén betegekben. Eredményeink szerint az OPN szérumkoncentrációja szignifikáns korrelációt mutatott az NLR-rel, ami arra utal, hogy immunmoduláló hatása fokozhatja a gyulladásos válaszreakciókat szkizofréniában. Elsőként elemeztük az antipszichotikum kezelés lehetséges hatásait az OPN szérumszintjére, és azt az eredményt találtuk, hogy az évekig tartó antipszichotikumokkal végzett kezelés jelentősen csökkentette az OPN szérumszinteket. Figyelemre méltó, hogy vizsgálatunkban az egyetlen, riszperidon monoterápiában részesülő betegnél rendkívül magas volt az OPN koncentráció. Ez összhangban van egy, a közelmúltban végzett tanulmány eredményeivel, amely szerint a riszperidon monoterápia során az OPN hírvivő RNS (mRNS) expressziója jelentősen megnőtt (250). Megállapítottuk, hogy az NLR szignifikánsan korrelált a PANSS összpontszámmal, amit Kulaksizoglu, B. és Kulaksizoglu, S. (251) is leírtak. Ezen túlmenően eredményeink szerint az NLR is szignifikáns korrelációt mutatott a PANSS-pozitív és a PANSS-általános és a CGI pontszámokkal. Ezen eredmények összefüggésre utalnak az NLR aktuális értéke és a szkizofréniás tüneti súlyossága között, továbbá eredményeink azt mutatták, hogy több éves antipszichotikum kezelés szignifikánsan csökkentette az NLR-t. A citokinek potenciális állapot- vagy vonásmarkernek tekinthetők szkizofrén betegekben (25, 185). Az IFN $\gamma$  szérumkoncentrációja emelkedett szkizofréniában (252), de az eredmények ellentmondásosak, hogy vonásmarkernek tekinthető-e. Megállapítottuk, hogy az IFN $\gamma$ -szint szignifikáns korrelációt mutatott a PANSS-összes, PANSS-pozitív, PANSS-általános alpontszámokkal és

a CGI-pontszámmal, így az IFN $\gamma$ -szint a betegség súlyosságának indikatív markere lehet a betegségben. Az IL-8 egy gyulladásos kemokin, amely szignifikánsan felülszabályozott a szkizofréniában szenvedő egyének dorsolaterális prefrontális kérgi régiójában (243), és egy olyan perifériás gyulladásos biomarker, amely első pszichotikus epizódos (FEP)-betegekben (253) és többszörös epizódos átesett szkizofrén (MES) betegekben (243) is kimutatható. Szignifikáns pozitív korrelációt mutattak ki az IL-8 szérumszintje és a PANSS negatív alskála között neuroleptikum kezelés mentes szkizofrén betegekben (254). A mi eredményeink alapján nem tudunk szignifikáns korrelációt kimutatni az IL-8 szintje és a PANSS skálák között antipszichotikummal kezelt egyéneknél. Emelkedett IL-10 szinteket mértek FEP-ben (165) és MES-ben (252) szenvedő betegeknél. Azonban leírtak olyan eseteket is, amikor az IL-10 szint csökkent FEP-ben, és fordított korrelációt mutatott a PANSS-negatív alskálával (255). Egy közelmúltban végzett tanulmány nem mutatott ki összefüggést az IL-10 koncentrációja és a PANSS pontszám között (256), ami egybevág eredményeinkkel. Noto és munkatársai (165) által prezentált eredmények szerint a riszperidon kezelést követően az IL-10 koncentrációja szignifikánsan csökkent, és érdekesség, hogy a riszperidon monoterápiában részesülő betegünk szérumszintjében nem tudunk IL-10-et kimutatni. Mindazonáltal azt találtuk, hogy a riszperidon más antipszichotikumokkal együtt alkalmazva nem volt szignifikáns hatással az IL-10 vagy az OPN szintekre. Az antipszichotikum kezelésben részesülő szkizofrén betegeknél fennáll a metabolikus szindróma kialakulásának kockázata, és bár a mögöttes konkrét mechanizmusok még nem tisztázottak, az antipszichotikumok használatának időtartama kockázati tényező lehet (257), ugyanakkor eredményeink azt mutatták, hogy a BMI, a koleszterin és a triglicerid szintek nem különböztek szignifikáns mértékben a rövid és hosszú távú antipszichotikum terápiaiban részesülő betegekben. Továbbá azt is megállapítottuk, hogy az OPN, IFN $\gamma$ , IL-10, IL-8 koncentrációk és az NLR nem korreláltak a BMI-vel, a koleszterin- és trigliceridszinttel, ami alátámasztja azt az elméletet, hogy az antipszichotikum terápia és az

immunológiai tényezők mellett a genetikának és életmódi tényezőknek is jelentős szerepe lehet az elhízásban és a vérsírszintek megváltozásában (257).

Vizsgálatunk korlátja, hogy egészséges kontrollokat nem vontunk be a tanulmányba, ugyanakkor eredeti célunk is az volt, hogy a mért immunológiai markereket összefüggésbe hozzuk a szkizofrénia tüneteinek súlyosságával.

## 7 ÖSSZEFOGLALÁS

A gyulladás és az immunrendszer zavara számos útvonalon keresztül hozzájárulhat a szkizofrénia patogeneziséhez. Az OPN egy citokinszerű glikoprotein, amely részt vesz a gyulladásban és az immunválasz modulációjában, valamint közvetlenül módosíthatja a mikroglia citokin expresszióját és túlélését. A közelmúltban leírásra került az OPN fokozott génexpressziója FEP-ben, azonban a mai napig nem vizsgálták szerepét szkizofréniaiban. A T-helper szubtypusok közötti egyensúly megbomlása a betegség vulnerabilitási faktora lehet. Ebben a tanulmányban elemeztük az OPN koncentrációját, a T-helper altípusokhoz kapcsolódó citokinek szintjét ( IFN $\gamma$ : Th1, IL-10: Th2, IL-8: Th17) és a neutrofil-limfocita arányt (NLR) 22 szkizofrén betegben. A tünetek súlyosságát PANSS és CGI segítségével értékeltük. A szérumban OPN, IFN $\gamma$ , IL-10 és IL-8 koncentrációját ELISA kitékkel mértük, az NLR-t a vérképből számítottuk ki.

Összességében eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az OPN és az IFN $\gamma$  szérumban koncentrációk szignifikánsan korreláltak a PANSS összpontszámmal és a PANSS általános pontszámokkal. Ezenkívül az IFN $\gamma$  perifériás szérumszintje szignifikáns korrelációt mutatott a PANSS-pozitív pontszámokkal, ami a Th1 altípus relevanciájára utal a magas PANSS-pozitív pontszámot mutató szkizofrén betegek esetében. Az NLR szignifikánsan

korrelált a PANSS pontszámokkal, ami megerősíteni látszik a szkizofrénia gyulladásos hipotézisét. Az antipszichotikum kezelés szignifikáns hatást gyakorolt az OPN és az NLR szintekre, de nem az IFNy szintjére. A megnövekedett NLR mellett az OPN és az IFNy emelkedett koncentrációja tükrözheti a szkizofrénia súlyosságát, és alátámaszthatja a betegség immunpatogenezisének elméletét.

## 8 IRODALOMJEGYZÉK

1. KHANDAKER GM, MEYER U, JONES PB: Neuroinflammation and Schizophrenia **2020**. Springer Nature Switzerland AG.
2. KRAPELIN E: Über Psychosen nach Influenza. **1890**. Dtsch Med Wochenschr 16:209-212
3. WAGNER-JAUREGG J: Fieberbehandlung bei psychosen. **1926**. Wien Med Wochenschr 76:79-82
4. BECHTER K: The mild encephalitis-hypothesis--new findings and studies. Psychiatr Prax. **2004**; 31 Suppl 1: S41-3.
5. BENROS ME: Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am J Psychiatry **2011**; 168(12):1303-10.
6. SMYTH AM, LAWRIE SM: The neuroimmunology of schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci. **2013**; 11(3):107–117.
7. BERGINK V, GIBNEY SM, DREXHAGE HA: Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. Biol Psychiatry. **2014**; 75(4):324–331.
8. KHANDAKER GM, COUSINS L, DEAKIN J, LENNOX BR, YOLKEN R, JONES PB: Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. Lancet Psychiatry. **2015**; 2(3):258–270.)
9. FÜREDI J, NÉMETH A: A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Kiadó, Budapest, 2015
10. MAYILYAN KR, WEINBERGER DR, SIM RB: The complement system in schizophrenia. Drug News Perspect. **2008**; 21(4):200–210.
11. MÜLLER N, WEIDINGER E, LEITNER B, SCHWARZ MJ: The role of inflammation in schizophrenia. Front Neurosci. **2015**; 9:372.
12. 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(10):1121–1128
13. ZANDI MS, IRANI SR, LANG B, WATERS P, JONES PB, MCKENNA P ÉS MTSAI: Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. J Neurol. **2011**; 258(4):686–688.

14. HOHLFELD R, KERSCHENSTEINER M, MEINL E: Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology*. **2007**; 68(22 Suppl 3): S58–563; discussion S91–96
15. KERSCHENSTEINER M, MEINL E, HOHLFELD R: Neuro-immune crosstalk in CNS diseases. *Neuroscience* . **2009**; 158(3):1122-32.
16. ELKJAER ML, FRISCH T, REYNOLDS R, KACPROWSKI T, BURTON M, KRUSE TA: Molecular signature of different lesion types in the brain white matter of patients with progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*. **2019** 11;7(1):205
17. BERK M, LEBOYER M, SOMMER IE: *Immuno-Psychiatry - Facts and Prospects 2021*. Springer Nature Switzerland AG.
18. FERRARI G, TOFFANO G, SKAPER SD: Epidermal growth factor exerts neuronotrophic effects on dopaminergic and GABAergic CNS neurons: comparison with basic fibroblast growth factor. *J Neurosci Res*. **1991**; 30:493–497
19. LI Y, LIU L, BARGER SW, GRIFFIN WS: Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci*. **2003**; 23:1605–1611.
20. NAMBA H, NAGANO T, IWAKURA Y, XIONG H, JOURDI H, TAKEI N, ÉS MTSAI. Transforming growth factor alpha attenuates the functional expression of AMPA receptors in cortical GABAergic neurons. *Mol Cell Neurosci*. **2006**; 31:628–641.
21. NAMBA H, TAKEI N, NAWA H: Transforming growth factor-alpha changes firing properties of developing neocortical GABAergic neurons by down-regulation of voltage-gated potassium currents. *Neuroscience*. **2003**; 122:637–646.
22. QIN L, WU X, BLOCK ML, LIU Y, BREESE GR, HONG JS, ÉS MTSAI: Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. **2007**; 55:453–462.
23. KRONFOL Z, REMICK DG: Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. **2000**; 157:683–694.
24. RAISON CL, MILLER AH: Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*. **2011**; 13:467–475.



25. MILLER BJ, BUCKLEY P, SEABOLT W, MELLOR A, KIRKPATRICK B: Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. **2011**; 70(7):663–671.
26. GARVER DL, TAMAS RL, HOLCOMB JA: Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology*. **2003**; 28(8):1515–1520.
27. SMITH RS, MAES M: The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses*. **1995**.
28. SCHWARZ MJ, CHIANG S, MÜLLER N, ACKENHEIL M: T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav. Immun*. **2001**. 15:340–70.
29. WU D, LV P, LI F, ZHANG W, FU G, DAI J, MTSAI: Association of peripheral cytokine levels with cerebral structural abnormalities in schizophrenia. *Brain Res*. **2019**. 1724:146463
30. RODRIGUES-AMORIM D, RIVERA-BALTANÁS T, LÓPEZ M, SPUCH C, OLIVARES JM, AGÍS-BALBOA RC: Schizophrenia: a review of potential biomarkers. *J. Psychiatr. Res*. **2017**. 93:37–49.
31. EFTEKHARIAN MM, OMRANI MD, ARSANG-JANG S, TAHERI M, GHAFOURI-FARD S: Serum cytokine profile in schizophrenic patients. *Hum. Antibodies*. **2019**. 27:23–29.
32. REALE M, COSTANTINI E, GREIG NH: Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Front Psychiatry*. **2021**; 12:536257
33. TOURJMAN V, KOUASSI É, KOUÉ MÈ, ROCCHETTI M, FORTIN-FOURNIER S, FUSAR-POLI P, POTVIN S: Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. **2013**; 151(1–3):43–47.
34. UPTHEGROVE R, MANZANARES-TESON N, BARNES NM: Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. **2014**; 155(1–3):101–108.

35. SÖDERLUND J, SCHRÖDER J, NORDIN C, SAMUELSSON M, WALTHER-JALLOW L, KARLSSON H, ÉS MTSAI: Activation of brain interleukin-1b in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2009**; 14:1069.
36. BARAK V, BARAK Y, LEVINE J, NISMAN B, ROISMAN I: Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol*. **1995**; 6:61–9.
37. MILLER BJ, CULPEPPER N, RAPAPORT MH: C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. **2014**; 7(4):223–230.
38. FILLMAN SG, CLOONAN N, MILLER LC, WEICKERT CS: Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2013**; 18(2):133.
39. GARCIA-RIZO C, FERNANDEZ-EGEA E, OLIVEIRA C, JUSTICIA A, BERNARDO M, KIRKPATRICK B: Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res*. **2012**; 198(2):212–215.
40. YIRMIYA R, GOSHEN I: Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. **2011**; 25(2):181–213.
41. HARRISON NA, DOELLER CF, VOON V, BURGESS N, CRITCHLEY HD: Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. **2014**; 76(7):585–593.
42. GOLDSMITH DR, RAPAPORT MH, MILLER BJ: A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. **2016**; 21(12):1696-1709.
43. PILLINGER T, OSIMO EF, BRUGGER S, MONDELLI V, MCCUTCHEON RA, HOWES OD: A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull*. **2019**; 45(5):1120-1133.
44. FRYDECKA D, MISIAK B, PAWLAK-ADAMSKA E, KARABON L, TOMKIEWICZ A, SEDLACZEK P ÉS MTSAI: Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive

- deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2015**; 265(6):449-59.
45. WANG AK, MILLER BJ: Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull.* **2018**; 44(1):75-83.
  46. CARLSSON A: The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **1988**; 1(3):179-86.
  47. LING ZD, POTTER ED, LIPTON JW, CARVEY PM: Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol.* **1998**; 149(2):411-23.
  48. KABIERSCH A, FURUKAWA H, DEL REY A, BESEDOVSKY HO: Administration of interleukin-1 at birth affects dopaminergic neurons in adult mice. *Ann N Y Acad Sci.* **1998**; 840:123-7.
  49. POTTER ED, LING ZD, CARVEY PM: Cytokine-induced conversion of mesencephalic-derived progenitor cells into dopamine neurons. *Cell Tissue Res.* **1999**; 296(2):235-46.
  50. JARSKOG LF, XIAO H, WILKIE MB, LAUDER JM, GILMORE JH: Cytokine regulation of embryonic rat dopamine and serotonin neuronal survival in vitro. *Int J Dev Neurosci.* **1997**; 15(6):711-6.
  51. WINTER C, DJODARI-IRANI A, SOHR R, MORGENSTERN R, FELDON J, JUCKEL G, MTSAI: Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2009**; 12(4):513-24.
  52. FELGER JC, MUN J, KIMMEL HL, NYE JA, DRAKE DF, HERNANDEZ CR, MTSAI: Chronic interferon- $\alpha$  decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology.* **2013**; 38(11):2179-87.
  53. MÜLLER N, ACKENHEIL M: Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res.* **1995**; 14(3):223-8.

54. NIKOLICH-ZUGICH J: Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol.* **2008**; 8(7):512-22.
55. STONE TW: Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev.* 1993; 45(3):309-79.
56. MÜLLER N, SCHWARZ MJ: The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl.* **2007**; (72):269-80.
57. MÜLLER N, MYINT AM, SCHWARZ MJ: Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des.* **2011**; 17(2):130-6.
58. STEINER J, WALTER M, GLANZ W, SARNYAI Z, BERNSTEIN HG, VIELHABER S ÉS MTSAI: 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(3):271-8.
59. ERHARDT S, BLENNOW K, NORDIN C, SKOGH E, LINDSTRÖM LH, ENGBERG G: Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* **2001**; 313(1-2):96-8.
60. LINDERHOLM KR, SKOGH E, OLSSON SK, DAHL ML, HOLTZE M, ENGBERG G ÉS MTSAI: Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* **2012**; 38(3):426-32.
61. SCHWARCZ R, RASSOULPOUR A, WU HQ, MEDOFF D, TAMMINGA CA, ROBERTS RC: Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2001**; 50(7):521-30.
62. SATHYASAIKUMAR KV, STACHOWSKI EK, WONODI I, ROBERTS RC, RASSOULPOUR A, MCMAHON RP ÉS MTSAI: Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* **2011**; 37(6):1147-56.
63. OLSSON SK, ANDERSSON AS, LINDERHOLM KR, HOLTZE M, NILSSON-TODD LK, SCHWIELER L ÉS MTSAI: Elevated levels of kynurenic acid change the dopaminergic

- response to amphetamine: implications for schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2009**; 12(4):501-12.
64. CONDRAY R, DOUGHERTY JR GG, KESHAVAN MS, REDDY RD, HAAS GL, MONTROSE DM, MTSAI: 3-Hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2011**; 14(6):756-67.
  65. MYINT AM, SCHWARZ MJ, VERKERK R, MUELLER HH, ZACH J, SCHARPÉ S, MTSAI: Reversal of imbalance between kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine by antipsychotics in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients. *Brain Behav Immun.* **2011**; 25(8):1576-81.
  66. DANTZER R, O'CONNOR JC, FREUND GG, JOHNSON RW, KELLEY KW: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* **2008**; 9(1):46–56
  67. GASQUE P, DEAN YD, MCGREAL EP, VANBEEK J, MORGAN BP: Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology.* **2000**; 49(1-2):171–186
  68. RUS H, CUDRICI C, DAVID S, NICULESCU F: The complement system in central nervous system diseases. *Autoimmunity.* **2006**; 39(5):395–402.
  69. LANZREIN AS, JOBST KA, THIEL S, JENSENIUS JC, SIM RB, PERRY VH, SIM E: Mannan-binding lectin in human serum, cerebrospinal fluid and brain tissue and its role in Alzheimer's disease. *Neuroreport.* **1998**; 9(7):1491–1495.
  70. BONIFATI DM, KISHORE U: Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mol Immunol.* **2007**; 44(5):999–1010.
  71. MCGEER PL, AKIYAMA H, ITAGAKI S, MCGEER EG: Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neurosci Lett.* **1989**; 107(1-3):341–346.

72. YASOJIMA K, SCHWAB C, MCGEER EG, MCGEER PL: Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol.* **1999**; 154(3):927–936.
73. SINGHRAO SK, NEAL JW, MORGAN BP, GASQUE P: Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp Neurol.* **1999**; 159(2):362–376.
74. MORERA AL, HENRY M, GARCÍA-HERNÁNDEZ A, FERNÁNDEZ-LÓPEZ L: Acute phase proteins as biological markers of negative psychopathology in paranoid schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* **2007**; 35(4):249-52.
75. NIMGAONKAR VL, PRASAD KM, CHOWDARI KV, SEVERANCE EG, YOLKEN RH: The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. *Mol Psychiatry.* **2017**; 22(11):1554-1561.
76. HUTTENLOCHER PR: Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* **1979**; 163(2):195–205.
77. FEINBERG I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* **1982**; 17(4):319–34.
78. GLANTZ LA, LEWIS DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **2000**; 57(1):65–73.
79. SWEET RA, HENTELEFF RA, ZHANG W, SAMPSON AR, LEWIS DA: Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **2009**; 34(2):374–89.
80. MCCARLEY RW, WIBLE CG, FRUMIN M, HIRAYASU Y, LEVITT JJ, FISCHER IA, ÉS MTSAI: MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **1999**; 45(9):1099–119.
81. HONEA R, CROW TJ, PASSINGHAM D, MACKAY CE: Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* **2005**; 162(12):2233–45.

82. HAKOBYAN S, BOYAJYAN A, SIM RB: Classical pathway complement activity in schizophrenia. *Neurosci Lett.* **2005**; 374(1):35–7.
83. MAYILYAN KR, ARNOLD JN, PRESANIS JS, SOGHOYAN AF, SIM RB: Increased complement classical and mannan- binding lectin pathway activities in schizophrenia. *Neurosci Lett.* **2006**; 404(3):336–41.
84. HAVIK B, LE HELLARD S, RIETSCHER M, LYBAEK H, DJUROVIC S, MATTHEISEN M, ÉS MTSAI: The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2011**; 70(1):35–42.
85. RIPKE S, NEALE BM, CORVIN A, WALTERS JT, FARH K ÉS MTSAI: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* **2014**; 511(7510):421–7.
86. ESCUDERO-ESPARZA A, KALCHISHKOVA N, KURBASIC E, JIANG WG, BLOM AM: The novel complement inhibitor human CUB and Sushi multiple domains 1 (CSMD1) protein promotes factor I-mediated degradation of C4b and C3b and inhibits the membrane attack complex assembly. *FASEB J.* **2013**; 27(12):5083–93.
87. STEEN VM, NEPAL C, ERSLAND KM, HOLDHUS R, NAEVDAL M, RATVIK SM, ÉS MTSAI: Neuropsychological deficits in mice depleted of the schizophrenia susceptibility gene CSMD1. *PLoS One.* **2013**; 8(11): e79501.
88. SEKAR A, BIALAS AR, DE RIVERA H, DAVIS A, HAMMOND TR, KAMITAKI N, ÉS MTSAI: Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* **2016**; 530(7589):177–83.
89. PRASAD KM, CHOWDARI KV, D’AIUTO LA, IYENGAR S, STANLEY JA, NIMGAONKAR VL: Neuropil contraction in relation to Complement C4 gene copy numbers in independent cohorts of adolescent-onset and young adult-onset schizophrenia patients-a pilot study. *Transl Psychiatry.* **2018**; 8(1):134.
90. MILLER AH, RAISON CL: The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* **2016**; 16(1):22-34.

91. GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, NANDI S, SEE P, GOKHAN S ÉS MTSAI: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. **2010**; 330(6005):841–845.
92. KETTENMANN H, HANISCH UK, NODA M, VERKHRATSKY A: Physiology of microglia. *Physiol Rev*. **2011**; 91(2):461–553
93. MONJI A, KATO TA, MIZOGUCHI Y, HORIKAWA H, SEKI Y, KASAI M ÉS MTSAI: Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **2013**; 42:115–121
94. WRIGHT-JIN EC, GUTMANN DH: Microglia as Dynamic Cellular Mediators of Brain Function. *Trends Mol Med*. **2019**; 25(11):967-979.
95. MONDELLI V, VERNON AC, TURKHEIMER F, DAZZAN P, PARIANTE CM: Brain microglia in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. **2017**; 4(7):563-572.
96. PAOLICELLI RC, FERRETTI MT: Function and Dysfunction of Microglia during Brain Development: Consequences for Synapses and Neural Circuits. *Front Synaptic Neurosci*. **2017**; 9:9.
97. REEMST K, NOCTOR SC, LUCASSEN PJ, HOL EM: The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development. *Front Hum Neurosci*. **2016**; 10:566.
98. CUNNINGHAM CL, MARTÍNEZ-CERDEÑO V, NOCTOR SC: Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *J Neurosci*. **2013**; 33(10):4216-33.
99. SQUARZONI P, OLLER G, HOFFEL G, PONT-LEZICA L, ROSTAING P, LOW D ÉS MTSAI: Microglia modulate wiring of the embryonic forebrain. *Cell Rep*. **2014**; 8(5):1271-9.
100. PONT-LEZICA L, BEUMER W, COLASSE S, DREXHAGE H, VERSNEL M, BESSIS A: Microglia shape corpus callosum axon tract fasciculation: functional impact of prenatal inflammation. *Eur J Neurosci*. **2014**; 39(10):1551-7.
101. SHIGEMOTO-MOGAMI Y, HOSHIKAWA K, GOLDMAN JE, SEKINO Y, SATO K: Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci*. **2014**; 34(6):2231-43.



102. SCHAFFER DP, LEHRMAN EK, KAUTZMAN AG, KOYAMA R, MARDINLY AR, YAMASAKI R, ÉS MTSAI: Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. **2012**; 74(4):691-705.
103. JOHNSON MH: Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. **2001**; 2(7):475-83.
104. NENISKYTE U, GROSS CT: Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci*. **2017**; 18(11):658-670.
105. BLAKEMORE SJ: Development of the social brain in adolescence. *J R Soc Med*. **2012**; 105(3):111-6.
106. KONRAD K, FIRK C, UHLHAAS PJ: Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Dtsch Arztebl Int*. **2013**; 110(25):425-31.
107. PARKHURST CN, YANG G, NINAN I, SAVAS JN, YATES JR, LAFAILLE JJ, ÉS MTSAI: Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*. **2013**; 155(7):1596-609.
108. TORRES L, DANVER J, JI K, MIYAUCHI JT, CHEN D, ANDERSON ME, ÉS MTSAI: Dynamic microglial modulation of spatial learning and social behavior. *Brain Behav Immun*. **2016**; 55:6-16.
109. PERRY VH, NICOLL JA, HOLMES C: Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. **2010**; 6(4):193–201.
110. FRICK LR, WILLIAMS K, PITTENGER C: Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol*. **2013**; 2013:608654.
111. VAN KESTEREN CFMG, GREMELS H, DE WITTE LD, HOL EM, VAN GOOL AR, FALKAI PG, ÉS MTSAI: Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. **2017**; 7(3):e1075.
112. BESSIS A, BÉCHADE C, BERNARD D, ROUMIER A: Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia*. **2007**; 55(3):233-8.

113. VAN BERCKEL BN, BOSSONG MG, BOELLAARD R, KLOET R, SCHUITEMAKER A, CASPERS E ÉS MTSAI: Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. **2008**; 64(9):820-2.
114. SEN J, BELLI A: S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res*. **2007**; 85(7):1373-80.
115. ZHANG XY, XIU MH, SONG C, CHEN DC, WU GY, HAILE CH ÉS MTSAI: Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. **2010**; 44(16):1236-40.
116. RUPPRECHT R, PAPADOPOULOS V, RAMMES G, BAGHAI TC, FAN J, AKULA N ÉS MTSAI: Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. **2010**; 9(12):971-88.
117. KARLSTETTER M, NOTHDURFTER C, ASLANIDIS A, MOELLER K, HORN F, SCHOLZ R ÉS MTSAI: Translocator protein (18 kDa) (TSPO) is expressed in reactive retinal microglia and modulates microglial inflammation and phagocytosis. *J Neuroinflammation*. **2014**; 11:3.
118. DICKENS AM, VAINIO S, MARJAMÄKI P, JOHANSSON J, LEHTINIEMI P, ROKKA J ÉS MTSAI: Detection of microglial activation in an acute model of neuroinflammation using PET and radiotracers 11C-(R)-PK11195 and 18F-GE-180. *J Nucl Med*. **2014**; 55(3):466-72.
119. TEIXEIRA AL, BAUER ME: *Immunopsychiatry*. Oxford University Press. **2019**.
120. DOORDUIN J, DE VRIES EFJ, WILLEMSSEN ATM, DE GROOT JC, DIERCKX RA, KLEIN HC: Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. **2009**; 50(11):1801-7.
121. TAKANO A, ARAKAWA R, ITO H, TATENO A, TAKAHASHI H, MATSUMOTO R ÉS MTSAI: Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*. **2010**; 13(7):943-50.
122. VAN CAMP N, BOISGARD R, KUHNAST B, THÉZÉ B, VIEL T, GRÉGOIRE MC ÉS MTSAI: In vivo imaging of neuroinflammation: a comparative study between [(18)F]PBR111, [

- (11)C]CLINME and [ (11)C]PK11195 in an acute rodent model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2010**; 37(5):962-72.
123. KREISL WC, FUJITA M, FUJIMURA Y, KIMURA N, JENKO KJ, KANNAN P ÉS MTSAI: Comparison of [(11)C]-(R)-PK 11195 and [(11)C]PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker. *Neuroimage*. **2010**; 49(4):2924-32.
124. HANNESTAD J, GALLEZOT JD, SCHAFBAUER T, LIM K, KLOCZYNSKI T, MORRIS ED ÉS MTSAI: Endotoxin-induced systemic inflammation activates microglia: [<sup>11</sup>C]PBR28 positron emission tomography in nonhuman primates. *Neuroimage*. **2012**; 63(1):232-9.
125. NOTTER T, COUGHLIN JM, GSCHWIND T, WEBER-STADLBAUER U, WANG Y, KASSIOU M ÉS MTSAI: Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2018**; 23(2):323-334.
126. KOENDERMAN L, BUURMAN W, DAHA MR: The innate immune response. *Immunol Lett*. **2014**; 162(2 Pt B):95-102.
127. DREXHAGE RC, KNIJFF EM, PADMOS RC, VAN DER HEUL-NIEUWENHUIJZEN L, BEUMER W, VERSNEL MA ÉS MTSAI: The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. **2010**; 10(1):59-76.
128. LAWSON C, WOLF S: ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep*. **2009**; 61(1):22-32.
129. DI NICOLA M, CATTANEO A, HEPGUL N, DI FORTI M, AITCHISON KJ, JANIRI L ÉS MTSAI: Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain Behav Immun*. **2013**; 31:90–95.
130. MÜLLER N, WAGNER JK, KRAUSE D, WEIDINGER E, WILDENAUER A, OBERMEIER M ÉS MTSAI: Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. **2012**;

198(3):341–346.

131. BISWAS SK, LOPEZ-COLLAZO E: Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol.* **2009**; 30(10):475–487
132. NIKKILÄ HV, MÜLLER K, AHOKAS A, MIETTINEN K, RIMÓN R, ANDERSSON LC: Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am J Psychiatry.* **1999**; 156(11):1725–1729.
133. WU Y, TIAN Z, WEI H: Developmental and Functional Control of Natural Killer Cells by Cytokines. *Front Immunol.* **2017**; 8:930.
134. YOVEL G, SIROTA P, MAZEH D, SHAKHAR G, ROSENNE E, BEN-ELIYAHU S: Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun.* **2000**; 14(3):153-69.
135. STEELE TA, BRAHMI Z: Chlorpromazine inhibits human natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* **1988**; 155(2):597-602.
136. TARANTINO N, LEBOYER M, BOULEAU A, HAMDANI N, RICHARD JR, BOUKOUACI W, ÉS MTSAI: Natural killer cells in first-episode psychosis: an innate immune signature? *Mol Psychiatry.* **2021**; 26(9):5297-5306.
137. KARPÍŃSKI P, FRYDECKA D, SAŚIADEK MM, MISIAK B: Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* **2016**; 54:194-200.
138. SPERNER-UNTERWEGER B, WHITWORTH A, KEMMLER G, HILBE W, THALER J, WEISS G, ÉS MTSAI: T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res.* **1999**; 38(1):61-70.
139. CAZZULLO CL, SARESELLA M, RODA K, CALVO MG, BERTRANDO P, DORIA S, ÉS MTSAI: Increased levels of CD8+ and CD4+ 45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* **1998**; 31(1):49-55.

140. STEINER J, JACOBS R, PANTELIB, BRAUNER M, SCHILTZ K, BAHN S ÉS MTSAI: Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2010**; 260(7):509-18.
141. MILLER BJ, GASSAMA B, SEBASTIAN D, BUCKLEY P, MELLOR A: Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* **2013**; 73(10):993-9.
142. ROOMRUANGWONG C, NOTO C, KANCHANATAWAN B, ANDERSON G, KUBERA M, CARVALHO AF ÉS MTSAI: The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol.* **2020**; 57(2):778-797.
143. NOTO MN, MAES M, NUNES SOV, OTA VK, ROSSANEIS AC, VERRI JR WA ÉS MTSAI: Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naïve first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* **2019**; 29(3):416-431.
144. DEBNATH M, BERK M: Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophr Bull.* **2014**; 40(6):1412-21.
145. CORSI-ZUELLI F, DEAKIN B: Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* **2021**; 125:637-653.
146. DING M, SONG X, ZHAO J, GAO J, LI X, YANG G ÉS MTSAI: Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **2014**; 51:78-82.
147. SUBBANNA M, SHIVAKUMAR V, TALUKDAR PM, NARAYANASWAMY JC, VENUGOPAL D, BERK M ÉS MTSAI: Role of IL-6/RORC/IL-22 axis in driving Th17 pathway mediated immunopathogenesis of schizophrenia. *Cytokine.* **2018**; 111:112-118.
148. KELLY DL, LI X, KILDAY C, FELDMAN S, CLARK S, LIU F ÉS MTSAI: Increased circulating regulatory T cells in medicated people with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **2018**; 269:517-523.

149. BUSSE S, BUSSE M, SCHILTZ K, BIELAU H, GOS T, BRISCH R ÉS MTSAI: Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav Immun.* **2012**; 26(8):1273-9.
150. NIKKILÄ H, MÜLLER K, AHOKAS A, MIETTINEN K, ANDERSSON LC, RIMÓN R: Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* **1995**; 14(3):215-21.
151. FRYDECKA D, BESZŁEJ A, KARABON L, PAWLAK-ADAMSKA E, TOMKIEWICZ A, PARTYKA A ÉS MTSAI: The role of genetic variations of immune system regulatory molecules CD28 and CTLA-4 in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **2013**; 208(2):197-8.
152. ABERG KA, LIU Y, BUKSZÁR J, MCCLAY JL, KHACHANE AN, ANDREASSEN OA ÉS MTSAI: A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. *JAMA Psychiatry.* **2013**; 70(6):573-81.
153. LIU J, CHEN J, EHRLICH S, WALTON E, WHITE T, PERRONE-BIZZOZERO N ÉS MTSAI: Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* **2014**; 40(4):769-76.
154. MÜLLER N, RIEDEL M, ACKENHEIL M, SCHWARZ MJ: The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **1999**; 249 Suppl 4:62–68.
155. CRADDOCK RM, LOCKSTONE HE, RIDER DA, WAYLAND MT, HARRIS LJW, MCKENNA PJ ÉS MTSAI: Altered T-cell function in schizophrenia: a cellular model to investigate molecular disease mechanisms. *PLoS One.* **2007**; 2(8):e692.
156. FERNANDEZ-EGEA E, VÉRTES PE, FLINT SM, TURNER L, MUSTAFA S, HATTON A ÉS MTSAI: Peripheral Immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia. *PLoS One.* **2016**; 11(5):e0155631.
157. KIPNIS J, COHEN H, CARDON M, ZIV Y, SCHWARTZ M: T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2004**; 101(21):8180-5.

158. KERAGE D, SLOAN EK, MATTAROLLO SR, MCCOMBE PA: Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. *J Neuroimmunol.* **2019**; 332:99-111.
159. SAHA B, MONDAL AC, MAJUMDER J, BASU S, DASGUPTA PS: Physiological concentrations of dopamine inhibit the proliferation and cytotoxicity of human CD4+ and CD8+ T cells in vitro: a receptor-mediated mechanism. *Neuroimmunomodulation.* **2001** ;9(1):23-33.
160. PRADO C, CONTRERAS F, GONZÁLEZ H, DÍAZ P, ELGUETA D, BARRIENTOS M ÉS MTSAI: Stimulation of dopamine receptor D5 expressed on dendritic cells potentiates Th17-mediated immunity. *J Immunol.* **2012**; 188(7):3062-70.
161. BONEBERG EM, VON SEYDLITZ E, PRÖPSTER K, WATZL H, ROCKSTROH B, ILLGES H: D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4+ -T cells. *J Neuroimmunol.* **2006**; 173(1-2):180-7.
162. MASSERINI C, VITA A, BASILE R, MORSELLI R, BOATO P, PERUZZI C ÉS MTSAI: Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. Relationship with clinical, neuromorphological and treatment variables. *Schizophr Res.* **1990**; 3(4):269-75.
163. CHEN ML, TSAI TC, LIN YY, TSAI YM, WANG LK, LEE MC ÉS MTSAI: Antipsychotic drugs suppress the AKT/NF- $\kappa$ B pathway and regulate the differentiation of T-cell subsets. *Immunol Lett.* **2011**; 140(1-2):81-91.
164. GARDINER E, CARROLL A, TOONEY PA, CAIRNS MJ: Antipsychotic drug-associated gene-miRNA interaction in T-lymphocytes. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2014**; 17(6):929-43.
165. NOTO C, OTA VK, GOUVEA ES, RIZZO LB, SPINDOLA LMN, HONDA PHS ÉS MTSAI: Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2014**; 18(4):pyu042.
166. ROMEO B, BRUNET-LECOMTE M, MARTELLI, BENYAMINA A: Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2018**; 21(9):828-836.
167. MAINO K, GRUBER R, RIEDEL M, SEITZ N, SCHWARZ M, MÜLLER N: T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res.* **2007**; 152(2–3):173–180.

168. VAN MIERLO HC, BROEN JCA, KAHN RS, DE WITTE LD: B-cells and schizophrenia: A promising link or a finding lost in translation? *Brain Behav Immun.* **2019**; 81:52-62.
169. SEMIZ M, YILDIRIM O, CANAN F, DEMIR S, HASBEK E, TUMAN TC, KAYKA N, TOSUN M: Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub.* **2014**; 26(3):220–225.
170. SANDBERG AA, STEEN VM, TORSVIK A: Is Elevated Neutrophil Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Cause or Consequence of Schizophrenia?-A Scoping Review. *Front Psychiatry.* **2021**; 12:728990.
171. DEAN B: Understanding the role of inflammatoryrelated pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2011**; 14(7):997–1012.
172. HORVÁTH S, MIRNICS K: Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **2014**; 75(4):316–323.
173. NITTA M, KISHIMOTO T, MÜLLER N, WEISER M, DAVIDSON M, KANE JM, CORRELL CU: Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* **2013**; 39(6):1230–1241.
174. NYE EJ, HOCKINGS GI, GRICE JE, TORPY DJ, WALTERS MM, CROSBIE GV ÉS MTSAI: Aspirin inhibits vasopressin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* **1997**; 82(3):812-7.
175. BERK M, DEAN O, DREXHAGE H, MCNEIL JJ, MOYLAN S, O'NEIL A ÉS MTSAI: Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med.* **2013**; 11:74.
176. MÜLLER N, MYINT AM, SCHWARZ MJ: Immunological treatment options for schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol.* **2012**; 13(8):1606–1613



177. MÜLLER N, KRAUSE D, DEHNING S, MUSIL R, SCHENNACH-WOLFF R, OBERMEIER M ÉS MTSAI: Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* **2010**; 121(1–3):118–124.
178. MÜLLER N, RIEDEL M, SCHEPPACH C, BRANDSTÄTTER B, SOKULLU S, KRAMPE K ÉS MTSAI: Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **2002**; 159(6):1029–1034
179. MÜLLER N, RIEDEL M, SCHWARZ MJ, ENGEL RR: Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2005**; 255(2):149–15.
180. MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* **2001**; 286(8):954–959.
181. WATABE M, KATO TA, MONJI A, HORIKAWA H, KANBA S: Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? *Psychopharmacology (Berl).* **2012**; 220(3):551-7.
182. LEVKOVITZ Y, MENDLOVICH S, RIWKES S, BRAW Y, LEVKOVITCH-VERBIN H ÉS MTSAI: A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* **2010**; 71(2):138–149.
183. CHAUDHRY IB, HALLAK J, HUSAIN N, MINHAS F, STIRLING J, RICHARDSON P ÉS MTSAI: Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* **2012**; 26(9): 1185–1193.
184. BERK M, COPOLOV D, DEAN O, LU K, JEAUVONS S, SCHAPKAITZ I ÉS MTSAI: N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* **2008**; 64(5):361–368.
185. TOMASIK J, RAHMOUNE H, GUEST PC, BAHN S: Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res.* **2016**; 176(1):3–13
186. DAMMANN O, LEVITON A: Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res.* **1997**; 42(1):1–8.

187. DAMMANN O, LEVITON A: Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr.* **2000**; 12(2):99–104.
188. MEYER U, FELDON J: Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* **2009**; 206(4):587–602.
189. BROWN AS: Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* **2006**; 32(2):200–202.
190. MAURIZI CP: Influenza and schizophrenia: a possible connection with the substantia nigra. *Med Hypotheses.* **1984**; 15(2):163–167.
191. BROWN AS, BEGG MD, GRAVENSTEIN S, SCHAEFER CA, WYATT RJ, BRESNAHAN M, MTSAI: Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **2004**; 61(8):774–780.
192. BROWN AS, SCHAEFER CA, QUESENBERRY CP JR, LIU L, BABULAS VP, SUSSER ES: Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* **2005**; 162(4):767–773.
193. BUKA SL, TSUANG MT, TORREY EF, KLEBANOFF MA, BERNSTEIN D, YOLKEN RH: Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* **2001**; 58(11):1032–1037.
194. KHANDAKER GM, ZIMBRON J, LEWIS G, JONES PB: Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* **2013**; 43(2):239–57.
195. BUKA SL, TSUANG MT, TORREY EF, KLEBANOFF MA, WAGNER RL, YOLKEN RH: Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun.* **2001**; 15(4):411–420
196. BROWN AS, HOOTON J, SCHAEFER CA, ZHANG H, PETKOVA E, BABULAS V, MTSAI: Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* **2004**; 161(5):889–895.

197. ELLMAN LM, DEICKEN RF, VINOGRADOV S, KREMEN WS, POOLE JH, KERN DM, ÉS MTSAI: Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res.* **2010**; 121(1–3):46–54.
198. TORREY EF, YOLKEN RH: *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* **2003**; 9(11):1375–1380.
199. ANDERS S, KINNEY DK: Abnormal immune system development and function in schizophrenia helps reconcile diverse findings and suggests new treatment and prevention strategies. *Brain Res.* **2015**; 1617:93–112.
200. KHANDAKER GM, ZIMBRON J, DALMAN C, LEWIS G, JONES PB: Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res.* **2012**; 139(1–3):161–168.
201. BENROS ME, MORTENSEN PB, EATON WW: Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* **2012**; 1262:56–66.
202. LEWEKE FM, GERTH CW, KOETHE D, KLOSTERKÖTTER J, RUSLANOVA I, KRIVOGORSKY B, ÉS MTSAI: Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2004**; 254(1):4–8.
203. AMMINGER GP, MCGORRY PD, BERGER GE, WADE D, YUNG AR, PHILLIPS LJ, ÉS MTSAI: Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry.* **2007**; 61(10):1215–1217.
204. SCHRETLEN DJ, VANNORSDALL TD, WINICKI JM, MUSHTAQ Y, HIKIDA T, SAWA A, ÉS MTSAI: Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res.* **2010**; 118(1-3):224–231.
205. PRASAD KM, EACK SM, GORADIA D, PANCHOLI KM, KESHAVAN MS, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL: Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study. *Am J Psychiatry.* **2011**; 168(8):822–830.

206. WHITFORD TJ, WOOD SJ, YUNG A, COCCHI L, BERGER G, SHENTON ME ÉS MTSAI: Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr Res.* **2012**; 135(1–3):175–180.
207. YOLKEN RH, TORREY EF, LIEBERMAN JA, YANG S, DICKERSON FB: Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res.* **2011**; 128(1–3):61–65.
208. PRASAD KM, WATSON AM, DICKERSON FB, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL: Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* **2012**; 38(6):1137–1148.
209. DICKERSON F, STALLINGS C, ORIGONI A, VAUGHAN C, KHUSHALANI S, YOLKEN R: Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* **2012**; 134(1):83–88
210. LACHANCE LR, MCKENZIE K: Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res.* **2014**; 152(2–3):521–527.
211. ROTHERMUNDT M, AROLT V, BAYER TA: Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* **2001**; 15(4):319–339
212. EATON WW, BYRNE M, EWALD H, MORS O, CHEN CY, AGERBO E, MORTENSEN PB: Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* **2006**; 163(3):521–28
213. STROUS RD, SHOENFELD Y: Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun.* **2006**; 27(2):71–80.
214. DEAKIN J, LENNOX BR, ZANDI MS: Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry.* **2014**; 75(4):284–291.
215. PARTHASARATHI UD, HARROWER T, TEMPEST M, HODGES JR, WALSH C, MCKENNA PJ, FLETCHER PC: Psychiatric presentation of voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalopathy. Case report. *Br J Psychiatry.* **2006**; 189:182–183.
216. EZEIKE A, MELLOR A, BUCKLEY P, MILLER B: A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res.* **2013**; 150(1):245–251.

217. PEARLMAN DM, NAJJAR S: Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res.* **2014**; 157(1–3):249–258.
218. BREY RL, HOLLIDAY SL, SAKLAD AR, NAVARRETE MG, HERMOSILLO-ROMO D, STALLWORTH CL ÉS MTSAI: Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* **2002**; 58(8):1214–1220.
219. MATEII, MATEIL: Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases. *Rom J Intern Med.* **2002**; 40(1-4):27–41.
220. SCHWARZ E, GUEST PC, RAHMOUNE H, HARRIS LW, WANG L, LEWEKE FM ÉS MTSAI: Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry.* **2012**; 17(5):494–502.
221. OKEN RJ, SCHULZER M: At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull.* **1999**; 25(4):625–638.
222. TORREY EF, YOLKEN RH: The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun.* **2001**; 15(4):401–410.
223. CHEN YH, LEE HC, LIN HC: Prevalence and risk of atopic disorders among schizophrenia patients: a nationwide population based study. *Schizophr Res.* **2009**; 108(1-3):191–196.
224. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* **2011**; 43(10):969–976.
225. LI T, LI Z, CHEN P, ZHAO Q, WANG T, HUANG K ÉS MTSAI: Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. *Biol Psychiatry.* **2010**; 68(7):671–673.
226. STEFANSSON H, OPHOFF RA, STEINBERG S, ANDREASSEN OA, CICHON S, RUJESCU D ÉS MTSAI: Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* **2009**; 460(7256):744–747
227. International Schizophrenia Consortium. PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL, VISSCHER PM, O'DONOVAN MC, SULLIVAN PF, SKLAR P: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* **2009**; 460(7256):748–752.

228. SHIINA T, HOSOMICHI K, INOKO H, KULSKI JK: THE HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* **2009**; 54(1):15–39.
229. VAN HEEL DA, FRANKE L, HUNT KA, GWILLIAM R, ZHERNAKOVA A, INOUYE M ÉS MTSAI: A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet.* **2007**; 39(7):827–829.
230. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), HARLEY JB, ALARCÓN-RIQUELME ME, CRISWELL LA, JACOB CO, KIMBERLY RP, MOSER KL ÉS MTSAI: Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX1, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* **2008**; 40(2):204–210.
231. HWANG Y, KIM J, SHIN JY, KIM JI, SEO JS, WEBSTER MJ, LEE D, KIM S: Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry.* **2013**; 3:e321
232. ALLEN NC, BAGADE S, MCQUEEN MB, IOANNIDIS JP, KAVVOURA FK, KHOURY MJ ÉS MTSAI: Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* **2008**; 40(7):827–834.
233. PAUL-SAMOJEDNY M, OWCZAREK A, SUCHANEK R, KOWALCZYK M, FILADANILOW A, BORKOWSKA P ÉS MTSAI: Association study of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) +874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia. *J Mol Neurosci.* **2011**; 43(3):309–315.
234. OZBEY U, TUG E, KARA M, NAMLI M: The value of interleukin-12B (p40) gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *Psychiatry Clin Neurosci.* **2008**; 62(3): 307–312.
235. OZBEY U, TUG E, NAMLI M: Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *World J Biol Psychiatry.* **2009**; 10(4 Pt 2):461–468
236. XU M, HE L: Convergent evidence shows a positive association of interleukin-1 gene complex locus with susceptibility to schizophrenia in the Caucasian population. *Schizophr Res.* **2010**; 120(1–3):131–142.

237. KATILA H, HÄNNINEN K, HURME M: Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **1999**; 4(2):179–181.
238. ZANARDINI R, BOCCHIO-CHIAVETTO L, SCASSELLATI C, BONVICINI C, TURA GB, ROSSI G ÉS MTSAI: Association between IL-1beta -511C/T and IL-1RA (86bp)n repeats polymorphisms and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. **2003**; 37(6):457–462.
239. SHIRTS BH, WOOD J, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL: Association study of IL10, IL1beta, and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: suggestive association with rs16944 at IL1beta. *Schizophr Res*. **2006**; 88(1–3):235–244.
240. LENCZ T, MORGAN TV, ATHANASIOU M, DAIN B, REED CR, KANE JM, KUCHERLAPATI R, MALHOTRA AK: Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2007**; 12(6):572–580.
241. SUN S, WANG F, WEI J, CAO LY, WU GY, LU L ÉS MTSAI: Association between interleukin-3 receptor alpha polymorphism and schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci Lett*. **2008**; 440(1):35–37.
242. SUN S, WEI J, LI H, JIN S, LI P, JU G, LIU Y, ZHANG XY: A family-based study of the IL3RA gene on susceptibility to schizophrenia in a Chinese Han population. *Brain Res*. **2009**; 1268:13–16.
243. FILLMAN SG, CLOONAN N, CATTS VS, MILLER LC, WONG J, MCCROSSIN T ÉS MTSAI: Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **2013**; 18(2):206–214.
244. CARTER CJ: Schizophrenia: a pathogenetic autoimmune disease caused by viruses and pathogens and dependent on genes. *J Pathog*. **2011**; 2011:128318.
245. KOVÁCS MÁ: A szkizofrénia kóreredetének immunológiai háttere. Áttekintő tanulmány. *Psychiatr Hung*. **2016**; 31(4):382-395.
246. KOVÁCS MÁ, TÉNYI T, KUGYELKA R, PRENEK L, HAU L, MAGYAR ÉE ET AL: Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-

- Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of Symptoms in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. **2020**; 10:996.
247. ASHKAR S, WEBER GF, PANOUTSAKOPOULOU V, SANCHIRICO ME, JANSSON M, ZAWAIDEH S, ET AL: Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science*. **2000**; 287(5454):860–4.
248. LUND SA, GIACHELLI CM, SCATENA M: The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal*. **2009**; 3(3–4):311–22.
249. RABENSTEIN M, VAY SU, FLITSCH LJ, FINK GR, SCHROETER M, RUEGER MA: Osteopontin directly modulates cytokine expression of primary microglia and increases their survival. *J Neuroimmunol*. **2016**; 299:130–8.
250. MANTERE O, TRONTTI K, GARCÍA-GONZÁLEZ J, BALCELLS I, SAARNIO S, MÄNTYLÄ T, ET AL: Immunomodulatory effects of antipsychotic treatment on gene expression in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. **2019**; 109:18–26.
251. KULAKSIZOGLU B, KULAKSIZOGLU S: Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **2016**; 12:1999–2005.
252. FRYDECKA D, KRZYTEK-KORPACKA M, LUBEIRO A, STRAMECKI F, STAŃCZYKIEWICZ B, BESZŁEJ JA, ET AL: Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun*. **2018**; 71:28–36.
253. TROVÃO N, PRATA J, VONDOELLINGER O, SANTOS S, BARBOSA M, COELHO R: Peripheral biomarkers for first-episode psychosis-opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig*. **2019**; 16(3):177–84.
254. ZHANG XY, ZHOU DF, ZHANG PY, WU GY, CAO LY, SHEN YC: Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res*. **2002**; 57(2-3):247–58.
255. XIU MH, YANG GG, TAN YL, CHEN DC, TAN SP, WANG ZR, ET AL: Decreased interleukin-10 serum levels in first episode drug-naive schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res*. **2014**; 156(1):9–14.



256. DAHAN S, BRAGAZZI NL, YOGEV A, BAR-GAD M, BARAK V, AMITAL H, ET AL: The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **2018**; 268:467–72.
257. JEON SW, KIM YK: Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* **2017**; 18(10):E2174.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Simon Diána, egyetemi adjunktusnak és Prof. Dr. Tényi Tamás, egyetemi tanárnak, akik szakértelmükkel, hasznos magyarázataikkal és a számos konzultáció során biztosított elengedhetetlen tanácsaikkal hatalmas segítséget nyújtottak a Doktori (Ph.D.) tézisem elkészüléséhez.

Köszönetet mondok Prof. Dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanárnak, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola vezetőjének.

Valamint köszönet illeti a PTE-KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, illetve a PTE-KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet dolgozóinak segítő munkáját.

Köszönöm továbbá az elmúlt évek alatt a Nemzeti Agykutató Program NAP-A-II/12 és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-2-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatását orvostanhallgatói éveim alatt.

## PUBLIKÁCIÓS LISTA

### *Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények*

KOVÁCS MÁ: A szkizofrénia kórereditének immunológiai háttere. Áttekintő tanulmány. *Psychiatr Hung.* **2016**; 31(4):382-395.

KOVÁCS MÁ, TÉNYI T, KUGYELKA R, PRENEK L, HAU L, MAGYAR ÉE ÉS MTSAI: Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of Symptoms in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* **2020**; 10:996.

**Impakt faktor: 4,157**

### *Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia előadások és poszterek*

2018. január 24-27: Magyar Pszichiátriai Társaság IX. Nemzeti Kongresszus, Debrecen. Pszichózisok kutatása és terápiája szekció: Gyulladásos citokinek vizsgálata szkizofrén betegek szérummintáiban.

2018. április 6: PTE ÁOK és GyTK Házi TDK konferencia. Konzervatív klinikai orvostudomány V. szekció: Gyulladásos citokinek és általános gyulladásos laboratóriumi paraméterek vizsgálata szkizofrén betegekben.

2018. november 22-23: PTE Idegtudományi Centrum III. PhD és TDK Konferencia. TDK III. szekció: Gyulladásos markerek vizsgálata szkizofréniában (2. helyezés).

2019. április 26: XXXIV. OTDK. Konzervatív Orvostudományok Pszichiátria szekció: Gyulladásos citokinek és általános gyulladásos laboratóriumi paraméterek vizsgálata szkizofrén betegekben. (első helyezés)

2019. október 11: Magyar Pszichofarmakológusok Társasága (MPPT) XVI. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus (Tihany) *poszter*: Az emelkedett osteopontin és IFN $\gamma$  szérumszintek, valamint az emelkedett neutrofil- limfocita arány összefüggést mutat a szkizofrénia tünettánának súlyosságával.

2019. november 01: The Hungarian Medical Association of America (HMAA) 51st Annual Scientific Meeting, (Sarasota, Florida). Multidisciplinary Session IV: Medicine, Neurology and Psychiatry szekció: Elevated osteopontin and IFN $\gamma$  serum levels and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio are associated with the severity of symptoms in schizophrenia.

2019. november 09: Medical Conference for PhD students and experts of clinical sciences (MedPECS2019). Psychiatry and Mental Health szekció: Elevated osteopontin and IFN $\gamma$  serum levels and increased neutrophil-to- lymphocyte ratio are associated with the severity of symptoms in schizophrenia.

2019. november 24: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Seminar in Neuropsychopharmacology (Budapest). Elevated osteopontin and IFN $\gamma$  serum levels and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio are associated with the severity of symptoms in schizophrenia.

2020. január 23: Magyar Pszichiátriai Társaság XXIII. Jubileumi Vándorgyűlése (Budapest):  
*Poszterszekció I.- Fiatal Előadók Szekciója: Az emelkedett osteopontin és IFN $\gamma$  szérumszintek, valamint az emelkedett neutrofil-granulocita arány összefüggést mutat a szkizofrénia tünettaniának súlyosságával.*

***Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok***

KOVÁCS MÁ, TÉNYI T, HAMVAS E, SIMON D: Gyulladásos citokinek vizsgálata szkizofrén betegek szérummintáiban. *Psychiatr Hung.* XXXIII. Évf. **2018**/Supplementum

KOVÁCS MÁ: Gyulladásos citokinek és általános gyulladásos laboratóriumi paraméterek vizsgálata szkizofrén betegekben. A graduális és posztgraduális képzés folyóirata. **2019**. XCIV. Évfolyam, 2. szám.

KOVACS MA, TENYI T, HEROLD R, BALOGH P, SIMON D: Elevated osteopontin and IFN $\gamma$  serum levels and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio are associated with the severity of symptoms in schizophrenia. *Archives of the Hungarian Medical Association of America.* Volume 27, Issue 2, October **2019**.

***Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények***

KOVÁCS MÁ: Az idegrendszer egyes fejlődési zavarainak immunológiai vonatkozásai. *Psychiatr Hung.* **2020**; 35(4):529-539.

FODOR L., KOVÁCS M.Á., TÉNYI T: Diogenész szindróma – esetbemutatók. *Psychiatria Hungarica.* **2020**; 35, 525-528.

TÉNYI T, CSULAK T, HEROLD T, KOVÁCS MÁ: „Praecox-Gefühl”- Rövid rátekintés. Psychiatr Hung. **2021**;36(4):615-618.

CSULAK T., CSÁBI GY., HEROLD R., VÖRÖS V., JEGES S., HAJNAL A., KOVÁCS MÁ., SIMON M., HEROLD M., TÓTH Á.L., TÉNYI T: Increased prevalence of minor physical anomalies among the healthy first-degree relatives of bipolar I patients – Results with the Méhes Scale. Frontiers in Psychiatry. **2021**; 12:672241.

**Impakt faktor: 4,157**

CSULAK T, HAJNAL AS, KISS SZ, DEMBROVSZKY F, VARJÚ-SOLYMÁR M, SIPOS Z, KOVÁCS MÁ ÉS MTSAI: Implicit mentalizing in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in psychology (1664-1078): 13 Paper 790494. 11 p. (**2022**)

**Impakt faktor: 2,990**

HAU L, TÉNYI T, LÁSZLÓ N, KOVÁCS MÁ, ERDŐ-BONYÁR SZ, CSIZMADIA ZS, BERKI T, SIMON D, CSÁBI GY: Anti-Neuronal Autoantibodies (Cell Surface and Onconeural) and Their Association With Natural Autoantibodies in Synthetic Cannabinoid-Induced Psychosis. Frontiers in psychiatry. **2022**; 10.3389/fpsyt.2022.850955

**Impakt faktor: 4,157**

*Az értekezés témájához nem kapcsolódó konferencia előadások és poszterek*

2021.június.10: Magyar Pszichiátriai Társaság XXIV. Vándorgyűlés (online). Pszichiátriai Kutatások szekció: Az idegrendszer egyes fejlődési zavarainak immunológiai vonatkozásai.

*Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok*

CSULAK T, CSÁBI GY, HEROLD R, HAJNAL AS, KOVÁCS MÁ, HEROLD M ÉS  
MTSAI: Bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek egészséges elsőfokú hozzátartozóinak  
minor fizikális anomália vizsgálata. *Psychiatria Hung.* (0237-7896): 36 Suppl. 1 pp 20-20  
(2021)

HEROLD M, TÉNYI T, CSULAK T, KOVÁCS MÁ, HAJNAL AS, HEROLD R: Az átmeneti  
tárgy használat és a szociális kogníció összefüggése borderline személyiségzavarban.  
*Psychiatria Hung.* (0237-7896): 36 Suppl. 1 pp 44-44 (2021)

KOVÁCS MÁ: Az idegrendszer egyes fejlődési zavarainak immunológiai vonatkozásai.  
*Psychiatr Hung.* (0237-7896): 36 Suppl. 1 pp 72-72 (2021)

**Az értekezést megalapozó tudományos közlemények impakt faktora: 4,157**

**Valamennyi tudományos közlemény impakt faktora: 15,461**

## A szkizofrénia kórereditének immunológiai háttere

### Áttekintő tanulmány

382

Kovács Márton Áron<sup>1</sup>

A szkizofrénia egy poligénes öröklődésű, multifaktoriális kórkép, mely patofiziológiájának tényleges megértése a betegség mintegy 100 évvel ezelőtti leírása óta hiányos. A jelenleg uralgó farmakológiai megközelítés főként dopamin receptor antagonistákat javasol kezelésgyanánt, de a tény, miszerint számos beteg tünete fennmarad a gyógyszeres kezeléssel való szoros együttműködés ellenére, hangsúlyossá teszi az igényt egy további lehetséges kóreredit feltárására. Neuroanatómiai, neurobiológiai, epidemiológiai és genetikai tanulmányok is felvetették a lehetőségét annak, hogy gyulladáso útvonalak is érintettek lehetnek a szkizofrénia patogenezisében (3). Újjonnan felsorakozó bizonyítékok támasztják alá a nézetet, miszerint az immunrendszer egyensúlyának felborulása egy meghatározó vulnerabilitási faktort képvisel a pszichózis kialakulásában (21). A tradicionális nézettel ellentétben, miszerint az agy egy immunológiailag privilegizált terület a vér-agy gát általi védelem révén, az elmúlt 20 év tanulmányai komplex interakciókat jegyeztek fel az immunrendszer, a szisztémás gyulladáso folyamatok és az idegrendszer között, mely hangulati, percepcióso és viselkedéso változásokhoz vezetett (15). Ebben az áttekintésben a témát érintő aktuális kutatások eredményeit, a potenciális mechanizmusokat és felmerülő újdonsült hipotéziseket foglalom össze.

### Bevezetés

A szkizofrénia egy súlyos, pszichózissal járó megbetegedés mely a felnőtt lakosság megközelítőleg 1%-át érinti világszerte (3). A szemé-

lyiség alapvető zavara, a gondolkodás jellegzetes torzulása, bizarr téveszmék, a realitással való kapcsolat zavara, percepcióso zavar, kóros indulati állapot és autizmus jellemzi. A tudat általában tiszta és az intellektuális képességek is fennmaradnak. Hallucinációk, gondolkodás tartalmi zavarai, deperszonalizáció, befolyásoltság érzés (pozitív tünetek), illetve érzelmi elsivárosodás, motivációvesztés, figyelemzavar, apátia, anergia (negatív tünetek) különíthetőek el. A pozitív tünetek jól reagálnak az antipszichotikumokra, míg a negatív tünetek válaszkészsége rosszabb (125). A szkizofrén betegek gyermekkortól kezdődő funkcionális károsodásban szenvednek, mely felnőttként is végigkíséri őket, és legtöbbjüket képtelenné teszi normális foglalkoztatásra, illetve más normál szociális funkciók ellátására. Élettartamuk rövidebb az átlagpopulációhoz viszonyítva és nagyobb gyakorisággal szenvednek más neuropszichiátriai tünetcsoportoktól, beleértve a súlyos depressziót, függőséget, kényszerbetegségeket és szabálytalan, nem akaratlagos mozgásokat a gyógyszeres terápiát megelőzően (41).

A szkizofrénia manapság eltérő genetikai és környezeti kockázati tényezők bonyolult összjátékaként értelmezhető, melyek az agy különböző fejlődési szakaszaiban fejtik ki hatásukat (3). Komplex immunrendszer–agy interakciók érinthetik az idegi fejlődést, túlélést és funkciót, így például a sclerosis multiplexet korábban kizárólag neurológiai betegségként tartották számon, majd a későbbiek során fokozatosan fény derült az immunrendszert érintő diszfunkciókra (15). Emelkedett proinflammatorikus anyagok, például citokinek mutathatóak ki szkizofrén betegek vérében, illetve cerebroszpinális fo-

<sup>1</sup> A szerző negyedéso orvosanhallgató, tudományos diákkörös.



lyadékában (4). Állatmodellek segítségével megfigyelhető, hogy bizonyos körülmények között egy immunrendszert érintő zavar (mint például egy infekció által kiváltott immunaktiváció) a korai életszakaszban, élethosszig tartó fokozott immun-reaktivitást eredményezhet. Egy nagy epidemiológiai tanulmány bizonyította, hogy a súlyos infekciók és autoimmun megbetegedések a szkizofrénia kockázati tényezőjeként kezelendők. Genetikai tanulmányok jelentős összefüggést véltek felfedezni a szkizofrénia és a 6p22.1 kromoszóma között egy olyan régióban, mely kapcsolatban áll a humán leukocita antigén (HLA) rendszerrel és más immunológiai funkciókkal (4). A gyermekkorban magas koncentrációban keringő IL-6 proinflammatorikus citokin összefüggésbe hozható későbbi pszichózis és depresszió kialakulásával fiatal felnőtt korban (1), illetve neuronok sejt felszíni proteinjai ellen termelődő autoantitestek eliminálása immunterápia által a tünetek javulásához vezetett néhány első epizódos pszichózisban (2). További bizonyítékok sora demonstrálja az összefüggést a krónikus (di)stressz jelenléte és a fokozott immunaktiváció között. A vulnerabilitás-stressz-gyulladás szkizofrénia modellje magában foglalja a stressz hozzájárulását a szkizofrénia patogeneziséhez egy már meglévő fokozott genetikai sérülékenységgel jelenléte esetén (4).

Az immunrendszer és az agy közösen osztozik pár sarkalatos tulajdonságon. Mindkettő erősen integrált, komplex rendszer memóriával, mely a külső környezettel folytatott interakciók alkalmával alakul ki, valamint képesek különbséget tenni „saját” és „nem saját” között, majd ehhez alkalmazkodva válaszolni (15).

## A gyulladás és a központi idegrendszer

A lehetséges kapcsolatot a gyulladásos tényezők és a mentális betegségek között először 1845-ben *Esquirol* említette a pszichiátriai betegségek járványszerű felbukkanása során (99).

Maga a gyulladás egy összetett homeosztatisz celluláris válasz a céllal, hogy megvédje az egyedet a potenciálisan káros környezeti

stimulusoktól, mint például egy infekció. Immunmodulációs mechanizmusok, melyek felügyelik a típusát, időtartamát és kimenetelét bármely gyulladásos válasznak, léteznek mind a periférián, mind a központi idegrendszerben, magában foglalva pro- és/vagy antiinflammatorikus citokinek és receptoraik serkentését vagy gátlását (3). A központi idegrendszerben, akár csak a test egyéb régióiban a gyulladás kettős szereppel bír, lehet neuroprotektív, illetve neurotoxikus (5). Mialatt egy akut gyulladásos folyamat (pl. akut encephalitis) a központi idegrendszerben életveszélyes állapothoz vezethet csupán órák vagy napok leforgása alatt, a krónikus gyulladás hónapokig, évekig vagy élethosszig tartó folyamatokat eredményezhet. Akut gyulladások során a perifériás immunrendszer szorosan együttműködik a központi idegrendszerrel, amely során makrofágok, illetve B és T sejtek hatolnak be az említett területre, illetve krónikus folyamatok alkalmával a központi idegrendszer immunválasza szintén a perifériás immunrendszer felől indul ki (4).

## Gyulladásos citokinek

A citokinek egy alacsony molekulásúlyú fehérje szupercsalád tagjai, amelyeket különböző sejt-típusok termelnek. Széles körű funkciókkal rendelkeznek a veleszületett és adaptív immunválaszokban. Képesek áthatolni a vér-agy gáton lehetővé téve a kommunikációt a központi idegrendszer és az immunrendszer között azzal a céllal, hogy szabályozzák a neuronális migrációt, szinaptikus érést és dopaminerg, illetve GABAerg neuronális differenciációt. Ha azonban a gyulladásos mediátorok egyensúlya megbomlik ezen citokinek neuronális gyulladást, sérülést és degenerációt képesek kiváltani, esetlegesen neuropszichiátriai betegségeket eredményezve (3). Számos kutatás igazolta a magas gyulladásos citokin szinteket szkizofrén betegek vérében (6), illetve cerebroszpinális folyadékában (9), mely tanulmányokból két terület körvonalazható.

Kiemelendő, hogy gyulladásos rendellenességek első epizódos, kezeletlen betegekben van-

nak jelen egészséges kontrollcsoportokhoz viszonyítva, illetve néhány gyulladásozó molekula koncentrációja változhat a beteg klinikai státuszával. Ennek megfelelően állapot (state) és vonás (trait) markerek különíthetők el egymástól. Az állapotmarkerek magukban foglalják az IL-1 $\beta$ , IL-6 és TGF $\beta$  citokineket, amelyek a szkizofrén betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva magasabb koncentrációban vannak jelen első epizódos pszichózisban, illetve akut pszichotikus relapszusban, és antipszichotikumokkal folytatott kezelésre normalizálódnak. IL-12, IFN $\gamma$  és TNF $\alpha$  citokinek vonásmarkereknek tekinthetők. Ezen kemokinek koncentrációja mindig emelkedett, függetlenül a pszichotikus epizódoktól illetve az antipszichotikus kezeléstől. Egy új metaanalízis az antipszichotikumok hatását vizsgálta az eddig elvégzett vizsgálatokból (7), mely azt sejteti, hogy a gyógyszeres kezelés hatására csökken az IL-1 $\beta$  és IFN $\gamma$  szint és emelkednek az IL-12 és sIL-2R szintek. Megjegyzendő, hogy ezek a tanulmányok nem vették figyelembe fontos zavaró tényezőket szerepét, mint például a nemi eltéréseket, testtömeg indexet vagy dohányzást, melyek jelentősen befolyásolhatják a citokin értékeket. Emellett kevés kutatás mért citokin szinteket cerebrospinális folyadékból, ahol korábban IL-6 koncentráció emelkedéséről számoltak be szkizofrén betegek kapcsán (9). A szolubilis IL-2 receptor koncentráció szintén emelkedik szkizofrén betegekben (8), mely nagy valószínűséggel egy kompenzációs mechanizmus, ami gátolja az IL-2 termelését. A C-reaktív protein (CRP), egy másik jelentős proinflammatorikus molekula, szintén állapotmarkerként kezelendő (10). A szkizofrénia kórképén belül a vér citokin eltérései összefüggésbe hozhatóak a szegényesebb kognitív funkciókkal, illetve egyes agyi régiók tömegének csökkenésével (11), valamint negatív a tünetekkel (12). Rágcsálókön végzett kísérletek pszichológiai szerepet tulajdonítottak a citokineknek a memóriával és a tanulással összefüggésben, beleértve a hosszú távú potenciózást, szinaptikus plaszticitást és neurogenezist (13). Leírták, hogy emberekben enyhe szisztémás gyulladások a mediotemporális lebenyben a glukóz metabolizmusra kifejtett hatásuk révén

romlást eredményezhetnek a térbeli memóriában (14). Akár alapjául szolgálhat a citokinek mediálta gyulladás a kognitív diszfunkciónak szkizofréniaiban, amely fontos aspektusa a betegségnek (15).

### Hatásmechanizmus

Egereken végzett tanulmányok foglalkoznak a lehetséges útvonalakkal, amelyekeken keresztül a perifériás citokinek hatást gyakorolhatnak az agyra. Az idegi útvonalban a keringő citokin kötődik a receptorához a nervus vaguson, majd a szignál eljut a hypothalamikus agyi magvakhoz az agytörzsön keresztül retrográd axonális transzport mechanizmussal. Amint bejut a központi idegrendszerbe, a citokin szignál felerősödik, mely microglia aktivációhoz vezet, ezáltal proinflammatorikus citokinek, kemokinek és proteázok szekrécióját eredményezve (16). Ezek a hírvivő molekulák aktiválják azIDO1 (indolamin-2,3 dioxigenáz) enzimet, mely metabolizálja a triptofánt a kinurenin útvonal során. Az így megemelkedett kinureninsav és egyéb metabolit koncentráció befolyásolhatja a glutamát neurotranszmissziót (17, 59).

Egyes citokinek (pl. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) szintén fokozzák az oxidatív stresszt, azáltal, hogy emelik a toxikus hatású nitrogénmonoxid szintet és aktiválják a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyt, mely kortizol felszabadulást eredményez (16). Ezek a hatások hozzájárulhatnak a negatív, affektív, kognitív és pozitív tünetekhez szkizofréniaiban (15).

### Komplement rendszer

A komplement rendszer a humorális immunválasz legfőbb effektor rendszere, a veleszületett (nem specifikus) immunválasz része, melyet azonnali válaszreakció jellemez, illetve mely képes létrehozni kapcsolatot a specifikus immunválasszal. Körülbelül 35 plazma- (~4–5%-a a teljes plazma proteineknek) és sejtfelszíni proteinből áll, melyek azzal a funkcióval rendelkeznek, hogy felismerjék az idegen (mikroorga-

nizmusok) vagy a megváltozott saját anyagokat. (például nekrotikus, apoptotikus vagy fertőzött sejtek). A komplement rendszerben nagy polimer mintázatfelismerő molekulák találhatóak, mint a C1q vagy MBL (mannóz-kötő lektin), melyek a patogén asszociált molekuláris mintázatokat (PAMPs) ismerik fel a mikroorganizmusokon. A komplement 3 úton keresztül aktiválódhat: a klasszikus, alternatív vagy MBL útvonalon. Az alternatív és klasszikus útvonal komplement fehérjéi a központi idegrendszerben is kifejeződnek (43, 44), illetve a MBL immunkémiai módszerekkel szintén detektálható az emberi agyszövetben és cerebroszpinális folyadékban (45).

Egyes tanulmányok kifejtik a komplement szerepét a neurogenesisben, szinapszis remodelingben és a szinaptikus „nyesésben” az agy fejlődése során, felvetve ezzel a komplement rendszer szerepének újraértelmezését az idegi fejlődési folyamatokban. A komplement szerepét a felnőtt agyban még viszonylag kevésbé tanulmányozták, de nagy valószínűséggel hasonló, mint más szövetekben (idegen és sérült saját anyagok eltávolítása). Más szövetekhez hasonlóan a nem megfelelő vagy krónikus komplement aktiváció a saját szövetek sérülését eredményezi. A komplement közvetítette károsodás számos neurodegeneratív megbetegedésben tetten érhető (46). Az intracerebrális komplement szintek számos krónikus neurodegeneratív betegségben, mint Alzheimer-kór (47, 48), vagy Huntington-kór (49) emelkedtek. Jelentősége a szkizofrén megbetegedésekben 1989 óta vizsgálat tárgyát képezi. A C1, C3 és C4 komplement komponensek fokozott aktivitását figyelték meg több esetben is (41). Két tanulmány eltérő betegcsoporttal emelkedett MBL-MASP2 (mannóz-kötő lektin, mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteáz 2) aktivitást mutatott kontrollokhoz viszonyítva. A kapott adatokból valószínűsíthető, hogy a megbetegedés együtt jár a klasszikus és leptin út módosulásával, melyek dinamikus változásokon esnek át a betegség lefolyásától és a neuroimmun kereszt-kommunikációktól függően. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a többkomponensű komplement rendszernek több mint egy dimenziós

kapcsolata van a szkizofréniaira való hajlammal, annak kórereditével, a betegség lefolyásával, amiknek a megértése új perspektívát eredményezhet a szkizofrénia kezelésében (41).

### A gyulladáshoz vezető mechanizmusok sejtjei

385

Mivel a módosult plazma citokin szintek lehetnek aberráns immunsejtműködés következményei, fontos megemlíteni a gyulladáshoz vezető mechanizmusok sejtjeit.

**Microglia:** Habár az agyszövetben elhelyezkedő microgliák eredete nem teljesen tisztázott, mostanra általánosságban elterjed az a nézet, miszerint primitív mieloid progenitor sejtekből származtathatóak, melyek a szikzacskóból vándorolnak el a korai embrionális időszakban (18). A microglia sejtek az agy rezidens makrofágjainak tekinthetők és különböző szinteken töltnek be jelentős szerepeket: immunválaszok, idegi fejlődés és szinaptikus működés (19). Az immunregulációban betöltött szerepeik közül kiemelendő a proinflammatorikus citokinek és szabadgyökök, illetve antiinflammatorikus komponensek termelése. A neuronális fejlődés során neurotrofikus faktorokat termelnek és felügyelik a szinapszisok képződését és a „szinaptikus nyesést” (20). Egészséges agyban a microglia sejtek nyugvó állapotban vannak jelen, azonban folyamatosan felméri és kommunikálnak az őket körülvevő agyi mikrokönyezettel. Ha az agy sérülést szenved vagy gyulladás van jelen, a microglia sejtek aktív fenotípusú formát öltenek, mely morfológiai eltéréseket, fokozott sejt felszíni receptor mennyiséget, T-sejt aktiváló potenciált és gyulladáshoz vezető mediátor szekréciót (pl. citokinek) takar. Egy korábban aktiválódott microglia intenzívebben tud reagálni új stimulusokra, mivel úgy tűnik képes egyfajta immunológiai memóriára, mely kapcsolatban állhat a fokozott válaszkészséggel egy új szisztémás gyulladás kialakulása esetén (24). Ily módon korai fejlődési inzultusok, mint például központi idegrendszert érintő vagy súlyos szisztémás fertőzések, felkészítő hatással lehetnek ezekre a sejtekre (15). A szkizofrénia során

észlelhető fokozott microglia aktivációt bizonyító tanulmányok legtöbbször neuropatológiai tapasztalatok eredménye. A legfőbb problémája ezen tanulmányoknak az eredmények sokfélesége, mely talán összefüggésbe hozható a betegség különböző szakaszaival vagy a betegek életkorával (21).

Az aktivált microgliák in vivo is megjeleníthetők a PK11195 radioaktív ligand felhasználásával. Két egymástól független kutatás mutatott ki fokozottabb PK11195 kötődést az agyban újonnan megbetegedett szkizofrén betegekben, azt sejtetve, hogy a microglia aktivitás emelkedett ebben a betegségben (22, 23). Fokozott sejtaktivációt mutattak ki szkizofrén betegek esetében a hippocampus területén (rövid távú memória, szenzoros/érzelmi integráció), ahol a funkciók károsodnak. Érdekes módon ezek a fokális elváltozások egyedül akut pszichotikus betegekben voltak kimutathatóak, ahol a kognitív károsodás a legszembetűnőbb, és nem a pszichózisból felgyógyult egyénekben, ahol egy globális agyi gyulladáshatás volt mérhető (22, 25). Ez a módszer, köszönhetően a relatíve magas in vivo microglia szenzitivitásának, egy ideális eszközt kínál microglia aktivitás vizsgálatára heterogén betegcsoportokban, azonban új és szenzitív PET tracerek állnak fejlesztés alatt (DPA713, PBR28) (22).

**Monociták:** Kiegészítésként fontos megemlíteni, hogy bizonyítékok utalnak a cirkuláló monociták fokozott aktivitására szkizofrén betegekben. A monocitákra fókuszáló tanulmányok főként akut pszichózisban vizsgálták az érintett sejteket, mivel a microgliák és monociták ugyanazon fejlődési vonalba tartoznak (myelomonocita sejtvonal), noha a monociták nem szükségszerűen direkt microglia prekursorok. Mindamellét a monociták tanulmányozásának előnye, hogy relatíve könnyen hozzáférhetőek a keringő sejtek (21). Nonaffektív pszichózisban szenvedő betegekben emelkedett abszolút és relatív monocita átlagértékeket mértek a perifériás keringésben, illetve gyulladáshatású citokineket kódoló gének fokozott expresszióját mutatták ki a cirkuláló monocitákban és leukocitákban (26). Emelkedett Toll-Like Receptor (veleszüle-

tett immunrendszer sejtjeinek felszínén található, filogenetikailag konzervált, csírvonalban kódolt, ciszteinben gazdag transzmembrán receptorfehérje, mely patogén eredetű ligandumokat ismer fel) kifejeződést (TLR-3, TLR-4) írtak le CD14+ monocitákban szkizofrén betegekben egészségek kontrollokhoz viszonyítva (124). Érdekes módon a sejtek csökkentették a citokin termelést és a TLR expressziót TLR stimulációt követően, amit a szakirodalom endotoxin toleranciának nevez (27). Betegek cerebrospinális folyadékából történt mintavétel monocita és makrofág akkumulációt mutatott ki akut pszichotikus epizódokban (28).

**T-sejtek:** A T-sejtek (CD3+) thymusból eredeztetett limfociták, amelyek igen leegyszerűsítve CD8+ citotoxikus vagy CD4+ helper sejtcsoportokba különíthetőek el és egyaránt rendelkeznek pro- és antiinflammatorikus funkcióval. Ígéretes jelöltjei a sejtfunkciók vizsgálatának, mivel az in vitro végzett stimulációk lehetővé teszik a kulcsfontosságú celluláris mechanizmusok alapos tanulmányozását, beleértve a sejt belüli jelátvitelt és géntranszkripciót, ezáltal rejtettebb hiányosságokra is fényt derítve, melyek megerősíthetik a betegség klinikai jellemzőit. A T-sejtek kölcsönhatásban állnak a mielomonocita sejtvonallal az immunválaszok során. Egy tanulmány szerint csökkent T-sejt szám igazolható paranoid szkizofréniában, mely értékek normalizálódtak a kezeléseket követően (32). Később ezeket az eredményeket megerősítették és kimutatták, hogy akut paranoid szkizofréniás esetekben 6 hetes kezelést követően ismét emelkedni kezdtek a sejtszámok (33). Kezeletlen betegekben emelkedett CD3+ és CD4+ T limfocita értékek is megfigyelhetőek, valamint egy magasabb T helper/T citotoxikus arányt is közöltek (34). Akut relapszusban szenvedő betegekben a normál értékeknél magasabb CD4+ (Th) és CD56+ (NK-sejt) arányt írtak le. Kezelés hatására a CD4+/CD8+ arány csökkenést mutatott, míg a CD56+ sejtszám tovább emelkedett (34).

A T-sejt funkciók szintén érintettek lehetnek a megbetegedésben. Szignifikánsan alacsonyabb proliferatív válaszkészség mutatható ki

anti-CD3-mal történő stimuláció hatására szkizofrén betegekben kontrollokhoz képest, demonstrálva ezzel, hogy fiziológias eltérések valóban kimutathatóak a perifériás szövetekben (29). Az eredmények azonban nem konzisztensek minden tanulmányban, feltehetőleg a különböző biológiai változásoknak köszönhetően a lefolyás során vagy annak a lehetőségét tükrözve, hogy a szkizofrénia klinikailag összefüggő betegségek spektrumát képviseli, melyek mindegyike eltérő kórereddettel rendelkezik. Egyike a leggyakrabban leírt immunológiai változásoknak a TH1 (T helper 1) és TH2 (T helper 2) citokin profil felborulása TH2 irányú egyensúly eltolódással, mely csökkent TH1proinflammatorikus válaszokat sejtet. Csökkent CD4+ sejttség és ebből eredendően csökkent IL-2 produkció szintén kimutatható (30). Eltérő arányú leukocita alcsoportokat, illetve nagyobb arányú naiv (CD45RA+) T-sejteket csökkent szuppresszor T-sejt (Treg) aktivitással szintén leírtak (29, 31). Az emelkedett naiv CD45RA+ és CD45RB+ sejtek száma mellett csökkent memória CD45RO+sejtek is kimutathatóak a csökkent Treg aktivitás mellett, amivel kapcsolatban azt feltételezik, hogy az antigénekkal szembeni T-sejtes válaszok kevésbé hatékonyak lehetnek szkizofrén betegekben. Igen nehéz elképzelni ugyanis, hogy ezek a betegek ne lennének kitéve hasonló fertőzéseknek és antigéneknek, mint az egészséges populáció tagjai, és ennek köszönhetően ne tennének szert egy magasabb memóriasejt számra. Az antigén feldolgozás és prezentáció sejt mechanizmusa, illetve a T-sejtek antigén jelenlétére adott válasza kevésbé lehet hatékony a betegekben, tükrözve ezzel az anti-CD3 stimulációra adott csökkent proliferációs válaszokat (29).

**B-sejtek:** A B-limfociták az adaptív immunrendszer sejt elemi, melyek alapvető szerepet játszanak a humorális immunválaszban. Posztmortem tanulmányokban immunhisztológiai módszerek segítségével emelkedett B-sejt számok voltak megfigyelhetőek a szkizofrén betegek hippokampuszában, mely eltérések különösen markánsak voltak predominantán negatív tüneteket mutató betegek között (37,

38). Egészséges kontrollokhoz viszonyítva a kezelt betegekben emelkedett abszolút limfocita értékeket mértek, míg a gyógyszeres kezelésen átesett betegcsoport B-limfocita szám csökkenést mutatott. A megfigyelt változásokat akut pszichózisban, különösen a paranoid alcsoportba tartozó betegek között érzékelték, és a később megfigyelhető normalizálódás összhangban volt a TH1-TH2 egyensúly felborulásával (33, 35, 36).

**Neutrofil-limfocita arány:** A neutrofil-limfocita arány (NLR) egy egyszerű és könnyen hozzáférhető jelzője a szisztémás gyulladásos válaszoknak. Egészséges kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb átlag NLR értékek és neutrofil százalékok mutathatóak ki, míg a limfocita százalékok esetében csökkenés tapasztalható. A betegekben ugyanakkor nem hozható összefüggésbe az emelkedett NLR érték a betegség súlyosságával vagy időtartamával. Az NLR szintek a gyógyszeresen kezelt, illetve kezelt betegek között sem tértek el. Ez idáig tehát az NLR szkizofrén betegek esetében inkább állapotmarkernek tekinthető, mint vonásmarkernek (40).

## Gyulladáscsökkentő kezelések szkizofréniaiban

Növekvő számú irodalmi adat támasztja alá az elképzelést, miszerint az antipszichotikumoknak gyulladáscsökkentő hatása van szkizofrén betegekben és egyéb kísérleti modellekben, illetve humán adatok alapján felmerül az elképzelés, miszerint a gyulladással összefüggésbe hozható fehérjeszintek vérből történő mérése hasznos lehet az antipszichotikumokkal végzett gyógyszeres kezelések válaszkészségének monitorozására (39, 52).

Számos randomizált klinikai kísérlet létezik nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAIDs), mint a celecoxib és aszpirin, melyeket kísérő kezelésként alkalmaztak antipszichotikumok mellett (42). Az aszpirin irreverzibilis inhibitora mind a COX1, mind a COX2 útvonalnak, és csökkenti a gyulladásos biomarkerek (CRP, IL-6,

TNF $\alpha$ ) plazmaszintjét metabolikus szindrómában. Egy újabb tanulmány igazolta, hogy 1000 mg napi aszpirinbevitel mérsékelte a tüneteket szkizofréniában egy 3 hónapos kezelés kapcsán, amit a Pozitív és Negatív Tüneteskála értékeinek változása (PANSS) is tükrözött (50–52). Továbbá egy kettős vak, 6 hetes placebo-kontrollált vizsgálat szignifikánsan jobb kimenetelt tárt fel mind a pozitív, mind a negatív tünetek terén abban a csoportban, ahol kiegészítő kezelésként celecoxib-ot (COX2 inhibitor) adtak a betegeknek a placebo csoporthoz viszonyítva (53). Mindezek mellett a celecoxibról kimutatták, hogy javítja a kognitív funkciókat a szkizofrénia kezdeti szakaszaiban (54, 55), azonban kiemelendő, hogy a COX2 inhibitorok használata növelheti a szívbetegek kockázatát (56). A minocyclin, egy központi ható tetracyclin gyulladáscsökkentő szer, melyről kiderült, hogy javítja a negatív tüneteket és a kognitív funkciókat szkizofréniában (57, 58). Az antioxidáns szerekek csökkentik az oxidatív stresszt, amellyel kapcsolatban egy tanulmány kimutatta, hogy az antioxidáns N-acetilcisztein szignifikánsan csökkentette a pszichopatológiai tüneteket szkizofréniában (60). A jövőben a randomizált klinikai kísérleteknek meghatározott betegcsoportokra lenne célszerű fókuszálnia, mint például a hagyományos antipszichotikumokkal szembeni rezisztencia, fokozott immunaktiváció vagy tüneti profil, mint a predomináns negatív tünetek vagy kognitív diszfunkciók (15).

### Infekció és szkizofrénia kapcsolata

Genetikai faktorok nagy valószínűséggel csak egy adott betegség alcsoportban járulnak hozzá a szkizofrénia patogeneziséhez, és a fokozott immunaktiváció a betegség kapcsán sokszor nem magyarázható csupán genetikai eltérésekkel. Így jelentős szerepet tulajdoníthatunk környezeti faktoroknak is, amely lehet egy fertőzés, ami aktiválja az immun-fenotípust (75).

**Prenatális fertőzés.** Egy lehetséges magyarázat a szkizofrénia és számos különböző fertőzés kapcsolatára, hogy ezek a fertőzések hatással

lehetnek a fejlődésben lévő magzati agyra egy közös hatásmechanizmus révén, mint például az anyai immunaktiváció (MIA). Ebben a tekintetben azt várjuk, hogy a magzati idegfejlődést érintő károsodások inkább állnak összefüggésben az egyéni anyai immunválaszokkal, mint magával az fertőzéssel. Sőt egy prenatális fertőzés kölcsönösen hatást gyakorolhat egymásra már meglévő genetikai hajlamokkal szkizofréniára nézve, ezzel növelve a betegség kialakulásának kockázatát. Egy in utero gyulladással járó fertőzés hozzájárulhat fokozott proinflammatorikus citokin expresszióhoz, melyről korábban bebizonyosodott, hogy megbotlyogítja a neonatális fehérállományi fejlődést (79, 80). Szkizofréniával kapcsolatos állatkísérletek azt mutatták, hogy az anyai immunrendszer vírusos vagy bakteriális ágensekkel történő stimulálása terhesség alatt tipikus, szkizofréniához hasonló tüneteket eredményez az utódokban (76). Azonban a pre- és perinatális fertőzés következtében kialakuló fertőzés-emelkedést nem csupán állatmodellek bizonyítják. Bizonyíték szólni emellett, hogy a terhesség alatt elszenvedett vírusos fertőzések növelhetik a szkizofrénia kialakulásának kockázatát az utódokban (61). A szkizofrénia és prenatális influenza fertőzés kapcsolatát évtizedek óta észlelték és ismerték (62), de először csak egy 2004-es tanulmány bizonyította a direkt összefüggést az anyai anti-influenza antitest szintek és a betegség kockázata között, különös tekintettel a korai terhességi időszakra (63). A szkizofrénia gyakorisága szintén magasabb Herpes Simplex Vírus-2, illetve Toxoplasma gondii szeropozitív anyák utódai esetében (64, 65), bár ezt megcáfoló eredmények is napvilágot láttak (66). Magas anyai IL-8 és TNF $\alpha$  szintek a terhesség alatt szintén összefüggésbe hozhatóak az emelkedett fertőzés-kockázattal a születendő utódokban (67, 68). Az emelkedett anyai IL-8 szintek terhesség alatt szignifikáns összefüggést mutattak a jobb posterior cingulum és bal entorhinális cortex agytömeg csökkenésével és a megnövekedett ventriculum térfogattal (77).

Hosszas késedelem figyelhető meg a fertőzés ideje és a posztpubertás tünetek manifestációja között, melyre számos magyarázat szüle-

tett. Egyik lehetséges feltételezés, hogy számos infekció hosszú lappangási idővel rendelkezik, majd az immunrendszer gyengülése esetén újra aktiválódik. A toxoplasmosis egy teljes élet-hosszon keresztül maradhat nyugvó állapotban a gazdatest agyszövetében (85). Ezen kívül számos szkizofréniával összefüggésbe hozható vírus (HVS, CMV) képes évekig tartó lappangásra az emberi szövetekben. Egy másik potenciális magyarázat humán- és állatkísérletek alapján az, hogy a korai infekciók késleltetett autoimmun reakciót eredményezhetnek (86).

**Perinatális infekció.** A perinatális infekciók – olyan virális kórokozók által, mint a cytomegalovírus, mumpsz vírus, CBV-5 – szintén növelhetik a szkizofrénia kockázatát (69).

**Felnőttkori infekció.** A születést követő, gyermekkori, illetve felnőttkori infekciókat szkizofréniával diagnosztizált betegekben ritkán vizsgálták, illetve a kutatások szenzitivitása a fertőzések feljegyzésével kapcsolatban nem volt kellően magas, mivel egyedül a kórházi felvételt igénylő infekciókat rögzítették (78). Azonban a felnőttkori infekciókat is összefüggésbe hozták a betegség kialakulásával. Cytomegalovírus és Toxoplasma gondii elleni IgG antitest szintek emelkedését mérték szérumból és cerebrospinális folyadékból újonnan megbetegedő szkizofrének esetében, mely antipszichotikus kezelésre normalizálódott (70). Érdekes módon fertőző ágensek markerei összefüggésbe hozhatóak funkcionális deficitekkel a betegségben. A Toxoplasma gondii elleni IgG antitestek pozitív összefüggést mutattak a pszichotikus tünetekkel ultramagas kockázatú betegekben (71). HSV-1 kitettség összefüggésbe hozható számos strukturális rendellenességgel szkizofrén betegek agyában és azokban, akiknél magas kockázattal jelentkezhet pszichózis (81–83). Voxel-alapú morfometriás analízis kimutatta, hogy HSV-1 antitest pozitív betegeknel szürkeállomány csökkenést tapasztaltak a thalamusban, cerebellumban, pallidumban (81), prefrontális cortexben (84) és az anterior cinguláris cortexben (81). Ezek a betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek neuropszichológiai teszteken,

melyek a pszichomotoros sebességet, végrehajtott funkciókat és a verbális memóriát vizsgálták (81, 82). Egy másik tanulmányban a HSV-1 elleni antitestek a kognitív tünetekkel mutattak kapcsolatot (72) megegyezően a vírus ismert hatásaival a kognícióban érintett agyterületeken (73).

A HSV-1 kitettség hatását fokozta továbbá a CRP szérumszintek változása is (74).

## Autoimmunitás szkizofréniában

A központi és perifériás immunrendszer funkciók szkizofrén betegekben megfigyelt változása és autoimmun megbetegedésben szenvedő egyéneknél a jellegzetes pszichotikus eltérések megjelenése az autoimmunitás és szkizofrénia kapcsolatát vizsgáló tanulmányokhoz vezettek (75). Betegek szérumból és cerebrospinális folyadékból szkizofréniában és egyéb pszichózissal járó megbetegedésben különböző agyi régiók, celluláris fehérjék és diétával kapcsolatos antigének (gliadin, casein) elleni autoantitestek mutathatók ki (98, 99). Néhány vizsgálat az 1-es típusú diabetes mellitus és szkizofrénia között összefüggést vélt felfedezni (87), illetve bizonyos autoantitestek emelkedett értékeit jegyezték le szkizofrénekben. Első epizódos betegekben az anti-cardiolipin és NMDA receptor antitestek szintje mutatott emelkedést, amíg az általános betegpopulációban DNS és dopamin receptor autoantitestek, lupus anticoagulans és rheumatoid faktor emelkedett szintje volt igazolható (88). Változatos, meghatározott agyi régiókkal és antigénekkal keresztreagáló autoantitesteket jegyezték fel szkizofrén betegek szérumban (97). Neuronális sejtfelszíni, N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor és feszültségfüggő kálium csatorna komplex elleni autoantitesteket mutattak ki néhány első epizódos pszichózisban és szkizofréniában szenvedő betegben (2, 89, 100, 101). Az NMDA receptor elleni autoantitestek a szkizofrén betegek megközelítőleg 5–10%-ában voltak kimutathatóak, míg egyes tanulmányok szerint ez bipoláris zavarban szenvedő betegekre nem jellemző (75, 88, 89). Ezek a felfedezések egy határozott kapcsot

latot sugallnak a sérült glutamát transzmisszió és a kognitív zavarok között szkizofréniában. Ugyanakkor az NMDA receptor autoantitest szeropozitivitás nem csak szkizofrén betegekre korlátozódik. Depresszióban és bipoláris zavarban szenvedők esetében is együttesen háromszor nagyobb a valószínűsége, hogy NMDA receptor antitest titer emelkedést mérjenek kontrollokhoz viszonyítva (102).

Jellegzetes klinikai vonások, mint kognitív deficit és akut pszichózis, melyek ismeretesek szkizofréniában, szintén jelen lehetnek szisztémás lupus erythematosusban (SLE) (90). Hasonlóan emelkedett szintű proinflammatorikus molekulákat találtak első epizódos szkizofrén és SLE-ben szenvedő betegekben (91, 92).

Ezekkel szemben több autoimmun betegség jelenléte esetén szkizofrén betegeknel magasabb a várható élettartam, mint a csak autoimmun betegségben szenvedő kontrollcsoportokban (thyrotoxicosis, intesztinális malabszorpció, szerzett hemolitikus anaemia, krónikus aktív hepatitis, intesztinális cystitis, alopecia areata, myositis, polymyalgia rheumatica, Sjögren-szindróma) (87). Egy másik tanulmányban azonban egy elsődleges autoimmun megbetegedés jelenléte 29%-kal növelte a szkizofréniakockázatát, és az érték tovább emelkedett, ha korábbi infekciókon is átesett az adott beteg (93). Érdekes módon ezzel ellentétes kapcsolatot figyeltek meg szkizofréniában és reumatoid arthritis (RA) között. Szkizofrén betegekben 2–3-szor kisebb kockázattal alakulhat ki RA egészséges kontrollokhoz viszonyítva, és RA-ban szenvedő betegekben kisebb kockázattal alakul ki szkizofréniában (94, 95).

Szintén összefüggést véltek felfedezni a szkizofréniában és az atópiás betegségek, allergiák között. Egy tanulmány módosult kockázati értéket írt le asthmás (emelkedett kockázat), allergiás rhinitisben (csökkent kockázat) szenvedő és urticariás (csökkent kockázat) szkizofrén betegek esetében (96).

## Immunrendszer – genetika – szkizofréniában

Kutatások alapján a szkizofréniában gyakran családi halmazódást mutat. Család- és ikervizsgálatok megerősítették, hogy a szkizofréniában rizikója az átlagpopulációhoz képest 10-szeres azoknál, akiknek elsőfokú rokonaik közül valaki a betegségben szenved. A szkizofréniában örökölhetősége közismerten magas, így a genetikai hajlam a legkutatottabb kockázati faktor a betegség kifejlődése tekintetében, de akár csak számos gyakori betegség esetében, az öröklődési mintázat meglehetősen komplex (3). Megfelelő méretű teljes genomasszociációs vizsgálatok 7 szignifikáns lokuszt azonosítottak, de a legerősebb asszociációt a kiterjesztett major hisztokompatibilitási komplex (MHC) régióval jegyezték le a 6-os kromoszómán (103). Korai metaanalízisek szintén szignifikáns összefüggéseket dokumentáltak korábban a betegséghez kapcsolt szekvencia-variánsok és az MHC között (104–106), ezzel az MHC géneket az egyik leggyakrabban ismételt genetikai kockázati tényezővé téve a betegségben. Maga az MHC több mint 200 gént kódol, melyek közül számos kulcsfontosságú szerepet játszik mind a központi idegrendszeri, mind az immunológiai funkciókban (107). A 6-os kromoszóma ezen régiója szintén összefüggésben áll autoimmun betegségek emelkedett kockázatával (108, 109), melyek közül néhány akár 45%-ban is hozzájárulhat a szkizofréniában kialakulásának kockázatához (87). Egy tanulmány 144 különböző mértékben expresszált, immunválaszhoz és gyulladáshoz köthető gént azonosított szkizofrén betegek hippocampusában (110), ezzel járulékos bizonyítékot szolgáltatva ahhoz, hogy a rendellenes gyulladáshoz köthető szerepet játszhatnak a betegség patogenezisében. Egy pontos nukleotid-polimorfizmuson (SNP) alapuló teljes genom szélességet vizsgáló asszociációs tanulmányok (GWAS) számos, az immunrendszerhez és azok megfelelő biológiai útjaihoz köthető gént találtak érintettnek pszichiátriai megbetegedésekben (105, 111). Kapcsoltságot vizsgáló kutatások SNP-t azonosítottak az  $INF\gamma$  génen, mely mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszban fontos



szabályozó szereppel bír, illetve összefüggésbe hozták kétszeresen emelkedett paranoid szkizofrénia kockázattal (112). Az IL-12 és IL-10 génnek promóter variánsain megfigyelt allélgyakoriságbeli és IL-1 génexpresszióbeli különbségeket jegyeztek le szkizofrén betegek között (113–115). Genetikai tanulmányok kimutatták, hogy az IL-1 $\beta$  gén növelheti a szkizofrénia kockázatát (116–118), és két mielopoetikus differenciációért felelős gén, a kolónia stimuláló faktor receptor- $\alpha$  (CSF2R- $\alpha$ ) és az IL-3 receptor- $\alpha$  (IL3RA) szintén összefüggésbe hozható a betegséggel (119–121). Szignifikáns felülszabályozása figyelhető meg az IL-6, IL-8 és IL-1 $\beta$  gyulladáshoz kapcsolódó markerek génjeinek szkizofrén betegek dorsolateralis prefrontalis cortexében (DLPFC) (122).

### Gén–patogén interakciók

Specifikus gén–patogén interakciókat szintén dokumentáltak az elmúlt években szkizofrénia kapcsán. Egy tanulmányban, mely 245 szkizofrénia hajlamosító gén és számos, a betegség kockázatát növelő patogén közötti lehetséges interakciót vizsgálta (123), azt találták, hogy a vizsgált gének 21%-a kölcsönösen hat egymásra az influenzavírussal, 22%-a a herpes simplex vírussal, 18%-a a cytomegalovírussal, 12,6%-a rubeolával és 16%-a toxoplasma gondii-val.

Számos, a szkizofréniahoz köthető protein elleni autoimmunitás patogén infekció következménye lehet, mely az említett patogének által termelt fehérjék és a szkizofrénia hajlamosító gének termékei között megfigyelhető homológia következtében alakulhat ki (86). Ez a fajta egymáshoz köthetőség – gének és kockázati faktorok között – segíthet megmagyarázni néhány ellentmondást a genetikai asszociációkat vizsgáló tanulmányokban.

### Jövőbeli lehetőségek

A gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok és az immunrendszer zavarai hozzájárulhatnak szkizofrénia kialakulásához. Az immun-mediált mechanizmusok kulcsfontosságú szerepet játszhatnak bizonyos betegcsoportokban. Így az elkövetkező évek jelentős kihívása lehet az immunrendszer zavarából eredeztethető pszichózisok elkülönítése nem csupán a kutatásokban, hanem a klinikai gyakorlatban is. A fejlett technikai lehetőségek (pl. fluoreszcencia aktivált sejtválogatás, génexpressziós eltérések analízise, multiplex citokin-szint vizsgálatok) segíthetnek azonosítani az érintett betegcsoportokat, amelyek esetében az esetleges kiegészítő immunterápiák hasznosnak bizonyulhatnak (21).

### Köszönetnyilvánítás

Szeretnénk köszönetet mondani a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájáról *dr. Tényi Tamás* professzor úrnak, valamint az Immunológiai és Biotechnológiai Intézetből *dr. Balogh Péter* professzor úrnak és *dr. Simon Diána* adjunktus asszonynak az áttekintő tanulmány megírása során nyújtott segítségéért!

Irodalom

1. 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(10):1121–1128.
2. ZANDI MS, IRANI SR, LANG B, WATERS P, JONES PB, MCKENNA P ÉS MTSAI: Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011; 258(4):686–688.
3. SMYTH AM, LAWRIE SM: The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(3):107–117.
4. MÜLLER N, WEIDINGER E, LEITNER B, SCHWARZ MJ: The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015; 9:372.
5. HOHLFELD R, KERSCHENSTEINER M, MEINL E: Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology*. 2007; 68(22 Suppl 3):S58–S63; discussion S91–96.
6. MILLER BJ, BUCKLEY P, SEABOLT W, MELLOR A, KIRKPATRICK B: Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011; 70(7):663–671.
7. TOURJMAN V, KOUASSI É, KOUÉ MÈ, ROCCHETTI M, FORTIN-FOURNIER S, FUSAR-POLI P, POTVIN S: Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013; 151(1–3):43–47.
8. UPTHEGROVE R, MANZANARES-TESON N, BARNES NM: Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014; 155(1–3):101–108.
9. GARVER DL, TAMAS RL, HOLCOMB JA: Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(8):1515–1520.
10. MILLER BJ, CULPEPPER N, RAPAPORT MH: C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014; 7(4):223–230. [PubMed: 23428789]
11. FILLMAN SG, CLOONAN N, MILLER LC, WEICKERT CS: Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(2):133.
12. GARCIA-RIZO C, FERNANDEZ-EGEA E, OLIVEIRA C, JUSTICIA A, BERNARDO M, KIRKPATRICK B: Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res*. 2012; 198(2):212–215.
13. YIRMIYA R, GOSHEN I: Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(2):181–213.
14. HARRISON NA, DOELLER CF, VOON V, BURGESS N, CRITCHLEY HD: Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7):585–593.
15. KHANDAKER GM, COUSINS L, DEAKIN J, LENNOX BR, YOLKEN R, JONES PB: Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3):258–270.
16. DANTZER R, O'CONNOR JC, FREUND GG, JOHNSON RW, KELLEY KW: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1):46–56.
17. WALKER AK, BUDAC DP, BISULCO S, LEE AW, SMITH RA, BEENDERS B ÉS MTSAI: NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(9):1609–1616.
18. GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, NANDI S, SEE P, GOKHAN S ÉS MTSAI: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010; 330(6005):841–845.
19. KETTENMANN H, HANISCH UK, NODA M, VERKHRATSKY A: Physiology of microglia. *Physiol Rev*. 2011; 91(2):461–553.
20. MONJI A, KATO TA, MIZOGUCHI Y, HORIKAWA H, SEKI Y, KASAI M ÉS MTSAI: Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 42:115–121.
21. BERGINK V, GIBNEY SM, DREXHAGE HA: Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 2014; 75(4):324–331.
22. DOORDUIN J, DE VRIES EF, WILLEMSSEN AT, DE GROOT JC, DIERCKX RA, KLEIN HC: Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009; 50(11):1801–1807.
23. VAN BERCKEL BN, BOSSONG MG, BOELLAARD R, KLOET R, SCHUITEMAKER A, CASPERS E ÉS MTSAI: Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2008; 64(9):820–822.
24. PERRY VH, NICOLL JA, HOLMES C: Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(4):193–201.
25. BEUMER W, GIBNEY SM, DREXHAGE RC, PONT-LEZICA L, DOORDUIN J, KLEIN HC ÉS MTSAI: The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol*. 2012; 92(5):959–975.
26. DI NICOLA M, CATTANEO A, HEPGUL N, DI FORTI M, AITCHISON KJ, JANIRI L ÉS MTSAI: Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain Behav Immun*. 2013; 31:90–95.
27. BISWAS SK, LOPEZ-COLLAZO E: Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol*. 2009; 30(10):475–487.
28. NIKKILÄ HV, MÜLLER K, AHOKAS A, MIETTINEN K, RIMÓN R, ANDERSSON LC: Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(11):1725–1729.
29. CRADDOCK RM, LOCKSTONE HE, RIDER DA, WAYLAND MT, HARRIS LJ, MCKENNA PJ, BAHN S: Altered T-cell function in schizophrenia: a cellular model to investigate molecular disease mechanisms. *PLoS One*. 2007; 2(8):e692.
30. MÜLLER N, RIEDEL M, ACKENHEIL M, SCHWARZ MJ: The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249 Suppl 4:62–68.
31. MÜLLER N, ACKENHEIL M, HOFSCHUSTER E, MEMPEL W, ECKSTEIN R: Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res*. 1991; 37(2):147–160.
32. MAINO K, GRUBER R, RIEDEL M, SEITZ N, SCHWARZ M, MÜLLER N: T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res*. 2007; 152(2-3):173–180.
33. STEINER J, JACOBS R, PANTELI B, BRAUNER M, SCHILTZ K, BAHN S ÉS MTSAI: Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 260(7):509–518.
34. MILLER BJ, GASSAMA B, SEBASTIAN D, BUCKLEY P, MELLOR A: Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(10):993–999.
35. FERNANDEZ-EGEA E, VÉRTES PE, FLINT SM, TURNER L, MUSTAFA S, HATTON A ÉS MTSAI: Peripheral Immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia. *PLoS One*. 2016; 11(5):e0155631.
36. MAINO K, GRUBER R, RIEDEL M, SEITZ N, SCHWARZ M, MÜLLER N: T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res*. 2007; 152(2-3):173–180.

37. NIKKILÄ H, MÜLLER K, AHOKAS A, MIETTINEN K, ANDERSSON LC, RIMÖN R:  
Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995; 14(3):215–221.
38. BUSSE S, BUSSE M, SCHILTZ K, BIELAU H, GOS T, BRISCH R ÉS MTSAI:  
Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav Immun.* 2012; 26(8):1273–1279.
39. DEAN B:  
Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(7):997–1012.
40. SEMIZ M, YILDIRIM O, CANAN F, DEMIR S, HASBEK E, TUMAN TC, KAYKA N, TOSUN M:  
Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2014; 26(3):220–225.
41. MAYILYAN KR, WEINBERGER DR, SIM RB:  
The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect.* 2008; 21(4):200–210.
42. NITTA M, KISHIMOTO T, MÜLLER N, WEISER M, DAVIDSON M, KANE JM, CORRELL CU:  
Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2013; 39(6):1230–1241.
43. GASQUE P, DEAN YD, MCGREAL EP, VANBEEK J, MORGAN BP:  
Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology.* 2000; 49(1-2):171–186.
44. RUS H, CUDRICI C, DAVID S, NICULESCU F:  
The complement system in central nervous system diseases. *Autoimmunity.* 2006; 39(5):395–402.
45. LANZREIN AS, JOBST KA, THIEL S, JENSENIUS JC, SIM RB, PERRY VH, SIM E:  
Mannan-binding lectin in human serum, cerebrospinal fluid and brain tissue and its role in Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 1998; 9(7):1491–1495.
46. BONIFATI DM, KISHORE U:  
Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mol Immunol.* 2007; 44(5):999–1010.
47. MCGEER PL, AKIYAMA H, ITAGAKI S, MCGEER EG:  
Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neurosci Lett.* 1989; 107(1-3):341–346.
48. YASOJIMA K, SCHWAB C, MCGEER EG, MCGEER PL:  
Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol.* 1999; 154(3):927–936.
49. SINGHRAO SK, NEAL JW, MORGAN BP, GASQUE P:  
Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp Neurol.* 1999; 159(2):362–376.
50. BERK M, DEAN O, DREXHAGE H, MCNEIL JJ, MOYLAN S, O'NEIL A ÉS MTSAI:  
Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med.* 2013; 11:74.
51. MÜLLER N, MYINT AM, SCHWARZ MJ:  
Immunological treatment options for schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(8):1606–1613.
52. HORVÁTH S, MIRNICS K:  
Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2014; 75(4):316–323.
53. MÜLLER N, KRAUSE D, DEHNING S, MUSIL R, SCHEENNACH-WOLFF R, OBERMEIER M ÉS MTSAI:  
Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* 2010; 121(1–3):118–124.
54. MÜLLER N, RIEDEL M, SCHEPPACH C, BRANDSTÄTTER B, SOKULLU S, KRAMPPE K ÉS MTSAI:  
Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(6):1029–1034.
55. MÜLLER N, RIEDEL M, SCHWARZ MJ, ENGEL RR:  
Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255(2):149–151.
56. MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ:  
Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001; 286(8):954–959.
57. LEVKOVITZ Y, MENDLOVICH S, RIWKES S, BRAW Y, LEVKOVITCH-VERBIN H ÉS MTSAI:  
A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(2):138–149.
58. CHAUDHRY IB, HALLAK J, HUSAIN N, MINHAS F, STIRLING J, RICHARDSON P ÉS MTSAI:  
Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(9): 1185–1193.
59. MÜLLER N, SCHWARZ MJ:  
Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev.* 2010; 6(3):213–220.
60. BERK M, COPOLOV D, DEAN O, LU K, JEAVONS S, SCHAPKAITZ I ÉS MTSAI:  
N-acetyl cysteine – a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(5):361–368.
61. BROWN AS:  
Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006; 32(2):200–202.
62. MAURIZI CP:  
Influenza and schizophrenia: a possible connection with the substantia nigra. *Med Hypotheses.* 1984; 15(2):163–167.
63. BROWN AS, BEGG MD, GRAVENSTEIN S, SCHAEFER CA, WYATT RJ, BRESNAHAN M ÉS MTSAI:  
Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(8):774–780.
64. BROWN AS, SCHAEFER CA, QUESENBERY CP JR, LIU L, BABULAS VP, SUSSER ES:  
Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(4):767–773.
65. BUKA SL, TSUANG MT, TORREY EF, KLEBANOFF MA, BERNSTEIN D, YOLKEN RH:  
Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(11):1032–1037.
66. KHANDAKER GM, ZIMBRON J, LEWIS G, JONES PB:  
Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2):239–57. [PubMed: 22717193]
67. BUKA SL, TSUANG MT, TORREY EF, KLEBANOFF MA, WAGNER RL, YOLKEN RH:  
Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun.* 2001; 15(4):411–420.
68. BROWN AS, HOOTON J, SCHAEFER CA, ZHANG H, PETKOVA E, BABULAS V ÉS MTSAI:  
Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(5):889–895.
69. KHANDAKER GM, ZIMBRON J, DALMAN C, LEWIS G, JONES PB:  
Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res.* 2012; 139(1–3):161–168.
70. LEWEKE FM, GERTH CW, KOETHE D, KLOSTERKÖTTER J, RUSLANOVA I, KRIVOGORSKY B ÉS MTSAI:  
Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254(1):4–8.
71. AMMINGER GP, MCGORRY PD, BERGER GE, WADE D, YUNG AR, PHILLIPS LJ ÉS MTSAI:  
Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(10):1215–1217.
72. YOLKEN RH, TORREY EF, LIEBERMAN JA, YANG S, DICKERSON FB:  
Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res.* 2011; 128(1–3):61–65.
73. PRASAD KM, WATSON AM, DICKERSON FB, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL:  
Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012; 38(6):1137–1148.

74. DICKERSON F, STALLINGS C, ORIGONI A, VAUGHAN C, KHUSHALANI S, YOLKEN R: Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 134(1):83–88.
75. TOMASIK J, RAHMOUNE H, GUEST PC, BAHN S: Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 176(1):3–13.
76. MEYER U, FELDON J: Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 206(4):587–602.
77. ELLMAN LM, DEICKEN RF, VINOGRADOV S, KREMEN WS, POOLE JH, KERN DM ÉS MTSAI: Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res.* 2010; 121(1–3):46–54.
78. BENROS ME, MORTENSEN PB, EATON WW: Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1262:56–66.
79. DAMMANN O, LEVITON A: Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res.* 1997; 42(1):1–8.
80. DAMMANN O, LEVITON A: Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr.* 2000; 12(2):99–104.
81. SCHRETLEN DJ, VANNORS DALL TD, WINICKI JM, MUSHTAQ Y, HIKIDA T, SAWA A ÉS MTSAI: Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 118(1–3):224–231.
82. PRASAD KM, EACK SM, GORADIA D, PANCHOLI KM, KESHAVAN MS, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL: Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(8):822–830.
83. WHITFORD TJ, WOOD SJ, YUNG A, COCCHI L, BERGER G, SHENTON ME ÉS MTSAI: Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr Res.* 2012; 135(1–3):175–180.
84. PRASAD KM, BAMNE MN, SHIRTS BH, GORADIA D, MANNALI V, PANCHOLI KM ÉS MTSAI: Grey matter changes associated with host genetic variation and exposure to Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 118(1–3):232–239.
85. TORREY EF, YOLKEN RH: *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(11):1375–1380.
86. ANDERS S, KINNEY DK: Abnormal immune system development and function in schizophrenia helps reconcile diverse findings and suggests new treatment and prevention strategies. *Brain Res.* 2015; 1617:93–112.
87. EATON WW, BYRNE M, EWALD H, MORS O, CHEN CY, AGERBO E, MORTENSEN PB: Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(3):521–28.
88. EZEOKA A, MELLOR A, BUCKLEY P, MILLER B: A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 150(1):245–251.
89. STEINER J, WALTER M, GLANZ W, SARNYAI Z, BERNSTEIN HG, VIELHABER S ÉS MTSAI: 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(3):271–278.
90. BREY RL, HOLLIDAY SL, SAKLAD AR, NAVARRETE MG, HERMOSILLO-ROMO D, STALLWORTH CL ÉS MTSAI: Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002; 58(8):1214–1220.
91. MATEI I, MATEI L: Cytokine spatterns and pathogenicity in autoimmune diseases. *Rom J Intern Med.* 2002; 40(1–4):27–41.
92. SCHWARZ E, GUEST PC, RAHMOUNE H, HARRIS LW, WANG L, LEWEKE FM ÉS MTSAI: Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(5):494–502.
93. BENROS ME, NIELSEN PR, NORDENTOFT M, EATON WW, DALTON SO, MORTENSEN PB: Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(12):1303–1310.
94. OKEN RJ, SCHULZER M: At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull.* 1999; 25(4):625–638.
95. TORREY EF, YOLKEN RH: The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun.* 2001; 15(4):401–410.
96. CHEN YH, LEE HC, LIN HC: Prevalence and risk of atopic disorders among schizophrenia patients: a nationwide population based study. *Schizophr Res.* 2009; 108(1–3):191–196.
97. STROUS RD, SHOENFELD Y: Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun.* 2006; 27(2):71–80.
98. LACHANCE LR, MCKENZIE K: Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014; 152(2–3):521–527.
99. ROTHERMUNDT M, AROLT V, BAYER TA: Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2001; 15(4):319–339.
100. DEAKIN J, LENNOX BR, ZANDI MS: Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry.* 2014; 75(4):284–291.
101. PARTHASARATHI UD, HARROWER T, TEMPEST M, HODGES JR, WALSH C, MCKENNA PJ, FLETCHER PC: Psychiatric presentation of voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalopathy. *Case report. Br J Psychiatry.* 2006; 189:182–183.
102. PEARLMAN DM, NAJJAR S: Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res.* 2014; 157(1–3):249–258.
103. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 2011; 43(10):969–976.
104. LI T, LI Z, CHEN P, ZHAO Q, WANG T, HUANG K ÉS MTSAI: Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(7):671–673.
105. STEFANSSON H, OPHOFF RA, STEINBERG S, ANDREASSEN OA, CICHON S, RUJESCU D ÉS MTSAI: Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009; 460(7256):744–747.
106. International Schizophrenia Consortium. PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL, VISSCHER PM, O'DONOVAN MC, SULLIVAN PF, SKLAR P: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009; 460(7256):748–752.
107. SHIINA T, HOSOMICHI K, INOKO H, KULSKI JK: THE HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009; 54(1):15–39.
108. VAN HEEL DA, FRANKE L, HUNT KA, GWILLIAM R, ZHERNAKOVA A, INOUE M ÉS MTSAI: A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet.* 2007; 39(7):827–829.
109. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), HARLEY JB, ALARCÓN-RIQUELME ME, CRISWELL LA, JACOB CO, KIMBERLY RP, MOSER KL ÉS MTSAI: Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008; 40(2):204–210.

110. HWANG Y, KIM J, SHIN JY, KIM JI, SEO JS, WEBSTER MJ, LEE D, KIM S:  
Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2013; 3:e321.
111. ALLEN NC, BAGADE S, MCQUEEN MB, IOANNIDIS JP, KAVVOURA FK, KHOURY MJ ÉS MTSAI:  
Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. 2008; 40(7):827–834.
112. PAUL-SAMOJEDNY M, OWCZAREK A, SUCHANEK R, KOWALCZYK M, FILA-DANILOW A, BORKOWSKA P ÉS MTSAI:  
Association study of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) +874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia. *J Mol Neurosci*. 2011; 43(3):309–315.
113. OZBEY U, TUG E, KARA M, NAMLI M:  
The value of interleukin-12B (p40) gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(3):307–312.
114. OZBEY U, TUG E, NAMLI M:  
Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(4 Pt 2):461–468.
115. XU M, HE L:  
Convergent evidence shows a positive association of interleukin-1 gene complex locus with susceptibility to schizophrenia in the Caucasian population. *Schizophr Res*. 2010; 120(1–3):131–142.
116. KATILA H, HÄNNINEN K, HURME M:  
Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(2):179–181.
117. ZANARDINI R, BOCCHIO-CHIAVETTO L, SCASELLATI C, BONVICINI C, TURA GB, ROSSI G ÉS MTSAI:  
Association between IL-1beta -511C/T and IL-1RA (86bp)n repeats polymorphisms and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2003; 37(6):457–462.
118. SHIRTS BH, WOOD J, YOLKEN RH, NIMGAONKAR VL:  
Association study of IL10, IL1beta, and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: suggestive association with rs16944 at IL1beta. *Schizophr Res*. 2006; 88(1–3):235–244.
119. LENCZ T, MORGAN TV, ATHANASIOU M, DAIN B, REED CR, KANE JM, KUCHERLAPATI R, MALHOTRA AK:  
Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(6):572–580.
120. SUN S, WANG F, WEI J, CAO LY, WU GY, LU L ÉS MTSAI:  
Association between interleukin-3 receptor alpha polymorphism and schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci Lett*. 2008; 440(1):35–37.
121. SUN S, WEI J, LI H, JIN S, LI P, JU G, LIU Y, ZHANG XY:  
A family-based study of the IL3RA gene on susceptibility to schizophrenia in a Chinese Han population. *Brain Res*. 2009; 1268:13–16.
122. FILLMAN SG, CLOONAN N, CATTS VS, MILLER LC, WONG J, MCCROSSIN T ÉS MTSAI:  
Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(2):206–214.
123. CARTER CJ:  
Schizophrenia: a pathogenetic autoimmune disease caused by viruses and pathogens and dependent on genes. *J Pathog*. 2011; 2011:128318.
124. MÜLLER N, WAGNER JK, KRAUSE D, WEIDINGER E, WILDENAUER A, OBERMEIER M ÉS MTSAI:  
Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012; 198(3):341–346.
125. FÜREDI J, NÉMETH A:  
A pszichiátria magyar kézikönyve. *Medicina Kiadó, Budapest*, 2015



# Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of Symptoms in Schizophrenia

Márton Áron Kovács<sup>1,2</sup>, Tamás Tényi<sup>1\*</sup>, Réka Kugyelka<sup>2</sup>, Lilla Prenek<sup>2</sup>, Lidia Hau<sup>1</sup>, Éva Erzsébet Magyar<sup>1</sup>, Róbert Herold<sup>1</sup>, Péter Balogh<sup>2</sup> and Diána Simon<sup>2</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Alireza Mohammadi,  
Baqiyatallah University of  
Medical Sciences, Iran

### Reviewed by:

Cunzhong Yuan,  
Shandong University, China  
Agata Kosmaczewska,  
Ludwik Hirszfeld Institute of  
Immunology and Experimental  
Therapy (PAN), Poland

### \*Correspondence:

Tamás Tényi  
tenyi.tamas@pte.hu

### Specialty section:

This article was submitted to  
Schizophrenia,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

**Received:** 18 July 2019

**Accepted:** 17 December 2019

**Published:** 23 January 2020

### Citation:

Kovács MA, Tényi T, Kugyelka R,  
Prenek L, Hau L, Magyar EE, Herold R,  
Balogh P and Simon D (2020) Elevated  
Osteopontin and Interferon Gamma  
Serum Levels and Increased  
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are  
Associated With the Severity of  
Symptoms in Schizophrenia.  
*Front. Psychiatry* 10:996.  
doi: 10.3389/fpsy.2019.00996

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Clinical Center, University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary,  
<sup>2</sup> Department of Immunology and Biotechnology, Clinical Center, University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Inflammation and immune dysregulation could contribute to the pathogenesis of schizophrenia. Osteopontin (OPN) is a cytokine-like glycoprotein involved in inflammation and in modulating immune responses, and it can also directly modify the cytokine expression and survival of microglia. Furthermore, elevated gene expression of OPN in first episode psychosis has recently been described, but to date OPN level has not been investigated in schizophrenia. Imbalance of T-helper subtypes could also represent a vulnerability factor for schizophrenia. In this study, we analyzed the concentration of OPN, levels of cytokines associated with T-helper subtypes: interferon gamma (IFN $\gamma$ ) for Th1, interleukin (IL)-10 for Th2, IL-8 for Th17, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in 22 patients with schizophrenia assessed for the intensity of their symptoms by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression scale (CGI) scores. Serum OPN, IFN $\gamma$ , IL-10, and IL-8 concentrations were measured by ELISA kits and NLR was calculated from blood count. We found significant correlation between the level of OPN and PANSS-total and PANSS-general scores. IFN $\gamma$  level and NLR showed significant correlation with PANSS-total, PANSS-positive, PANSS-general, and CGI score. Among the measured markers antipsychotic therapy only had significant effects on NLR and OPN level, both of which were significantly reduced after long-term antipsychotic treatment. Our results indicate that elevated OPN and IFN $\gamma$  concentrations, and increased NLR are associated with severe symptoms in schizophrenia and suggest the importance of Th1 subtype in patients with high PANSS-positive and PANSS-general subscore. Significant correlation between NLR and PANSS scores strengthens the inflammation hypothesis of schizophrenia.

**Keywords:** osteopontin, cytokines, schizophrenia, the Positive and Negative Syndrome Scale, inflammation, antipsychotics

## INTRODUCTION

Neurobiological and neuroimaging studies suggested that immunological and inflammatory aspects should be considered as potential contributors to the pathophysiology of schizophrenia (1). The imbalance of cytokines can cause neuronal damages and could contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric disorders (2–6). Osteopontin (OPN) is considered a key cytokine in cellular immune response and may also regulate inflammation (7, 8). OPN concentration is elevated in central nervous system lesions in ischemic and traumatic brain injuries, indicating that it may contribute to the neuropathology in neurodegenerative diseases (9, 10). One possible mechanism may be related to OPN's capacity to directly modulate the cytokine expression and survival of microglia (11). Furthermore, elevated gene expression of OPN in first episode psychosis (FEP) has recently been described (12). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a simple and inexpensive marker of systemic inflammation. The inflammation hypothesis of schizophrenia is supported by the significant increase of NLR both in FEP patients and in chronic cases (13). Immune dysregulation could represent a vulnerability factor for schizophrenia (14, 15) and Th1 and Th2 imbalance is a reported immunological alteration in schizophrenia patients (16, 17). The activation of Th17 cells has also been described in first episode schizophrenia (18) and the Th17 pathway has been suggested to play a role in the pathogenesis of the disease (19).

The aim of this study was to find possible associations between serum OPN level and severity of symptoms, since to date, the concentration of OPN has not been measured in schizophrenia patients. Our aim also was to measure the concentrations of signature cytokines interferon gamma (IFN $\gamma$ ) for Th1 cells, interleukin 10 (IL-10) for Th2 subset, and interleukin 8 (IL-8) for Th17 lymphocytes, respectively, in serum samples and to calculate NLR from blood counts to evaluate the relevance of T-helper subtypes and NLR in the assessment of the severity of schizophrenia.

## METHODS

### Patients

Altogether 22 patients treated at the Department of Psychiatry and Psychotherapy at the University of Pécs, Hungary were included in the study (Table 1). All patients were diagnosed with schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) and underwent a comprehensive psychiatric evaluation and an assessment of acute psychotic exacerbation by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression scale (CGI). All patients were on antipsychotic medication during the study. Acute or chronic somatic comorbidities (allergies, autoimmune disorders, cancer, fever, infection) were exclusion criteria. NLR was calculated from the blood count. All patients agreed to participate in the study and signed a written informed consent

**TABLE 1 |** Patients' characteristics.

	Schizophrenia patients (n = 22)
Age	49 $\pm$ 10.21
Sex (male)	13 (59.09%)
Family history (positive)	8 (36.4%)
Smoking habits (yes)	13 (59.09%)
Marital status (not married)	21 (95.5%)
Disease duration (years)	23.6 $\pm$ 7.49
Length of hospitalization (weeks)	3.29 $\pm$ 1.27
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 $\pm$ 2.3
Cholesterol (mmol/l)	4.8 $\pm$ 1.1
Triglyceride (mmol/l)	1.5 $\pm$ 0.83
<b>Anti-psychotic therapy</b>	
Number of drugs (one/more)	5 (22.73%)/17 (77.27%)
Type of therapy (first generation/second generation/combined)	1 (4.55%)/11 (50%)/10 (45.45%)
Length of therapy (short-term/long-term)	3.4 $\pm$ 1.81 weeks (n = 11)/8.82 $\pm$ 5.95 years (n = 11)
<b>Clinical parameter</b>	
CGI	4.045 $\pm$ 0.95
PANSS-total	71.91 $\pm$ 15.61
PANSS-general	33.95 $\pm$ 10.11
PANSS-negative	19.73 $\pm$ 3.03
PANSS-positive	18.23 $\pm$ 5.81

CGI, Clinical Global Impression; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. Data are presented as n% or mean  $\pm$  SD.

form. The study was approved by the Regional Clinical Research Ethics Committee (5951—PTE 2015).

## Measurement of Osteopontin, IFN $\gamma$ , IL-10, and IL-8 Levels in Peripheral Blood of Schizophrenia Patients

Peripheral blood was drawn and the serum concentration of the markers was quantified using Human ELISA sets (OPN and IL10: Bio-Techne, Minneapolis, MN, USA; IFN $\gamma$  and IL-8: BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) according to the manufacturer's protocol. The reaction was developed with TMB and measured at 450 nm using an iEMS MF microphotometer (Thermo LabSystem, Beverly MA, USA).

## Statistical Analysis

Statistical evaluation was performed with SPSS v. 25.0 statistics package (IBM, USA). To test the distribution of variables Shapiro-Wilk normality test was used due to the small number of cases. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U test or Student's t test. Relationship between continuous variables was assessed with Spearman correlation. A p value < 0.05 was considered significant.

## RESULTS

Significant positive correlation was found between the concentration of OPN and the severity of symptoms measured by PANSS-total and PANSS-general scores. Furthermore, IFN $\gamma$  level and NLR showed significant positive correlation with PANSS-total, PANSS-positive, PANSS-general and CGI score (Table 2). Serum concentration of OPN also showed significant

**TABLE 2** | Correlations among clinical parameters and serum interferon gamma (IFN $\gamma$ ), osteopontin (OPN) concentrations, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR).

Clinical parameters		IFN $\gamma$	OPN	NLR	NLR
CGI	Correlation coefficient	0.524	0.340	0.506	0.506
	<b>p value</b>	0.018	0.142	0.019	0.019
PANSS-total	Correlation coefficient	0.536	0.563	0.594	0.594
	<b>p value</b>	0.015	0.010	0.005	0.005
PANSS-general	Correlation coefficient	0.616	0.526	0.543	0.543
	<b>p value</b>	0.004	0.017	0.011	0.011
PANSS-negative	Correlation coefficient	-0.211	0.158	0.227	0.227
	<b>p value</b>	0.371	0.505	0.322	0.322
PANSS-positive	Correlation coefficient	0.496	0.417	0.552	0.552
	<b>p value</b>	0.026	0.067	0.009	0.009

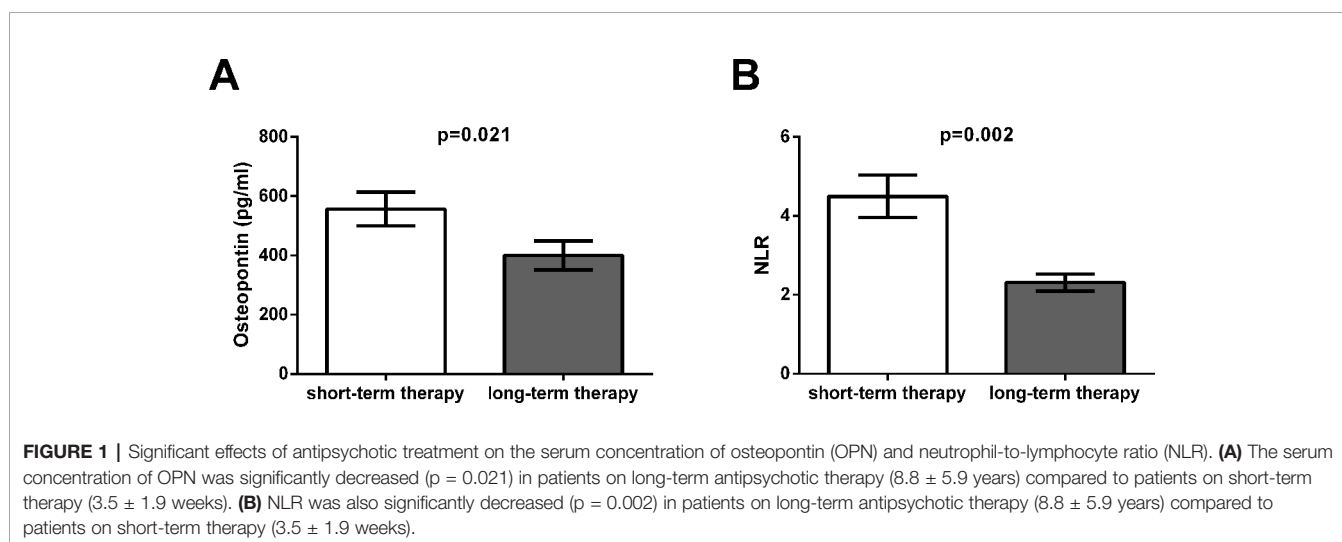
CGI, Clinical Global Impression; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; IFN $\gamma$ , interferon gamma; OPN, osteopontin; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

correlation with NLR ( $p = 0.005$  and  $r = 0.598$ ). Among the measured markers the applied antipsychotic therapy only had significant effects on the concentration of OPN and NLR. Patients on long-term antipsychotics treatment had significantly lower NLR ( $p = 0.002$ ) and OPN level ( $p = 0.021$ ) compared to patients on short-term therapy (**Figure 1**). It is interesting to note, that the only patient on risperidone monotherapy had outlier values of the cytokines thus had to be excluded from the statistical analysis. Risperidone, when used in combination with other antipsychotics had no significant effect on the concentration of any cytokines tested. There were no significant association of concentrations of IL-10, IL-8 with clinical data. Age, gender, disease duration, smoking, BMI, cholesterol, and triglyceride levels did not influence the levels of the investigated markers.

## DISCUSSION

In this study we have measured the concentration of OPN in peripheral blood of schizophrenia patients that has, to our knowledge, so far eluded scrutiny in this disease, and we found

that serum OPN level correlated significantly with the severity of symptoms measured by PANSS-total and PANSS-general scores. OPN has been described to enhance Th1 response (7), thus might have an additional effect in the Th1 deflection in schizophrenia patients with elevated concentration of IFN $\gamma$ . According to our results, serum concentration of OPN showed significant correlation with NLR, suggesting that its immunomodulatory effect may support the inflammatory response in schizophrenia. We were the first to analyze the possible effects of antipsychotic treatment on the serum level of OPN and found that years of treatment with antipsychotics significantly reduced the serum level of OPN. It is noteworthy that in our study the only patient, who was on risperidone monotherapy had an extremely high concentration of OPN. This is in agreement with the results of the recent study, which found that on risperidone monotherapy, the messenger RNA (mRNA) expression of OPN was significantly upregulated (12). We also found that NLR correlated significantly with PANSS-total score, which was described by Kulaksizoglu, B. and Kulaksizoglu, S. (20). Additionally, according to our results NLR also showed significant correlation with PANSS-positive and PANSS-general and CGI scores. These findings suggest an association between NLR and the severity of symptoms in schizophrenia., furthermore our results demonstrated that years of antipsychotic treatment significantly reduced NLR. Cytokines can be considered potential state or trait markers in schizophrenia patients (21, 22). Serum concentration of IFN $\gamma$  is elevated in schizophrenia (23), but results are contradictory whether IFN $\gamma$  can be considered a trait marker. We found that IFN $\gamma$  level showed a significant correlation with PANSS-total, PANSS-positive, PANSS-general subscores, and CGI score, thus IFN $\gamma$  level could be an indicative marker of disease severity in schizophrenia. IL-8 is an inflammatory chemokine significantly upregulated in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia (24) and a peripheral inflammatory biomarker found in FEP patients (25) and in multiple-episode schizophrenia (MES) patients (24). A significant positive correlation was shown between serum concentration of IL-8





and PANSS negative subscale in neuroleptic-free schizophrenia patients (26). We were unable to detect any significant correlation between the level of IL-8 and PANSS scales in antipsychotic treated patients. Elevated level of IL-10 was measured in FEP (27) and MES patients (23). On the contrary, IL-10 was also reported to be decreased in FEP and showed inverse correlation with PANSS-negative subscale (28). However, a recent study showed no correlation between IL-10 concentration and PANSS score (29), which is in agreement with our results. According to Noto et al. (27) after risperidone treatment, IL-10 concentration decreased significantly and it is interesting to note that we were unable to detect IL-10 in the serum sample of the patient on risperidone monotherapy. Nevertheless, we found that risperidone, when used in combination with other antipsychotics, had no significant influence on the level of IL-10 or OPN. Schizophrenic patients on antipsychotic treatment have risk for developing metabolic syndrome and although the underlying concrete mechanisms are still unclear, the length of antipsychotic use may be a risk factor (30), but our results show that BMI, cholesterol, and triglyceride levels were not significantly different in patients on short- and long-term antipsychotic therapy. Furthermore, we also found that OPN, IFN $\gamma$ , IL-10, IL-8 concentrations, and NLR did not correlate with BMI, cholesterol and triglyceride levels, which supports the theory that apart from antipsychotic therapy and immune factors the genetics and lifestyle of the patients could also have a role in obesity and altered levels of blood fats (30).

Our study has the limitation that healthy controls were not enrolled, but our aim was to correlate the investigated immunological markers with the severity of symptoms in schizophrenia. Overall, we found that the serum concentrations of OPN and IFN $\gamma$  correlated significantly with PANSS-total and PANSS-general scores. Additionally, peripheral blood level of IFN $\gamma$  showed significant correlation with PANSS-positive score suggesting the relevance of Th1 subtype in schizophrenia patients with high PANSS-positive scores also. NLR correlated significantly with PANSS scores strengthening the inflammation hypothesis of schizophrenia. Antipsychotic treatment had significant effects on the level of OPN and on NLR, but not on the level of IFN $\gamma$ . Besides increased NLR, elevated concentrations of OPN and IFN $\gamma$  could

reflect the severity of schizophrenia and support the theory of immunopathogenesis in schizophrenia.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Regional Clinical Research Ethics Committee, University of Pécs. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

TT and DS designed the study. MK, RK, LP, and DS performed the experiments. LH, ÉM, RH, and TT contributed the clinical data. MK and DS analyzed the data. MK, PB, and DS wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and approved the final manuscript.

## FUNDING

The study was supported by the Hungarian National Brain Research Programme KTIA-13-NAP-A-II/12(2018-2022), the Hungarian National Excellence Centrum Grants (2018–2019, 2019–2020) and the ÚNKP-17-2-I New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities. The work was also supported by the European Union, co-financed by the European Social Fund as part of the project “PEPSYS—Complexity of peptide-signalization and its role in systemic diseases” of GINOP 2.3.2-15-2016-00050 and EFOP 3.6.1-16-2016-00004 grants.

## REFERENCES

- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* (2018) 44(5):973–82. doi: 10.1093/schbul/sby024
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* (2016) 21(12):1696–709. doi: 10.1038/mp.2016.3
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* (2000) 157(5):683–94. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.683
- Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* (2007) 55(5):453–62. doi: 10.1002/glia.20467
- Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep* (2011) 13(6):467–75. doi: 10.1007/s11920-011-0232-0
- Smyth AM, Lawrie SM. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* (2013) 11(3):107–17. doi: 10.9758/cpn.2013.11.3.107
- Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* (2000) 287(5454):860–4. doi: 10.1126/science.287.5454.860
- Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal* (2009) 3(3–4):311–22. doi: 10.1007/s12079-009-0068-0
- Chan JL, Reeves TM, Phillips LL. Osteopontin expression in acute immune response- mediates hippocampal synaptogenesis and adaptive outcome following cortical brain injury. *Exp Neurol* (2014) 261:757–71. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.08.015

10. Yu H, Liu X, Zhong Y. The effect of Osteopontin on Microglia. *Biomed Res Int* (2017) 2017:1879437. doi: 10.1155/2017/1879437
11. Rabenstein M, Vay SU, Flitsch LJ, Fink GR, Schroeter M, Rueger MA. Osteopontin directly modulates cytokine expression of primary microglia and increases their survival. *J Neuroimmunol* (2016) 299:130–8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.009
12. Mantere O, Trontti K, García-González J, Balcells I, Saarnio S, Mäntylä T, et al. Immunomodulatory effects of antipsychotic treatment on gene expression in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* (2019) 109:18–26. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.008
13. Karageorgiou V, Milas GP, Michopoulos I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* (2019) 206:4–12. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.017
14. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions. *Neuropsychopharmacology* (2017) 42(1):299–317. doi: 10.1038/npp.2016.211
15. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol* (2019) 15(6):317–28. doi: 10.1038/s41582-019-0174-4
16. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (1999) 249 Suppl 4:62–8. doi: 10.1007/pl00014187
17. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry* (2000) 1(4):173–9. doi: 10.3109/15622970009150588
18. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2014) 51:78–82. doi: 10.1016/j.pnpbh.2014.01.001
19. Debnath M, Berk M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophr Bull* (2014) 40(6):1412–21. doi: 10.1093/schbul/sbu049
20. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* (2016) 12:1999–2005. doi: 10.2147/NDT.S110484
21. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* (2011) 70(7):663–71. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013
22. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res* (2016) 176(1):3–13. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.025
23. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun* (2018) 71:28–36. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.002
24. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T, et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry* (2013) 18(2):206–14. doi: 10.1038/mp.2012.110
25. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis-opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig* (2019) 16(3):177–84. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1
26. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* (2002) 57(2–3):247–58. doi: 10.1016/S0920-9964(01)00296-1
27. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LM, Honda PH, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* (2014) 18(4):pyu042. doi: 10.1093/ijnp/pyu042
28. Xiu MH, Yang GG, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Wang ZR, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res* (2014) 156(1):9–14. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.024
29. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* (2018) 268:467–72. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.041
30. Jeon SW, Kim YK. Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci* (2017) 18(10):E2174. doi: 10.3390/ijms18102174

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Kovács, Tényi, Kugyelka, Prenek, Hau, Magyar, Herold, Balogh and Simon. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.