

A szkizofrénia háttérében húzóóó immunológiai eltérések

Doktori (Ph.D.) tézis

Dr. Kovács Márton Áron

Témavezetők: Prof. Dr. Tényi Tamás, Dr. Simon Diána

Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Pécs, 2022

1. ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS

Az immunrendszer nem megfelelő működéséből adódó fertőzéseket és gyulladással járó 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 (Khandaker és mtsai, 2020.). Neuroanatómiai, neurobiológiai, epidemiológiai és genetikai tanulmányok is felvetették a lehetőségét annak, hogy gyulladással járó utak is érintettek lehetnek a szkizofrénia patogenezisében (Smyth és mtsai, 2013.). Újra felkeltette a tudományos bizonyítékok támasztják alá a nézetet, miszerint az immunrendszer egyensúlyának felborulása egy meghatározó vulnerabilitási faktort képvisel a pszichózis kialakulásában (Bergink és mtsai, 2014.). 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 gyulladással járó folyamatok és az idegrendszer között, mely hangulati, percepció és viselkedés változásokhoz vezetett. A komplex immunrendszer–agy interakciók érinthetik az idegi fejlődést, túlélést és funkciót egyaránt (Khandaker és mtsai, 2015.). Emelkedett proinflammatorikus anyagok, például citokinek mutathatók ki szkizofrén betegek vérében, illetve cerebrospinális folyadékában (Müller és mtsai, 2015.). Állatmodellek segítségével megfigyelhető, hogy bizonyos körülmények között egy immunrendszert érintő zavar (mint például egy fertőzés 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 (Müller és mtsai, 2015.). A gyermekkorban magas koncentrációban keringő IL-6 proinflammatorikus citokin összefüggésbe hozható későbbi pszichózis és depresszió kialakulásával fiatal felnőttkorban (Khandaker és mtsai, 2014.), illetve neuronok sejt felszíni proteinjei ellen termelődő autoantitestek eliminálása immunterápia által a tünetek javulásához vezetett néhány első epizódos pszichózisban (Zandi és mtsai, 2011.). 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 (Müller és mtsai, 2015.). 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 (Khandaker és mtsai, 2015.).

2. GYULLADÁSOS CITOKINEK, OSTEOPONTIN ÉS NLR

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 (Ferrari és mtsai, 1991; Li és mtsai, 2003; Namba és mtsai, 2006; Namba és mtsai, 2003.). Ha azonban a gyulladási mediátorok egyensúlya megbomlik ezen citokinek neuronális gyulladást,

sérülést és degenerációt képesek kiváltani, esetlegesen neuropszichiátriai betegségeket eredményezve (Qin és mtsai, 2007; Kronfol és mtsai, 2000; Raison és mtsai, 2011.). Számos kutatás igazolta a magas gyulladásozó citokin szinteket szkizofrén betegek vérében (Miller és mtsai, 2011.), illetve cerebroszpinális folyadékában (Garver és mtsai, 2003.).

Az osteopontin (OPN), egy citokinszerű molekula, mely szerepet játszik a gyulladásozó 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 (Kovács és mtsai, 2020; Ashkar és mtsai, 2000; Lund és mtsai, 2009; Rabenstein és mtsai, 2016; Mantere és mtsai, 2019.).

A neutrofil-limfocita arány (NLR) egy egyszerű és könnyen hozzáférhető jelzője a szisztémás gyulladásozó 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 (Semiz és mtsai, 2014.). Egy 2021-es áttekintő tanulmány a fentiek mellett összefüggést vélt felfedezni az NLR szám és a pozitív tünetek között (Sandberg és mtsai, 2021.).

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 γ , mint Th1 sejtekre jellemző, az IL-10, mint Th2 alcsoporthal 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 összbenyomás 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 vérből 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 ²)	26.6 ± 2.3
Cholesterol (mmol/l)	4.8 ± 1.1
Triglyceride (mmol/l)	1.5 ± 0.83
Anti-psychotic therapy	
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)
Clinical parameter	
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_γ, IL-10 ÉS IL-8 KONCENTRÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA SZKIZOFRÉN BETEGEK SZÉRUMMINTÁIBAN

A páciensektől perifériás vérmintát vettünk, majd a fent megnevezett markerek szérumkoncentrációját ELISA kitekkel (OPN és IL10: Bio-Techne, Minneapolis, MN, USA; IFN_γ 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 Labssystem, 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-tesztel

vagy a Student-féle t-tesztel hasonlítottuk össze. A folytonos változók közötti kapcsolatot Spearman korrelációval értékeltük. A $p < 0,05$ értéket szignifikánsnak tekintettük.

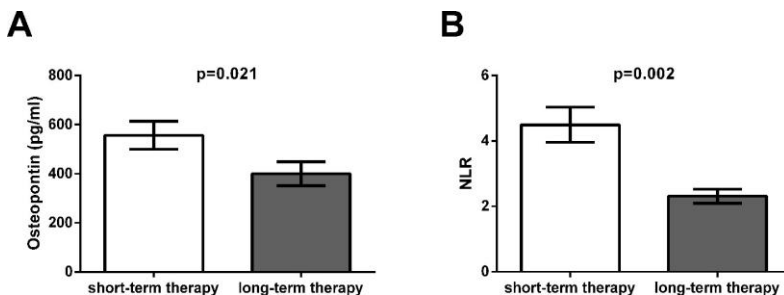
5. EREDMÉNYEK

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 γ	OPN	NLR	NLR
CGI	Correlation coefficient	0.524	0.340	0.506	0.506
	p value	0.018	0.142	0.019	0.019
PANSS-total	Correlation coefficient	0.536	0.563	0.594	0.594
	p value	0.015	0.010	0.005	0.005
PANSS-general	Correlation coefficient	0.616	0.526	0.543	0.543
	p value	0.004	0.017	0.011	0.011
PANSS-negative	Correlation coefficient	-0.211	0.158	0.227	0.227
	p value	0.371	0.505	0.322	0.322
PANSS-positive	Correlation coefficient	0.496	0.417	0.552	0.552
	p value	0.026	0.067	0.009	0.009

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

2. Táblázat - Összefüggések a klinikai paraméterek és a szérumban interferon gamma (IFN γ), az oszteopontin (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 hosszán tartó antipszichotikum terápiában ($8,8 \pm 5,9$ év) részesülő betegeknél, összehasonlítva a rövid távú kezelésben részesülő betegekkel ($3,5 \pm 1,9$ hét). (B) Az NLR is szignifikánsan csökkent ($p = 0,002$) a hosszú távú antipszichotikum terápiában ($8,8 \pm 5,9$ év) részesülő betegeknél, összehasonlítva a rövid távú ($3,5 \pm 1,9$ hét) kezelésben részesülő betegekkel.

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 szérumban OPN szint szignifikánsan korrelált a tünetek súlyosságának mérésére szolgáló PANSS-összes és PANSS-általános pontszámokkal. Az OPN-ről leírták, hogy fokozza a Th1-választ (Ashkar és mtsai, 2000.), így további hatást gyakorolhat a Th1 irányba történő egyensúly eltolódásra az emelkedett IFNy koncentrációjú szkizofrén betegekben. Eredményeink szerint az OPN szérumban OPN szint szignifikáns korrelációt mutatott az NLR-rel, ami arra utal, hogy immunmoduláló hatása fokozhatja a gyulladáshoz vezető válaszreakciókat szkizofrén betegekben. 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 hirtelen megnőtt (Mantere és mtsai, 2019.). Megállapítottuk, hogy az NLR szignifikánsan korrelált a PANSS összpontszámmal, amit Kulaksizoglu, B. és Kulaksizoglu, S. (Kulaksizoglu és mtsai, 2016.) 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 szkizofrénia tünete 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 (Miller és mtsai, 2011; Tomasik és mtsai, 2016.). Az IFNy szérumban OPN szint szignifikánsan emelkedett szkizofrén betegekben (Frydecka és mtsai, 2018.), de az eredmények ellentmondásosak, hogy vonásmarkernek tekinthető-e. Megállapítottuk, hogy az IFNy-szint szignifikáns

korrelációt mutatott a PANSS-összes, PANSS-pozitív, PANSS-általános alpontszámokkal és a CGI-pontszámmal, így az IFNy-szint a betegség súlyosságának indikatív markere lehet a betegségben. Az IL-8 egy gyulladáshoz köthető kemokin, amely szignifikánsan felülszabályozott a szkizofréniában szenvedő egyének dorsolaterális prefrontális kérgi régiójában (Fillman és mtsai, 2013.), és egy olyan perifériás gyulladáshoz köthető biomarker, amely első pszichotikus epizódos (FEP)-betegekben (Trovão és mtsai, 2019.) és többszörös epizódos (MES) betegekben (Fillman és mtsai, 2013) is kimutatható. Szignifikáns pozitív korrelációt mutattak ki az IL-8 szérumszintje és a PANSS negatív alskála között neuroleptikum kezelés nélküli szkizofréniás betegekben (Zhang és mtsai, 2002.). A mi eredményeink alapján nem tudunk szignifikáns korrelációt kimutatni az IL-8 szintje és a PANSS skálák között antipszichotikummal kezelt betegekben. Emelkedett IL-10 szinteket mértek FEP-ben (Noto és mtsai, 2014.) és MES-ben (Frydecka és mtsai, 2018.) szenvedő betegekben. Azonban leírtak olyan eseteket is, amikor az IL-10 szint csökkent FEP-ben, és fordított korrelációt mutatott a PANSS-negatív alskálával (Xiu és mtsai, 2014.). Egy közelmúltban végzett tanulmány nem mutatott ki összefüggést az IL-10 szintje és a PANSS pontszám között (Dahan és mtsai, 2018.), ami egybehangzó eredményekkel. Noto és munkatársai (Noto és mtsai, 2014.) által prezentált eredmények szerint a riszperidon kezelést követően az IL-10 szintje szignifikánsan csökkent, és érdekesség, hogy a riszperidon monoterápiában részesülő betegek 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 szkizofréniás betegekben fennáll a metabolikus szindróma kialakulásának kockázata, és bár a mögöttes konkrét mechanizmusok még nem tisztázottak, az antipszichotikumok használatának időtartama kockázati tényező lehet (Jeon és mtsai, 2017.), 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 γ , 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 (Jeon és mtsai, 2017).

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 génextpressziója 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 γ : 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 γ , IL-10 és IL-8 koncentrációját ELISA kitéssel mértük, az NLR-t a vérképből számítottuk ki. Összességében eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az OPN és az IFN γ szérumban koncentrációk szignifikánsan korreláltak a PANSS összpontszámmal és a PANSS általános pontszámokkal. Ezenkívül az IFN γ 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 IFN γ szintjére. A megnövekedett NLR mellett az OPN és az IFN γ emelkedett koncentrációja tükrözheti a szkizofrénia súlyosságát, és alátámaszthatja a betegség immunpatogenezisének elméletét.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

KOVÁCS MÁ: A szkizofrénia kóreredetének 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 γ 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 γ 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 γ 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 γ 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.- Fialat Előadók Szekciója: Az emelkedett osteopontin és IFN γ szérumszintek, valamint az emelkedett neutrofil-granulocita arány összefüggést mutat a szkizofrénia tünettánának 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 γ 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 rátekingés. Psychiatr Hung. **2021**;36(4):615-618.

CSULAK T., CSÁBI GY., HEROLD R., VÖRÖS V., JEGES S., HAJNAL A., KOVÁCS M.Á., 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/fpsy.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

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 Agykutatási Program NAP-A-II/12 és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-2-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatását orvostanhallgatói éveim alatt.