

A szkizofrénia kóreredetének immunológiai háttere

Áttekintő tanulmány

382

Kovács Márton Áron¹

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 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 gyulladásos 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 privilegiált terület a vér-agy gát általi védelem révén, az elmúlt 20 év tanulmányai komplex interakciókat jegyeztek fel az immunrendszer, a szisztémás gyulladásos folyamatok és az idegrendszer között, mely hangulati, percepciós és viselkedéses 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, percepciós 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 elsívárosodás, motivációvesztés, figyelemzavar, apátia, anergia (negatív tünetek) különíthetők 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-

¹ A szerző negyedéves orvostanhallgató, 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 sejtfelszíni 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 homeosztatikus 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 (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 gyulladásos 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 β , IL-6 és TGF β citokineket, amelyek a szkizofrén betegekben a kontrollcsoportéhoz viszonyítva magasabb koncentrációban vannak jelen első epizódos pszichózisban, illetve akut pszichotikus relapszusban, és antipszichotikumokkal folytatott kezelésre normalizálódnak. IL-12, IFN γ és TNF α 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 β és IFN γ 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 emelkedésről 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). Rágcsálókon 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 szkizofréniában, 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 hívívó molekulák aktiválják azIDO1 (indolamin-2,3 dioxigenáz) enzimet, mely metabolizálja a triptofánt a kinurenin útvonal során. Az így megemelkedett kinurensav és egyéb metabolit koncentráció befolyásolhatja a glutamát neurotranszmissziót (17, 59).

Egyes citokinek (pl. IL-1 β , IL-6, TNF α) 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 szkizofréniában (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 találhatók, 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 cerebrospinális folyadékban (45).

Egyes tanulmányok kifejtik a komplement szerepét a neurogenézisben, 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 lektin 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 szkizofréniára való hajlammal, annak kóreretével, a betegség lefolyásával, amiknek a megértése új perspektívát eredményezhet a szkizofrénia kezelésében (41).

A gyulladásos mechanizmusok sejtjes elemei

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

Microglia: Habár az agyszövetben elhelyezkedő microgliák eredete nem teljesen tisztázott, mostanra általánosságban elterjed az a nézet, miszerint primitív mieloid progenitor sejtekből származtathatók, melyek a szizacskóból vándorolnak el a korai embrionális időszakban (18). A microglia sejtek az agy rezidens makrofágjainak tekinthetők és különböző szinteken töltönek 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 mikrokörnyezettel. 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 gyulladásos 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 legtöbbje 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 betegeknek, 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 egyéneknél, ahol egy globális agyi gyulladásos hatás 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 szenzitívebb 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. Mindamellet 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 gyulladásos 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, csírvavonalban 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 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. 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 megfigyelhetők, 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 fiziológiás 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 kóreredettel 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+ sejtszám 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 sejtes 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 sejtes elemei, 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 predominánsan 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 kezeltlen 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 α) 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-et (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 szívbetege kockázatát (56). A minocyclin, egy központi ható tetracyclin gyulladáscsökkentő szer, melyről kiderült, hogy javítja a negatív tüneteket és a kognitív funkciót szkizofréniában (57, 58). Az antioxidáns szerek 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 infekció, ami aktiválja az immun-fenotípust (75).

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 váránk, 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 szkizofréniára nézve, ezzel növelve a betegség kialakulásának kockázatát. Egy in utero gyulladásos inzultus hozzájárulhat fokozott proinflammatorikus citokin expresszióhoz, melyről korábban bebizonyosodott, hogy megbolygatja 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 kitétség következtében kialakuló kockázat-emelkedést nem csupán állatmodellek bizonyítják. Bizonyíték szól amellett, hogy a terhesség alatt elszenvedett vírusos infekciók 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 α szintek a terhesség alatt szintén összefüggésbe hozhatóak az emelkedett betegség-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 ventriculumban a térfogattal (77).

Hosszas késedelem figyelhető meg a kitétség 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 cerebrospinalis folyadékból újonnan megbetegedő szkizofrének esetében, mely antipszichotikumok 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 betegekben 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 cerebrospinalis 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 betegeknél (91, 92).

Ezekkel szemben több autoimmun betegség jelenléte esetén szkizofrén betegeknél 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 szkizofréniára kockázatát, és az érték tovább emelkedett, ha korábbi infekciókon is átesett az adott beteg (93). Érdekes módon ezzel ellentétes kapcsolatot figyeltek meg szkizofréniára és reumatoid arthritis (RA) között. Szkizofrén betegeknél 2–3-szor kisebb kockázattal alakulhat ki RA egészséges kontrollokhoz viszonyítva, és RA-ban szenvedő betegeknél kisebb kockázattal alakul ki szkizofréniára (94, 95).

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

Immunrendszer – genetika – szkizofréniára

Kutatások alapján a szkizofréniára gyakran családi halmozódást mutat. Család- és ikervizsgálatok megerősítették, hogy a szkizofréniára rizikója az átlagpopulációhoz képest 10-szeres azoknál, akiknek elsőfokú rokonaik közül valaki a betegségben szenved. A szkizofréniára 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 (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 szkizofréniára kialakulásának kockázatához (87). Egy tanulmány 144 különböző mértékben expresszált, immunválaszhoz és gyulladásához köthető gént azonosított szkizofrén betegek hippocampusában (110), ezzel járulékos bizonyítékot szolgáltatva ahhoz, hogy a rendellenes gyulladásos 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 útjaihoz köthető gént találtak érintettnek pszichiátriai megbetegedésekben (105, 111). Kapcsoltságot vizsgáló kutatások SNP-t azonosítottak az INF γ 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 jegyezték le szkizofrén betegek között (113–115). Genetikai tanulmányok kimutatták, hogy az IL-1 β gén növelheti a szkizofrénia kockázatát (116–118), és két mielopoetikus differenciációért felelős gén, a kolónia stimuláló faktor receptor- α (CSF2R- α) és az IL-3 receptor- α (IL3RA) szintén összefüggésbe hozható a betegséggel (119–121). Szignifikáns felülszabályozása figyelhető meg az IL-6, IL-8 és IL-1 β gyulladásos 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 szkizofréniára 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 szkizofréniához köthető protein elleni autoimmunitás patogén infekció következménye lehet, mely az említett patogének által termelt fehérjék és a szkizofréniára 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 gyulladásos folyamatok és az immunrendszer zavarai hozzájárulhatnak szkizofréniában a kognitív, negatív és pozitív tünetek kialakulásához. Az immun-mediált mechanizmusok kulcsfontosságú szerepet játszhatnak bizonyos beteg alcsoportokban. 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 citokinszint vizsgálatok) segíthetnek azonosítani az érintett betegcsoportokat, amelyek esetében az esetleges kiegészítő immunterápiák hasznosnak bizonyulhatnak (21).

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék 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 segítségükért!

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 MTSAL: 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 MTSAL: 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 MTSAL: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010; 330(6005):841–845.
19. KETTENMANN H, HANISCH UK, NODA M, VERKHATSKY 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 MTSAL: 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, SCHUITTEMAKER A, CASPERS E ÉS MTSAL: 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 MTSAL: 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 MTSAL: 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, HOFSCHESTER 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 MTSAL: 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 MTSAL: 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, RIMÓN 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. SEMİZ M, YILDIRIM O, CANAN F, DEMİR 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, 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.
54. 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.
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 as 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 MTSAL:
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 MTSAL:
Association study of interferon gamma (IFN- γ) +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 MTSAL:
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 MTSAL:
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 MTSAL:
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 MTSAL:
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