

DÉKÁNI PÁLYAMUNKA

Perifériás gyulladásos biomarkerek vizsgálata magas szuicid rizikójú
major depressziós betegekben

Pethő Borbála

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Témavezető: Prof. Dr. Tényi Tamás

Társtémavezető: Dr. Kovács Márton Áron

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Pécs, 2021



TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	4
1.1 A szuicidalitás és felismerésének jelentősége	4
1.2 Major depressziós zavar	5
1.3 A major depresszió immunológiai vonatkozásai	6
1.3.1 Sickness behaviour	7
1.3.2 Neurotranszmitterek	8
1.3.3 Antidepresszáns terápia	9
1.3.4 HPA tengely	10
1.3.5 Neurogenesis	11
1.4 Szuicidalitást kísérő immunológiai változások	12
1.5 A vérsejtek mint inflammatorikus markerek.....	13
2. CÉLKITŰZÉS.....	15
3. MÓDSZEREK	16
4. EREDMÉNYEK	18
4.1 Össz-fehérvérsejt.....	18
4.2 Neutrofil granulociták	19
4.3 Limfociták	20
4.4 Monociták.....	21
4.5 Trombociták	22
4.6 NLR, MLR, PLR.....	23
4.7 Vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés	24
4.8 Antidepresszáns és kiegészítő (antipszichotikus) terápia, egyéb adatok	25
5. MEGBESZÉLÉS.....	26
5.1 Össz-fehérvérsejt.....	27
5.2 Neutrofil granulociták, limfociták, NLR.....	28
5.3 Monociták, MLR.....	29

5.4 Trombociták, PLR.....	30
5.5 Vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés	31
5.6 Antidepresszáns és antipszichotikus terápia	32
6. ÖSSZEGZÉS.....	34
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	36
8. IRODALOM	37

1. BEVEZETÉS

1.1 A szuicidalitás és felismerésének jelentősége

Az öngyilkosság napjaink egyik legnagyobb és egyre növekvő jelentőségű problémája. Minden 40. másodpercben újabb áldozata lesz a szuicidumnak (Bolton et al., 2015), amely világszerte a második leggyakoribb halálok a 15-29 éves korosztály körében. Évente 1 millióan hunynak el öngyilkosság következtében, s minden halálesetre legalább 20 kísérlet jut (Velasco et al., 2020). Bár az utóbbi nagyobb arányban fordul elő nőknél, a befejezett szuicidum férfiak esetében háromszor gyakoribb (Bachmann, 2018). A szuicidalitás – amely magában foglalja az öngyilkossági fantáziákat, tervet és kísérletet – jelentős pszichológiai és gazdasági terhet jelent nemcsak a közvetlen környezet, de a társadalom egésze számára.

A szuicid rizikó a pszichiátriai osztályra felvett személyek esetében is jelen van: egy angol tanulmány szerint közöttük évente 1000 betegből 5 követ el öngyilkosságot (Kapur et al., 2013). Ennek 40%-a viszonylag korán, a felvételt követő első három napban történik (Hunt et al., 2013). A betegek vulnerabilitása a kórházból történő elbocsátás után a legnagyobb: az első héten a legmagasabb a szuicid cselekmény kockázata, s ez a rizikó csak néhány hónap után indul jelentősebb csökkenésnek. Egy vizsgálat szerint a pszichiátriai betegek öngyilkossági cselekményeinek egynegyede az osztályról való hazatérést követő első három hónapban történt (Appleby et al., 1999). Minden esetben növeli a kockázatot, ha korábbi kísérlet szerepel az anamnézisben (Bolton et al., 2015). Csupán ezen adatokat tekintve belátható, hogy szükséges lenne a szuicid rizikó rövidebb távú, pontosabb felmérése lehetőleg objektív paraméterek segítségével, hogy azok a már ismert rizikófaktorokat kiegészítve felhívják a figyelmet a veszélyeztetett betegpopulációra.

Az öngyilkosság rizikófaktorainak egyik csoportja a disztális, ún. külső- vagy predisponáló tényezők, amelyek indirekt módon növelik az egyén szuicidumra való hajlamát. Ezek lehetnek bizonyos személyiségvonások (impulzivitás, agresszivitás), genetikai sajátosságok vagy korai életkorban elszenvedett traumák. Míg a disztális faktorok kezdettől fogva megkülönböztetik a szuicid és non-szuicid hajlamú egyéneket, a proximális tényezők azok, amelyek bizonyos személyeknél közvetlenül öngyilkos viselkedést eredményeznek. Utóbbi – más néven trigger vagy precipitáló – rizikófaktorok közé soroljuk az életeseményeket, a stresszt, az alkohol- vagy szerhasználatot (Roy, 2005). Ide tartoznak továbbá a pszichiátriai betegségek, melyek jelentősen növelik az öngyilkosság bekövetkeztének esélyét és a szuicidumot elkövetők 90%-ában diagnosztizálhatóak. A legnagyobb kockázatot a rekurrens

major depressziós zavar jelenti: ezen betegek csaknem 15%-a követ el öngyilkosságot (Hawton & van Heeringen, 2009).

1.2 Major depressziós zavar

A major depressziós zavar (major depressive disorder, MDD) az egyik leggyakrabban előforduló pszichiátriai betegség, amely minden hatodik személyt érint élete során legalább egyszer. A női és férfi prevalencia aránya hozzávetőlegesen 2:1 (Otte et al., 2016). A betegség vezető tünetei közé tartozik a lehangoltság, az érdeklődés elvesztése, a kognitív funkciók romlása és a vegetatív eltérések (étvágy, alvás zavarai). A kezeletlen MDD súlyosabb szövődménye az öngyilkosság, melynek megelőzésében alapvető fontosságú mind a major depressziós zavar felismerése, mind a magas szuicid rizikójú egyének kiszűrése.

A DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) alapján a major depressziós zavar diagnózisa felállítható, amennyiben a következő tünetek közül az első kettő valamelyike és még legalább négy másik tünet jelen van ugyanazon kéthetes periódus alatt, s mindez az egyén funkcionalitásában a korábbiakhoz képest változást jelent:

- lehangoltság a nap nagy részében, majdnem minden nap
- az érdeklődés vagy örömkészség jelentős csökkenése vagy elvesztése
- jelentős fogyás, hízás vagy változás az étvágyban
- inszomnia vagy hiperszomnia
- pszichomotoros nyugtalanság vagy gátoltság
- fáradtság, erőtlenség
- értéktelenség vagy túlzott, indokolatlan bűntudat érzése
- csökkent koncentrációképesség, döntésképtelenség
- visszatérő halállal kapcsolatos gondolatok, öngyilkossági fantáziák, terv vagy kísérlet

A major depresszió etiológiájában számos tényezőt azonosítottak. Családi halmozódás jellemző a betegségre, az elsőfokú rokonok közt háromszoros a kialakulás rizikója. A pontos genetikai háttér jelenleg még tisztázatlan, de feltételezhető a szerotonin-transzporter genotípus szerepe: egy vizsgálat szerint a 5HTTLPR gén rövid allélját hordozó s/s monoizigóták esetében kisebb stresszhatást követően alakultak ki depressziós tünetek, mint a heterozigóta l/s vagy

homozigóta l/l variáns esetében (Cervilla et al., 2007). Fontosak továbbá a környezeti tényezők: a gyermekkorban elszenvedett fizikai vagy szexuális abúzus, a pszichológiai neglekt és a szülők halála egyaránt hajlamosító tényezők, ugyanúgy, mint az – általában a betegség kezdetét megelőző évben bekövetkező – nem kívánt életesemények (Otte et al., 2016). Bizonyos személyiségjegyek (kényszeres, szorongó) és a szociális támogatottság hiánya is növeli a major depresszió kialakulásának kockázatát.

Az MDD patogenezisét és -mechanizmusát illetően többféle elmélet létezik. A monoamin teória szerint a szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5HT), noradrenalin és dopamin neurotranszmitterek csökkent mennyisége okozza a hangulatzavart, valamint többek között a koncentráció, a motiváció és a pszichomotoros aktivitás megváltozását. Támogatja ezen elméletet e jelátviteli anyagok neuronális visszavételét gátló antidepresszáns (AD) gyógyszerek hatékonysága, azonban ezek a szerek csak a betegek egy részében hatásosak – a monoamin teória önmagában nem magyarázza tehát a depresszió kialakulását (Hersey et al., 2021).

A legfrissebb kutatások az immunpszichiátria vonalán zajlanak: egyre több eredmény arra enged következtetni, hogy a számos pszichiátriai kórkép, így a major depresszió létrejöttének és fennállásának hátterében immunológiai mechanizmusok is állhatnak.

1.3 A major depresszió immunológiai vonatkozásai

Az utóbbi években felmerült a szubkrónikus gyulladás, illetve ezen állapotban bizonyos proinflammatorikus molekulák, a citokinek szerepe major depresszió kialakulásában. Utóbbiak alacsony molekulahatárú regulátor (gliko)proteinek, amelyeket többek között fehérvérsejtek szekretálnak és fontos szerepük van az akut és krónikus gyulladás kialakításában. A citokinek egyik csoportja az interleukinek (IL), amelyek – ahogy nevük is mutatja – leukociták által termelődnek és hasonló sejteken fejtik ki hatásukat. Ide sorolhatóak még az interferonok (IFN), amelyek különböző gyulladásos sejteket (makrofágokat, természetes ölüsejteket) aktiválnak, valamint a tumor nekrosis faktorok (TNF), melyek a sejthalál előidézésében játszanak szerepet.

Shelton és munkatársai major depresszióban a TNF- α , az IL-1 és -6, valamint utóbbi hatására a hepatociták által termelt, a gyulladásos állapotot jelző akut fázis fehérje, a C-reaktív protein (CRP) megnövekedett mennyiségét írták le nemcsak a periférián, de a központi idegrendszerben is. Mindemellett egy prospektív kutatás kimutatta, hogy egymást követő több depressziós epizód hatására a CRP szintje idővel tovább emelkedik (Copeland et al., 2012).

Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy az elmében kialakuló major depresszió és a fizikai szervezetben létrejövő gyulladásos válasz szorosan összefonódik – a folyamatok kölcsönösen potenciózzák egymást. Az MDD patogenezisében a betegek egy részében kulcsszerepe van az aktivált immunválasznak, a fennálló depresszió pedig fokozza a stresszorok és patogének kiváltotta citokin hatást (Kiecolt-Glaser et al., 2015). Mindezek alapján megközelíthetjük a kérdést mind *immunpszichiátriai*, mind *pszichoimmunológiai* szemszögből attól függően, hogy a bidirekcionális folyamat melyik irányában szeretnénk haladni.

Az *immunpszichiátria* fogalma évtizedek óta ismert: már a legkorábbi vizsgálatok bizonyították, hogy egyes agyi régiók molekuláris komponenseit célzó antitestek strukturális és biokémiai változásokat indukálnak több neuronális folyamatban is, melynek eredményeképp pszichiátriai (emocionális, viselkedésbeli) eltérések jönnek létre (Janković, 1985).

Sokáig úgy vélték, hogy a vér-agy gát (blood-brain barrier, BBB) teljes védettséget és függetlenséget biztosít a központi idegrendszer számára a periférián zajló immunmechanizmusokkal szemben. Ma már tudjuk, hogy bizonyos állapotokban, többek között krónikus gyulladás során a periférián termelt citokinek, kemokinek, prosztaglandinok és glükokortikoidok a megváltozott áteresztőképességű BBB-t átlépve jelen lehetnek a központi idegrendszerben és – az ott aktivált sejtek által helyben szintetizált mediátorokkal együtt – közvetlenül befolyásolhatják azon neuronális hálózatokat, melyek malfunkciója depresszió kialakulásához vezet (E. Leonard, 2010).

1.3.1 Sickness behaviour

A fertőzésre adott válasz része az ún. „sickness behaviour”, a betegséggel járó viselkedésváltozás, amely jól példázza az immunrendszer központi idegrendszerre gyakorolt hatását. A periférián és az agyban szintetizált citokinek, többek között az IL-1, -6 és TNF közvetítik a pszichológiai választ: a lehangoltság, a beszűkült érdeklődés és az anhedonia (az örömkészség elvesztése) ugyanúgy jellemzi a betegségmagatartást, mint az alváshigiéné, az étvágy és a motoros aktivitás megváltozása. Ugyanezen viselkedésbeli eltérések figyelhetők meg major depresszióban is – ez megerősíti a feltételezést, hogy egyéb pszichiátriai betegségekhez hasonlóan az MDD kialakulásának hátterében is egy krónikus alacsony szintű gyulladás állhat.

Klinikai kutatásokban intravénás lipopoliszacharid (LPS) injekciót követően átmeneti szorongást és lehangoltságot, valamint a verbális és nonverbális memóriefunkció zavarát figyelték meg. Ezzel összhangban a TNF- α , a szolubilis TNF-receptor, az IL-6 és a kortizol vérplazmában mért szintjének emelkedését is igazolták (Reichenberg et al., 2001) – valószínűsíthető tehát a depressziós tünetek és a gyulladásos válasz közötti kapcsolat.

1.3.2 Neurotranszmitterek

Számos vizsgálat középpontjában a citokinek neurotranszmitterek szintézisére, felszabadulására és metabolizmusára kifejtett hatása áll. Következésképp a monoamin teória alapján depresszióban alacsony szinten jelen lévő szerotonin, dopamin és noradrenalin által irányított agyterületek működése megváltozik, legyen szó az érzelmekért felelős limbikus rendszerről vagy a pszichomotoros funkciót meghatározó bazális ganglionokról. A feltételezést, hogy ezen mechanizmusok nagymértékben hozzájárulhatnak a depresszió kialakulásához indokolja, hogy több pszichiátriai betegségben is fokozott gyulladásos választ állapítottak meg, illetve ezen kórképek tünetei antiinflammatorikus terápia hatására enyhültek.

Állatmodellekben és klinikai kutatásokban is vizsgálták a gyulladásos citokinek szerotonin-metabolizmusra kifejtett hatását. IL-2- és IFN- α -kezelt betegekben azontúl, hogy a csökkent étvágy alacsonyabb 5HT-előanyag triptofán szérumkoncentrációt eredményezett – utóbbit nagyrészt a táplálkozás határozza meg –, fény derült egy másik mechanizmusra is. Ezen mediátorok fokozzák az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) enzim aktivitását, amely a triptofán metabolizmusának első lépéséért felelős. A központi idegrendszerben így túl alacsony koncentrációban jelenlévő triptofán nem konvertálódik szerotoninná (Myint & Kim, 2003). Melanoma malignumban szenvedő betegek IFN- α -kezelése során szelektív szerotonin-visszavételgátló antidepresszánsok (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor) adására enyhültek a krónikus citokinexpozíció hatására kialakult depressziós tünetek (Musselman et al., 2001).

A gyulladásos állapot más monoaminok szintjére is hat. Pozitron emissziós tomográfia-felvételeken kimutatták a bazális ganglionok dopamin-metabolizmusának megváltozását IFN- α hatására (Juengling et al., 2000). Állatkísérletekben vizsgálták a neurotranszmitter-metabolit homovanillinsav szintjét a cerebrospinális folyadékban, amely IFN- α -kezelés eredményeként

csökkent, s ezt a folyamatot depresszióra emlékeztető viselkedésbeli változások kísérték (Felger et al., 2013).

A citokinek – a stressz és a növekedési faktorok mellett – aktiválják továbbá a MAPK (mitogén-aktivált protein kináz) p38 izoformáját, amely további gyulladásos molekulák felszabadulását fokozva egy ciklikus önerősítő folyamatot eredményez. Ezen protein kináz serkentőleg hat a dopamin és szerotonin neuronba történő visszavételét végző transzporterekre, ezáltal csökkentve a monoaminok mennyiségét a szinaptikus részben. Zhu és munkatársai in vitro és in vivo állatkísérletekben figyelték meg az IL-1 β p38 MAPK-n keresztül kiváltott szerotonin transzporterre (SERT) irányuló aktiváló hatását (Zhu et al., 2010).

A neurotranszmitterek szintjének megváltozását eredményező további mechanizmus lehet a tetrahidrobiopterin (BH₄) inaktivációja és depléciója, amely a szerotonin-, dopamin- és noradrenalin-szintézishez szükséges triptofán, fenil-alanin és tirozin hidroxiláz enzimek kofaktora. Az IFN- α és az IL-6 fokozzák a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) aktivitását, amelynek szintén kofaktora a BH₄, így a tetrahidrobiopterin az enzim túlzott stimulációja következtében elhasználik. Ezentúl a gyulladásos válasszal járó oxidatív stressz is csökkenti a nem-enzimatis oxidációra rendkívül érzékeny BH₄ szintjét (Haroon et al., 2012).

1.3.3 Antidepresszáns terápia

A szinaptikus részben jelen lévő neurotranszmitterek – feltehetően az előbb ismertetett mechanizmusok egyikének eredményeképp – megváltozott mennyiségét korrigálni és ezáltal az egészséges affektív állapotot helyreállítani hivatottak a monoaminok neuronális reuptake gátlásán keresztül ható antidepresszáns gyógyszerek.

Ma már számtalan hatóanyag közül választhatunk, melyek különböző neurotranszmitterek neuronális visszavételét akadályozzák. Szükség is van erre a széles kínálatra, mert a major depressziós betegek csupán 50-65%-a válaszol az antidepresszáns terápiára, a placebo hatást leszámítva pedig 100 betegből 20 észlel változást a tüneteiben. A tény, hogy az esetek csaknem felében hatástalan a kezelés, valószínűsíti egyéb, akár gyulladásos mechanizmusok szerepét a betegség kialakulásában. Különböző antiinflammatorikus ágensek tesztelése ilyen kontextusban már javában zajlik, s ígéretes eredmények születnek (Köhler-Forsberg et al., 2019).

Bár a mechanizmus egyelőre kérdéses, egyre több tanulmány igazolja az antidepresszáns gyógyszerek MDD-ben megfigyelt gyulladásos állapotot mérséklő hatását. Hannestad és munkatársai AD terápia hatására depressziós betegekben az IL-1 β és az IL-6 szintjének csökkenését írták le, utóbbi változását szelektív szerotonin reuptake inhibitor (SSRI) szerekkel hozták összefüggésbe (Hannestad et al., 2011).

Egy másik kutatás során 8 hetes sertralin – SSRI hatóanyag – kezelés után bekövetkező csökkenést figyeltek meg az IL-12 szintjében major depressziós betegekben, s ezt az antiinflammatorikus IL-4 és TGF- β 1 citokinek mennyiségének növekedése is kísérte (Sutcliffe et al., 2007).

Hernández és munkacsoportja MDD-vel diagnosztizált páciensek SSRI-terápiáját követően az IL-1 β , IFN- γ és kortizol szintek csökkenését igazolta. Leírták ugyanakkor, hogy utóbbi hormon alacsonyabb szintje nem jelentette a major depresszióban szintén károsodott hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely működésének maradéktalan helyreállítását (Hernández et al., 2008).

1.3.4 HPA tengely

Az inflammatorikus citokinek a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) tengely működésébe is beleavatkoznak. Ezen axis hormonjainak emelkedése rövid távon a stresszre adott adaptív válasz, azonban krónikusan magas szintjük a kogníció, a viselkedés, a hangulat és a személyiség megváltozásához vezet. Az ACTH (adenocorticotrop hormon), a kortizol és a cerebrospinális folyadékban mért CRH (corticotropin releasing hormon) mennyiségének megnövekedése major depressziós betegekben régóta ismert (Pariante & Miller, 2001).

A gyulladásos mediátorok bizonyos – a már említett MAPK mellett az NF κ B (nukleáris faktor κ B) közvetítette – jelátviteli utakon keresztül módosítják a glükokortikoid receptor működését, s a megváltozott feedback révén mind a CRH, mind proinflammatorikus ágensek további felszabadulását okozzák (Raison et al., 2006). Ez az ún. glükokortikoid rezisztencia: a negatív feedback hiánya a glükokortikoid receptor expressziójának csökkentésén keresztül valósul meg, amely krónikus citokin expozíció eredménye. E mechanizmus révén a glükokortikoidok fiziológiás körülmények között jelen lévő és szükséges immunválaszt

csökkentő hatása elmarad, és a depresszió kialakulásában feltételezhetően szerepet játszó inflammatorikus diszreguláció jön létre (Pace et al., 2007).

Mindezt alátámasztják azon megfigyelések, amelyeket kutatók gyulladásos és daganatos megbetegedésben szenvedők IFN- α -kezelése során tettek. A páciensek egy része a terápia során olyan tüneteket mutatott, amelyek depressziós eredetűre utal, hogy antidepresszáns kezelésre enyhültek, kialakulásuk a megváltozott szerotonin metabolizmushoz volt köthető, valamint a CRH-funkció eltéréseivel jártak: azon betegek, akikben diagnosztizálták a major depressziót, már az első IFN- α -kezelésre fokozott ACTH- és kortizoltermeléssel válaszoltak (Capuron et al., 2003).

1.3.5 Neurogenesis

A citokinek bizonyítottan hatással vannak a központi idegrendszer működésére az új neuronok képződésének irányítása révén. A depresszió neurogén elméletének értelmében bizonyos immunrendszert befolyásoló tényezők – mind a citokinek direkt, mind a hosszan fennálló stresszorok indirekt – hatására a károsodik a hippocampalis neurogenesis. Jelen ismereteink szerint naponta 700 új neuron keletkezik a felnőtt hippocampusban, melyeknek fontos szerepe van a – depresszióban rendszerint sérült – memória- és kognitív folyamatokban. Nemcsak állatmodellekben írták le ezen inhibíció hatására az MDD tüneteinek kialakulását, de kemoterápián átesett, s utóbbi okán neurogenesisükben gátolt pácienseknél is megfigyeltek memóriazavart és egyéb depressziós tüneteket (Jacobs et al., 2000). A szinaptikus plaszticitásra és az emlékek rögzítésére kifejtett negatív hatását azonosították az IL-1 β , IL-18 és TNF faktoroknak (Pickering & O'Connor, 2007).

Mind in vivo, mind in vitro kutatások vizsgálták az IL-1 β neuronális differenciációra kifejtett gátló hatását, amely állatmodellben kivédhető volt mind IL-1-receptor antagonistá, mind rekombináns IL-1 β segítségével. Hasonló eredmények születtek a TNF és az IFN- α vizsgálata során. Ugyanakkor az IL-6 esetében mind serkentő, mind gátló hatást leírtak a hippocampalis neurogenesis tekintetében.

Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy a citokinek – akár negatív, akár pozitív hatást gyakorolva – szabályozzák a neuronok képződését és az agy működését, és ezen érzékeny egyensúlyban beálló zavar állhat az idegrendszer betegségei, köztük a major depresszió kialakulásának hátterében.

Bár napjainkban sincs maradéktalanul feltérképezve a gyulladásos folyamatok, a depresszió és a szuicidalitás közötti bonyolult kapcsolat, számos eredmény arra enged következtetni, hogy ezen állapotok egymással összefüggésben állnak és időben egyszerre változnak. Ezt igazolja a megfigyelés, hogy bizonyos esetekben az öngyilkosság – és egyéb azzal kapcsolatos cselekmények – bekövetkeztét egy arra hajlamos egyénben erősen befolyásolja nemcsak az éppen zajló depressziós epizód, hanem a szervezetben végbemenő inflammatorikus folyamatok is.

1.4 Szuicidalitást kísérő immunológiai változások

A proinflammatorikus citokineknek feltételezhetően fontos szerepe van mind a stresszválasz, mind a major depressziós zavar kialakulásában – mindkettő a szuicidalitás fő rizikófaktorai közé tartozik. Még tisztázatlan, hogy ugyanazon gyulladásos válasz egy magasabb szintje vagy egy másik aktivált inflammatorikus útvonal játszik szerepet az öngyilkossági hajlam és a szuicid cselekményre való akut hajlandóság kialakításában, mindenesetre utóbbiak fennállása során ugyanúgy megfigyelték bizonyos gyulladásos mediátorok vérszintjének emelkedését, mint major depresszió esetén.

Janelidze és munkatársai szuicid hajlamú major depressziós pácienseket non-szuicidális MDD-ben szenvedő betegekkel és egészséges kontrollokkal összehasonlítva az IL-6 és a TNF- α citokinek vérben mért szintjének növekedését figyelték meg. Az antiinflammatorikus IL-2 mennyiségének csökkenését is leírták, amely alapján feltételezhető, hogy valóban egy immunológiai folyamat túlműködéséről lehet szó (Janelidze et al., 2011).

Ezt megerősíti egy másik vizsgálat is, amely során fokozott szuicid rizikójú páciensekben emelkedett proinflammatorikus IL-6-szintet mértek (Keaton et al., 2019).

Ezen citokinek mennyisége azonban nemcsak a periférián emelkedik: csakúgy, mint major depresszió esetén, a szuicidalitás kapcsán is megfigyelték e mediátorok központi idegrendszerben nagyobb számban való megjelenését. Adoleszcens szuicidum áldozatok posztmortem vizsgálata során a prefrontális cortex sejtjeinek megnövekedett IL-1-, IL-6- és TNF- α -expresszióját detektálták (Pandey et al., 2012).

A depresszióra és szuicidalitásra egyaránt jellemző inflammatorikus állapot súlyosságának meghatározása történhet tehát a citokinek szintjének mérésével. Még kézenfekvőbb és könnyebben elérhető módszer azonban, ha a rutin laboratóriumi vizsgálat által

meghatározott vérsejtek mennyiségét és egymáshoz viszonyított arányait vesszük figyelembe a szervezetben zajló szubkrónikus gyulladás mértékének megítéléséhez.

1.5 A vérsejtek mint inflammatorikus markerek

A szervezetben végbemenő gyulladásos folyamatok és – a korábban részletezett elméletek alapján feltételezhetően – az ezzel párhuzamosan létrejövő és változó depressziós állapot súlyosságára következtethetünk nemcsak a proinflammatorikus citokinek, hanem az utóbbiakat termelő, illetve azok hatására aktiválódó vérsejtek szintjéből is. Egyre több vizsgálat foglalkozik különböző pszichiátriai betegségekben a neutrofil granulocita, monocita, trombocita, limfocita, illetve az össz-leukocita sejtszámok változásaival. A major depressziós zavarral diagnosztizált betegek esetében ezen paraméterek emelkedése nemcsak a kórkép rosszabb prognózisát, valamint súlyosabbá válását jelezheti, de arra hajlamos betegekben a szuicidum, illetve a szuicidalitás kockázatának növekedésére is figyelmeztethet.

Seidel és munkatársai MDD-ben vizsgálták a fent említett sejtek mennyiségét, s a következő megfigyelést tették: egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva a major depresszióval diagnosztizált páciensek osztályos felvételekor a leukocita, granulocita, trombocita és monocita sejtszám is szignifikánsan emelkedett volt. Azon betegekben, akik a hospitalizáció során nagyobb mértékű javulást mutattak a hangulatzavar tekintetében, jelentősebben csökkent a monociták mennyisége, mint azoknál, akik állapota lassabban rendeződött – ebben a csoportban is kifejezett volt azonban utóbbi sejtek vérszintjének alacsonyabbá válása. Ezek alapján feltételezhető, hogy a monocita sejtek szerepet játszhatnak a major depresszió – szuicidum szempontjából rendkívül fontos – akut fázisának kialakításában, s aktuális mennyiségükkel jelezhetik a betegek állapotának javulását, illetve rosszabbodását (Seidel et al., 1996).

Utóbbi vizsgálat során továbbá a depressziós páciensek esetében magasabb volt a leukociták vérszintje az egészséges egyénekhez képest. A trombociták száma szintén megnövekedett az MDD-vel kezelt betegek csoportjában (Seidel et al., 1996).

Az egyes sejtek mennyiségén túl azok egymáshoz viszonyított aránya is árulkodhat az éppen zajló depressziós epizód, illetve gyulladás jelenlétéről, sőt a legújabb kutatások szerint ezek még pontosabb információt adhatnak a pszichiátriai betegek aktuális állapotáról. Különösképpen igaz ez a neutrofil granulociták limfocitákhoz viszonyított arányára (neutrofil

granulocyte-to-lymphocyte ratio, NLR), amelynek emelkedését egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva szintén bizonyították major depressziós betegekben (Mazza et al., 2018).

Velasco és munkatársai MDD-vel diagnosztizált páciensek vizsgálata során a szuicidális betegekben a non-szuicidális egyénekhez képest magasabb NLR-t írtak le (Velasco et al., 2020). Más kutatók is megfigyelték ezt az eltérést, amely fennállt olyan zavaró tényezők figyelembevétele után is, mint a nem, az életkor, a dohányzás és a testtömegindex (Ekinci & Ekinci, 2017).

Utóbbi eredményből következik, hogy az NLR nem csupán a szuicidalitás state markere – vagyis a depresszió okozta stressz eredménye –, hanem az öngyilkosságra hajlamos MDD-betegekre jellemző trait faktor (Ekinci & Ekinci, 2017), ezáltal a depresszió és a szuicidalitás ígéretes potenciális biomarkere.

2. CÉLKITŰZÉS

Mind szuicid kísérlet, mind a jelen lévő pszichiátriai betegség kapcsán sor kerülhet a páciensek intézménybe való felvételére vagy ambuláns ellátására. Mindkét esetben nagy kihívás a klinikus számára az esetleges jövőbeli öngyilkossági kísérlet kockázatának felmérése. Nagyrészt szubjektív, ún. „self-reporton” alapuló módszerek állnak rendelkezésre (Bolton et al., 2015), melyek hatékonyságát tovább rontja, hogy mind a bizalom, mind az együttműködés gyakran hiányzik az instabil, beszűkült, esetleg pszichiátriai betegség akut fázisa által befolyásolt állapotban lévő páciensek részéről. Ezt bizonyítja, hogy egy tanulmány szerint a szuicidumban elhunyt személyek csaknem 80%-a tagadta öngyilkossági gondolatait a kezelőorvosával való utolsó beszélgetése során (Bolton et al., 2015).

Jelenleg nem rendelkezünk olyan biomarkerrel, amely objektíven jelezné a szuicid hajlamot major depresszióban vagy egyéb pszichiátriai betegségben szenvedő betegek esetében. Annál nagyobb igény lenne azonban egy gyorsan, egyszerűen mérhető paraméterre, amely – akár a hagyományos módszereket kiegészítve, ideális esetben pedig önmagában – segítene elkülöníteni a szuicidum szempontjából magasabb kockázatú egyéneket.

Kutatásunk célja, hogy itthoni betegcsoportot vizsgálva a korábban kifejtett immunpszichiátriai vonalon haladva megfigyeléseket tegyünk a major depressziós zavarral diagnosztizált magas szuicid rizikójú páciensek vérsejtszámainak eltéréseit illetően, ezzel hozzájárulva mind a depresszió, mind az öngyilkosság kialakulásával együtt járó immunológiai változások feltérképezéséhez.

Abban bízunk, hogy ezen információk birtokában a jövőben a vizsgált paraméterek mint biomarkerek segítséget nyújthatnak a klinikai ellátás során a szuicidum szempontjából magas rizikócsoportba tartozó páciensek kiszűrésében, s esetükben szorosabb megfigyelés, hosszabb hospitalizáció, intenzívebb pszicho- és farmakoterápia alkalmazásával mind akut esetben, mind hosszabb távon megelőzhetővé válik az öngyilkossági cselekmény bekövetkezése.

3. MÓDSZEREK

Retrospektív kohorsz kutatásunk során a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán 2015 és 2020 között kezelt rekurrens major depressziós zavarral diagnosztizált betegek (n = 101) adatainak összesítését végeztük.

A páciensek anamnézisének áttekintése során a következő szempontokat vettük figyelembe: I. táblázat. Kitértünk továbbá az aktuálisan zajló antidepresszáns (monoterápia és kombinált kezelés), valamint a kiegészítő (antipszichotikus) farmakoterápiára.

Az anamnézisből kigyűjtött adatok	
Életkor	57,88 ($\pm 24,50$)
Nem (férfi)	26 (25,74%)
Családi anamnézis (pozitív)	52 (51,49%)
Szuicid kísérlet (igen)	42 (41,58%)
Dohányzás (igen)	37 (36,63%)

I. táblázat: Az anamnézisből kigyűjtött adatok

A betegek laboratóriumi paramétereit közül a következő sejtszámokat vizsgáltuk:

- neutrofil granulocita
- limfocita
- monocita
- trombocita
- össz-fehérvérsejt
- neutrofil granulocita-limfocita arány (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)
- monocita-limfocita arány (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)
- trombocita-limfocita arány (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)
- vörösvérsejt-süllyedés (We)

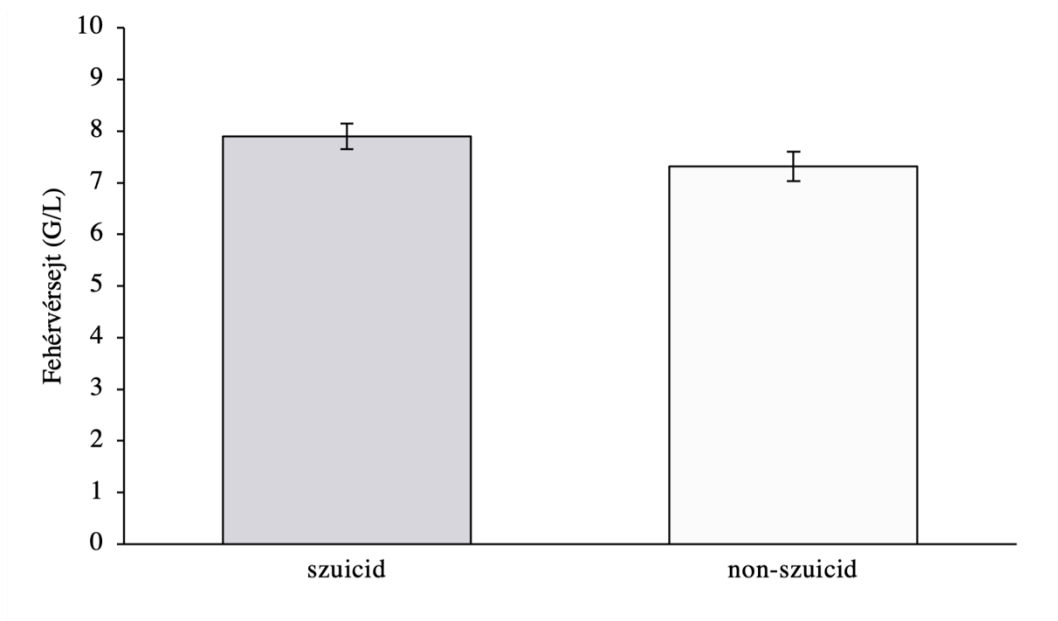
- vörösvérsejt-eloszlási szélesség (red blood cell distribution width, RDW)

Az adatok statisztikai feldolgozása az IBM SPSS Statistics Data Editor Version 27 program segítségével történt. A statisztikai analízist t-próbával és Mann-Whitney próbával végeztük. Eredményeinket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Össz-fehérvérsejt

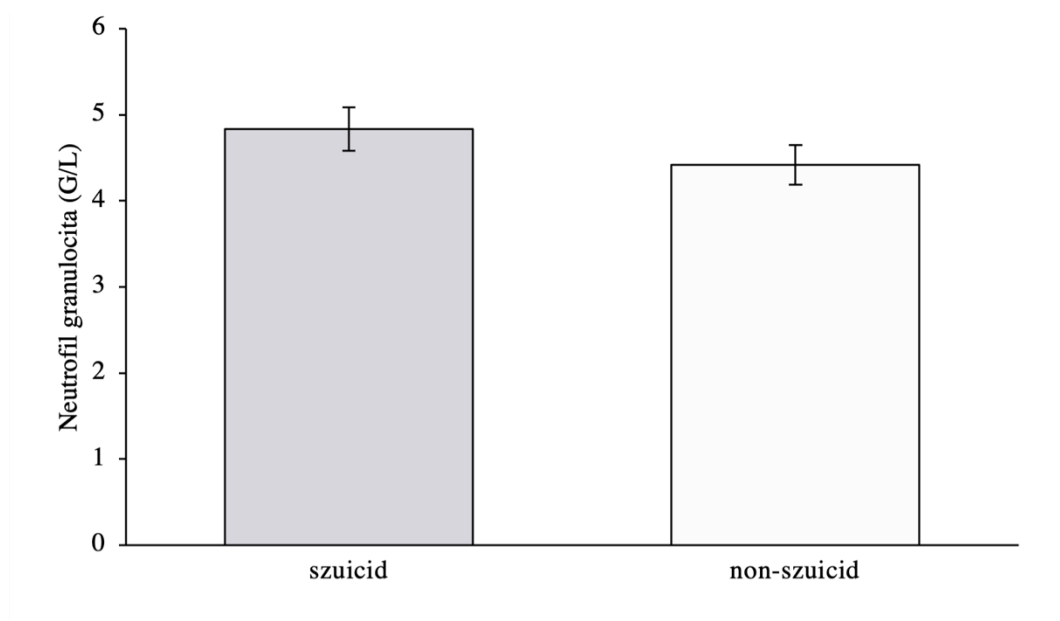
Nem találtunk szignifikáns eltérést az össz-fehérvérsejtszámot illetően a magas szuicid rizikójú csoportban (I. ábra).



I. ábra: Abszolút fehérvérsejtszám (G/L) az anamnézis alapján szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.2 Neutrofil granulociták

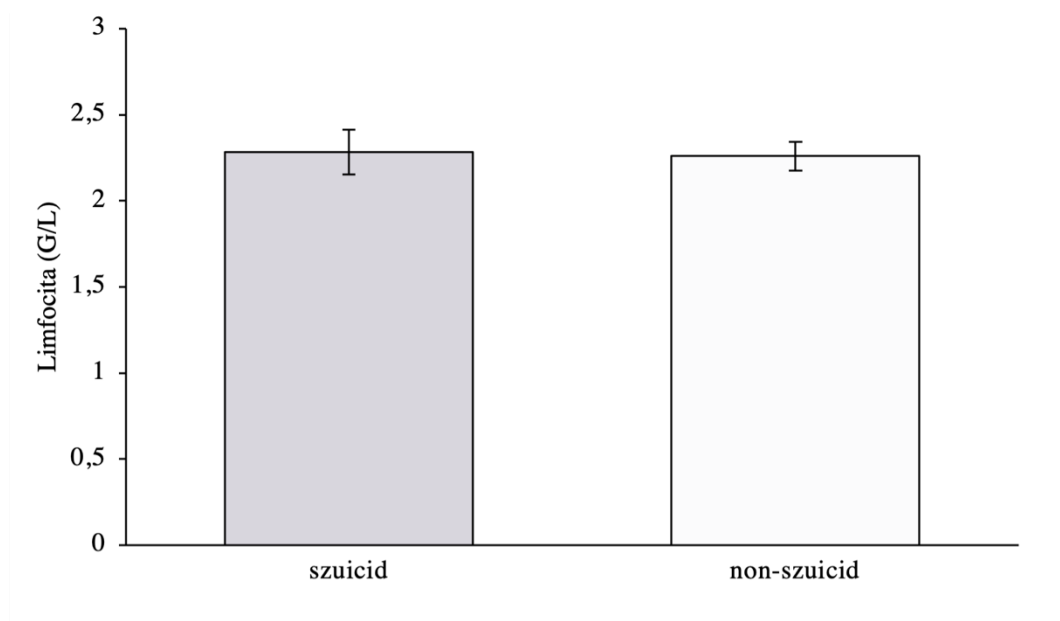
Nem mutatkozott szignifikáns eltérés a neutrofil granulociták tekintetében a magas szuicid rizikójú csoportban (II. ábra).



II. ábra: Abszolút neutrofil granulocitaszám (G/L) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.3 Limfociták

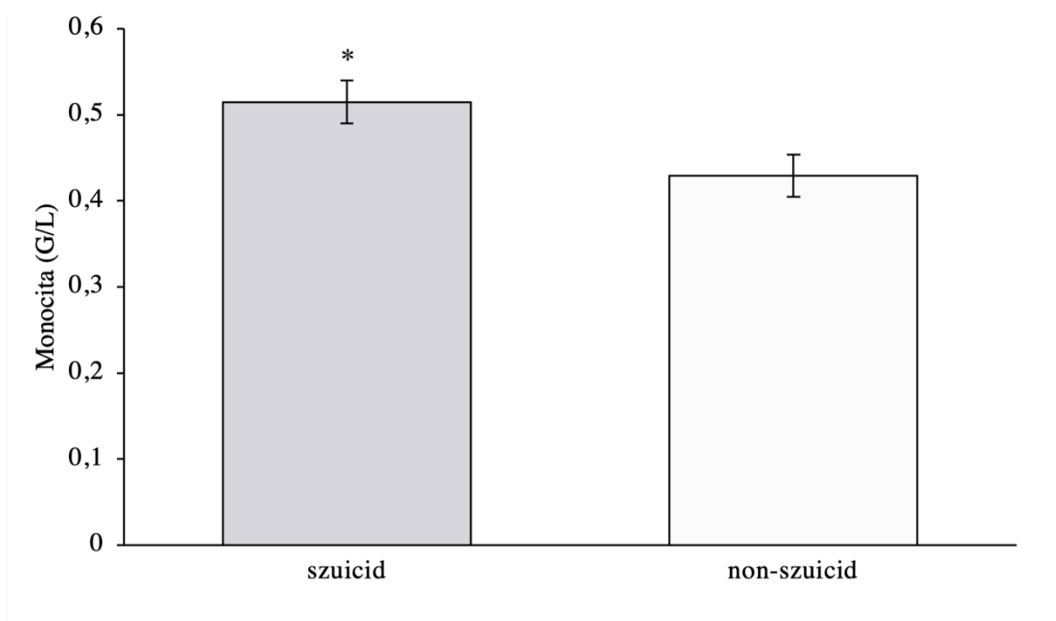
Nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két csoport között a limfociták tekintetében sem (III. ábra).



III. ábra: Abszolút limfocitaszám (G/L) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.4 Monociták

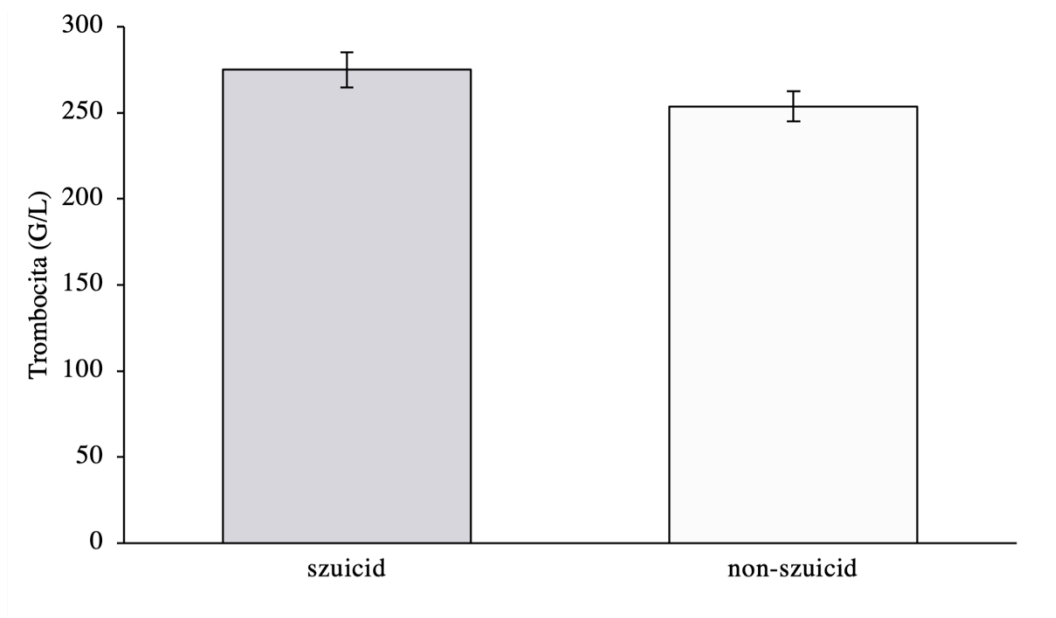
Szignifikáns emelkedést ($p < 0,001$) találtunk a monocitaszám tekintetében azon betegcsoportban, amelynél szuicid kísérlet szerepelt az anamnézisben (IV. ábra).



IV. ábra: Abszolút monocitaszám (G/L) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.5 Trombociták

Nem találtunk szignifikáns eltérést a trombociták számát illetően (V. ábra).



V. ábra: Abszolút trombocitaszám (G/L) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.6 NLR, MLR, PLR

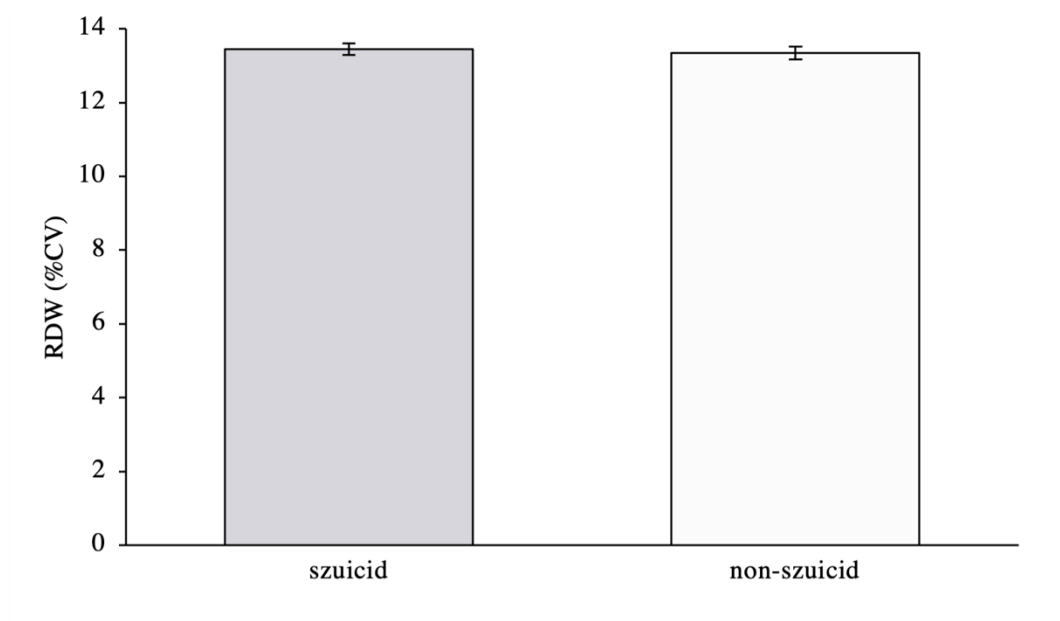
Szignifikánsan megnövekedett ($p < 0,001$) a magas szuicid rizikójú betegek csoportjában a monocita-limfocita arány (MLR). Nem mutatkozott azonban eltérés a neutrofil granulocita-limfocita (NLR) és a trombocita-limfocita arány (PLR) tekintetében (II. táblázat).

A NLR, MLR és PLR statisztikai adatai			
	Medián (IQR)		Szignifikancia
	Szuicid (n=42)	Non-szuicid (n=59)	Szuicid vs non-szuicid
NLR	1,92 (1,44-2,98)	1,82 (1,34-2,59)	$p=0,538$
MLR	0,21 (0,16-0,29)	0,17 (0,14-0,23)	$p=0,011$
PLR	112,32 (90,81-171,50)	119,2 (87,59-147,45)	$p=0,468$

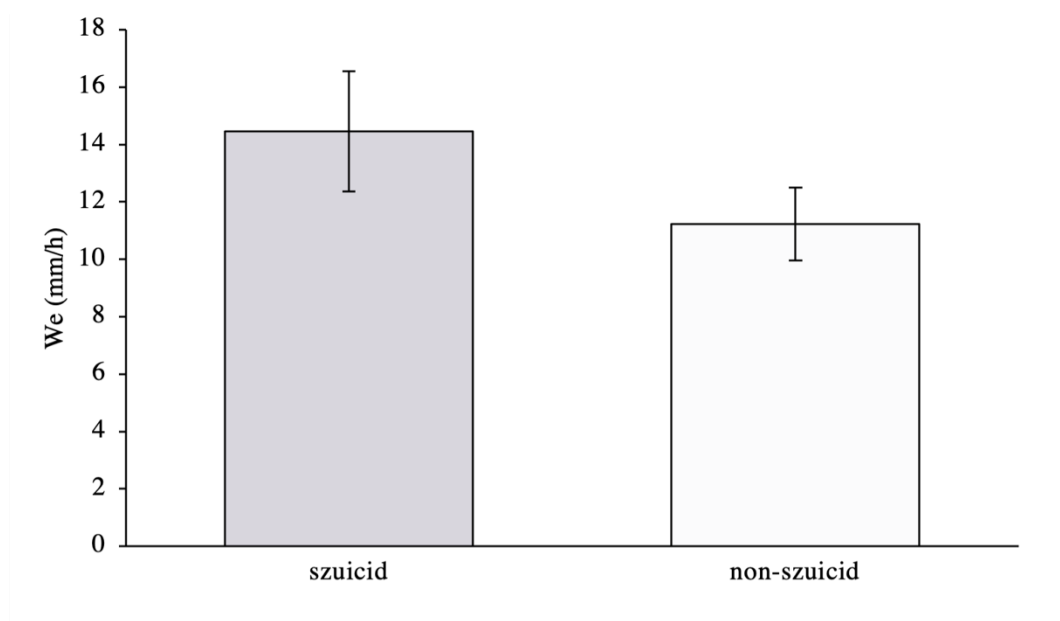
II. táblázat: NLR, MLR és PLR medián, interkvartilis terjedelem (interquartile range, IQR) és szignifikanciaszint a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.7 Vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés

Szintén nem mutatkozott szignifikáns különbség a vörösvérsejt-eloszlási szélesség (VI. ábra) és -süllyedés (VII. ábra) vizsgálata során.



VI. ábra: Vörösvérsejt-eloszlási szélesség (RDW, CV%) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban



VII. ábra: Vörösvérsejt-süllyedés (We, mm/h) a szuicid és non-szuicid betegcsoportban

4.8 Antidepresszáns és kiegészítő (antipszichotikus) terápia, egyéb adatok

Nem mutatkozott szignifikáns összefüggés sem a monoterápiában, sem a kombinációban alkalmazott antidepresszáns kezelés, sem a kiegészítő (antipszichotikus) farmakoterápiák és a vizsgált paraméterek között. Szintén nem találtunk szignifikáns korrelációt az életkor, a nem, a családi anamnézis és a dohányzás tekintetében.

5. MEGBESZÉLÉS

A szuicidalitás és az esetek legnagyobb részében annak háttérében álló major depressziós zavar megelőzése, felismerése és kezelése napjainkban sem maradéktalanul feltérképezett, ám annál relevánsabb probléma. A depresszió világszerte a leggyakoribb pszichiátriai kórkép, illetve nagymértékben hozzájárul a globális betegségteherhez (Liu et al., 2020), adolezcens korban pedig 30-szorosára növeli az öngyilkossági kísérlet bekövetkeztének kockázatát (Stringaris, 2017).

Különösen aktuális e témakör az elmúlt év eseményeit tekintve: a COVID-19 pandémia háromszorosára növelte a depressziós tünetek prevalenciáját (Ettman et al., 2020), s bár több kutatás egyelőre változatlan, illetve csökkenő öngyilkossági rátáról számolt be az utóbbi hónapokban, félő, hogy korábbi világjárványokhoz hasonlóan ez a trend idővel hirtelen növekedésnek indul, mint ahogy az történt Japánban az első hullámot követően (Tanaka & Okamoto, 2021).

A magas szuicid rizikójú páciensek felismerése, fokozott figyelemmel követése és intenzívebb terápiás kezelése olyan háromlépcsős feladat, melynek limitáló tényezője egyelőre az első lépés. Egy amerikai kutatás szerint az öngyilkosságot elkövetők 30%-a járt orvosnál az eseményt megelőző egy hónapban (Ahmedani et al., 2014) – a fel nem ismert rizikót pedig aligha tekinthetjük az ellátó klinikusok felületességének, sokkal inkább a kritikus állapotban lévő páciensek bizalmatlanságának és a nagyrészt szubjektív alapon nyugvó kockázatfelmérő skálák ebből fakadó pontatlanságának tudható be.

Igény lenne tehát egy egyszerűen mérhető paraméterre, amely objektíven tükrözi a pszichiátriai betegek, különösen a major depresszióban szenvedők akut szuicid rizikójának mértékét.

Bár a pontos patomechanizmus még tisztázatlan, MDD-vel diagnosztizált betegekben számtalan tanulmány eredményei utalnak az immunrendszer megváltozott működésére. Ezen új koncepció nemcsak a major depresszió kezelése szempontjából fontos felfedezés (számos vizsgálat irányul az antiinflammatorikus gyógyszerek mint antidepresszáns kezelés hatékonyságának megítélésére) – bizonyos gyulladásos mechanizmusok fokozott működése több kutatás szerint is összefüggésbe hozható a szuicidalitással. Következésképpen az inflammatorikus folyamatokat irányító mediátorok (citokinek) és sejtek (monociták, granulociták, limfociták, trombociták), valamint ezek arányai pontos képet adhatnak a szervezetben zajló alacsony szintű gyulladásról, s az ennek eredményeként kialakuló vagy

éppen ennek háttérében álló depressziós epizódról és szuicid hajlamról, illetve akut hajlandóságról.

Kutatásunk célja volt a rutin laboratóriumi vizsgálatok során mérhető paraméterek (mint össz-fehérvérsejt-, neutrofil granulocita-, limfocita-, monocita-, trombocitaszám, illetve ezek arányai) eltéréseinek azonosítása, illetve az antidepresszáns és antipszichotikus terápia utóbbi gyulladásos paraméterekre gyakorolt hatásainak vizsgálata magas szuicid rizikójú major depressziós betegekben.

5.1 Össz-fehérvérsejt

A fehérvérsejtek abszolút számát tekintve nem találtunk szignifikáns összefüggést a magas szuicid rizikójú csoport javára.

Az inflammatorikus folyamatokat moduláló fehérvérsejtek összesített száma mint a gyulladásos állapot általános jelzője ígéretes jövőbeli paraméter a depresszió súlyosságának megítélésében. Több kutatás is igyekezett e marker hasznosságát, precizitását megítélni. Az eredmények nem bizonyultak egyértelműnek: Köhler és munkatársai bipoláris betegek esetében a leukocitaszám normális szinttől mindkét irányban történő eltérését találták a betegség jelentősebb klinikai manifesztációja során (Köhler et al., 2017), majd egy későbbi tanulmányban MDD-ben a depressziós tünetek súlyosságát alacsonyabb fehérvérsejtszámmal hozták összefüggésbe (Köhler-Forsberg et al., 2019).

Egy másik tanulmányban ugyanakkor szintén MDD-vel diagnosztizált betegk esetén súlyosabb depressziós és szorongásos tünetek mellett – csak férfiakban ugyan, de – magasabb leukocitaszintet figyeltek meg (Shafiee et al., 2017). Ugyanerre a nemi különbségre rávilágított Surtees és kutatócsoportja is (Surtees et al., 2003). Rekurrens major depressziós betegekben a fehérvérsejtek emelkedett szintje az első méréstől számított öt év múlva is fennállt, valószínűsítve ezzel az MDD-ben zajló gyulladásos folyamatok krónikus természetét (Duivis et al., 2013).

Leírták major depressziós betegek megnövekedett fehérvérsejtszámának normalizálódását SSRI-terápiát követően (Jaykaran et al., 2011). Feltételezhető ebben az esetben az antidepresszáns kezelés gyulladáscsökkentő hatásának érvényesülése.

5.2 *Neutrofil granulociták, limfociták, NLR*

A neutrofil granulocita, limfocita és NLR paraméterek tekintetében nem mutatkozott szignifikáns eltérés a magas szuicid rizikójú csoportban.

A csontvelő eredetű, gyulladásban fagocita és citokintermelő szerepet betöltő neutrofil granulociták a leukociták legnagyobb hányadát (60%) alkotják a vérben – ezért is logikus ezen sejtek változásait megfigyelni inflammatorikus folyamatokban. Még pontosabb képet kaphatunk a gyulladás mértékéről, ha a neutrofil granulociták mennyiségét a limfociták számához viszonyítjuk.

Már egészen korai vizsgálatok rámutattak a limfocitaszám csökkenésére mind osztályos kezelésben részesülő (Schleifer, 1984), mind ambulánsan ellátott (Schleifer, 1985) major depressziós páciensekben.

Ucuz és kutatócsoportja szuicid kísérletet követően 6 órán belül vett vérmintában vizsgálta mind pszichiátriai beteg, mind egészséges adolescensek gyulladásos sejtjeinek eltéréseit, s egyrészt a limfocitaszám csökkenését, másfelől a neutrofil granulocita-limfocita arány növekedését figyelték meg (Ucuz & Kayhan Tetik, 2020). E kutatás felveti a lehetőséget, hogy a depresszió jelenlétéből, illetve exacerbációjából fakadó gyulladásos változásokon túl egyéb független inflammatorikus folyamatok is öngyilkos viselkedéshez vezethetnek.

Orum és munkatársai violens szuicid kísérletet (a non-violens mérgezés helyett önakasztás, magasból leugrás, fegyver használata) tevő pszichiátriai betegekben emelkedett neutrofil granulocita-limfocita arányt találtak (Orum et al., 2018).

Egy 2018-as tanulmány pszichiátriai betegekben a magas letalitású szuicid cselekmény és a neutrofil limfocitaszám, illetve az NLR növekedése között pozitív összefüggést állapított meg (Aguglia et al., 2021).

Bár a depresszió és a szuicidalitás immunológiai háttere nem ismert olyan mértékben, hogy megállapíthassuk, ugyanaz a folyamat indukálja vagy eltérő mechanizmusok mozgatják a két állapotot, a neutrofil granulocita és a limfocita sejtek számának és arányának eltérései – amennyiben detektálhatóak – rendszerint ugyanolyan irányú eltolódást mutatnak. Egyéb faktorok, mint az antidepresszáns vagy antipszichotikus terápia azonban maszkolhatják ezeket a változásokat, egyfelől csökkentve utóbbi állapotok súlyosságát, így a kiváltott immunológiai eltérések nagyságrendjét, másrésztől – utalva az AD és AP gyógyszerek több tanulmányban is megfigyelt gyulladáscsökkentő hatására – megakadályozva a major depresszió és az

öngyilkossági hajlam hátterében feltételezett inflammatorikus folyamatok maradéktalan végbemenetelét.

5.3 Monociták, MLR

A monocitaszám és a monocita-limfocita arány (MLR) tekintetében szignifikáns emelkedést ($p < 0,001$) találtunk a magas szuicid rizikójú csoportban.

A monociták szintén a csontvelőben termelődnek, a szervezet majdnem minden szövetében megtalálhatóak, fő feladatuk az antigén-prezentáció, valamint a patogének és az apoptotizált sejtek fagocitózisa. A vérben keringő sejtek a vaszkuláris endotéliumon keresztül migrálnak célhelyükre, ahol szövet-specifikus makrofággá alakulva vesznek részt az immunválaszban.

Nowak és munkatársai a monociták három csoportját különítették el a sejtek által expresszált CD (cluster of differentiation, immunfenotipizáláshoz használt sejtfelszíni molekulák) alapján. Az első a $CD14^+ CD16^+$ ún. intermedier sejtek csoportja, a második a $CD14$ -et alacsony, a $CD16$ -ot magas szinten expresszáló ún. nem-klasszikus monociták, a harmadik pedig a klasszikus sejtek összessége, amelyek felszínén a $CD14$ nagy és a $CD16$ kis mennyiségben található meg – ezek alkotják a vérben keringő monociták 85-90%-át. Major depressziós páciensekben az utóbbi sejtek csökkenését, míg a nem-klasszikus és az intermedier csoportok számának emelkedését figyelték meg egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Az MDD-betegek klasszikus monocitáit vizsgálva ezen sejtek magasabb aktivációs szintjét is leírták, amelyet megnövekedett intracelluláris IL-6- és IL-12-szintek kísérték. A fokozott aktivitás pozitív korrelációt mutatott a nem-klasszikus sejtek szintjének emelkedésével. Feltételezhető, hogy a klasszikus monociták aktivációja, valamint az általuk termelt IL-6 és IL-12 citokinek potenciózták a sejtek intermedier, majd nem-klasszikus formába történő átalakulását, amely változás krónikus gyulladásos és autoimmun folyamatokra jellemző (Chuluundorj et al., 2014), így a major depresszió kialakulásának hátterében is állhat (Nowak et al., 2019).

Egy másik kutatásban major depressziós szuicidált betegek posztmortem vizsgálata során a dorsalis anterior cingulum – utóbbi agyterület szerepét valószínűsítik hangulatzavarokban – ereinek fokozott perivaszkuláris makrofág-denzitását állapították meg. Ezentúl az MCP-1 (monocita kemoattraktáns protein-1) emelkedett szintjét is kimutatták,

amely a keringő fagocita sejtek toborzásában részt vevő kemokin. A CD45 mennyisége, amely a perivaszkuláris makrofágok által nagymértékben expresszált marker, szintén megnövekedett a pszichiátriai betegségben nem szenvedő kontrollokhoz viszonyítva. Látható tehát, hogy a depresszió, illetve az öngyilkosság patomechanizmusában azonosított alacsony szintű gyulladás az agyban fokozott monocitatorozás formájában is megnyilvánul.

Schiweck és kutatócsoportja inflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6) monocitákban történő expressziójának upregulációját figyelte meg major depressziós betegek azon csoportjában, amelyre magas szuicid rizikó (aktív öngyilkossági fantáziák vagy tervek, illetve korábbi szuicid kísérlet) volt jellemző, illetve azon pácienseknél, akik a CTQ-SF (Childhood Trauma Questionnaire Short Form) kérdőív alapján gyermekkori traumát, s ezáltal fokozott emocionális stresszt éltek át (Schiweck et al., 2020). Az MDD-betegek harmadik, kontroll csoportjához viszonyított emelkedés a citokin-expresszióban arra enged következtetni, hogy a szuicidalitás – és a negatív életesemények által okozott stresszhatás – további gyulladásos folyamatokat indíthat be egy olyan szubkrónikus szinten zajló inflammatorikus állapotban, amely a depresszióra feltételezhetően jellemző.

Ucuz és munkatársai adolescens szuicid kísérletet elkövetők vérmintáiban a korábban említett eltérések mellett a monocita-limfocita arány növekedését is megállapították (Ucuz & Kayhan Tetik, 2020).

Feltételezhető tehát, hogy a már számos kutatásban felhasznált neutrofil granulocitaszám és NLR mellett a monociták mennyisége és limfocitákhoz viszonyított aránya is hatékonyan jelezheti mind a major depresszióra, mind a szuicidalitásra jellemző inflammatorikus állapotot.

5.4 Trombociták, PLR

Nem találtunk szignifikáns eltérést a trombocitaszám, illetve a trombocita-limfocita arány (PLR) tekintetében magas szuicid rizikójú betegekben.

A trombociták a csontvelő megakariocitáiból származó mag nélküli sejtek, denz granulumaikban többek között szerotonint tartalmaznak, felszínükön noradrenerg és szerotonerg receptorokat expresszálnak. Nemcsak a véralvadásban játszanak szerepet, citokinek termelésével részt vesznek a gyulladásos mechanizmusokban is.

A trombociták mennyiségének vizsgálatát indokolta, hogy megváltozott működésük depresszióban és szuicidalitásban is detektálható. Mivel a vérlemezék sok hasonlóságot mutatnak az agy neuronális monoamin rendszerével, depresszióban megfigyelt abnormalitásaik is a szerotonin, illetve a noradrenalin rendszerhez kötődnek: előbbi neurotranszmitter felvétele, tárolása és metabolizmusa, utóbbi monoamin trombocitákon expresszált receptorsűrűsége is eltérő MDD-ben (Ziegelstein et al., 2009). Depresszióban továbbá fokozott vérlemezke-reaktivitást is leírtak (Strike & Steptoe, 2004).

Lauterbach és munkatársai pozitív korrelációt találtak a vérlemezék csökkent szerotoninkötése és a szuicidalitás trait faktorai, az agresszió, a harag és a domináns, újdonságkereső személyiség között.

Egy másik tanulmányban a trombocita 5HT_{A2}-receptor maximális kötési kapacitásának emelkedését, s ezzel párhuzamosan az elérhető szerotonin mennyiségének csökkenését figyelték meg szuicidális pszichiátriai betegekben – ezen változást feltételezték az öngyilkosságban megfigyelhető impulzivitás hátterében (Rao et al., 1998).

Szuicid kísérletet tevő páciensek vérlemezkein csökkent benzodiazepin (BDZ)-receptordenzitást is kimutattak: ez azért lehet informatív, mert a perifériás BDZ-receptorok mennyisége stressz által mediált, utóbbi faktor pedig fontos state vonása az öngyilkosságnak (Marazziti et al., 2005).

Továbbá a korábban említett NLR- és neutrofil granulocita-eltérések mellett Aguglia és munkacsoportja megnövekedett trombocita-limfocita arányt állapított meg magas letalitású szuicid cselekményt elkövető pszichiátriai betegekben (Aguglia et al., 2021).

Egy szintén előbb ismertetett vizsgálat a PLR tekintetében is növekedést tapasztalt öngyilkossági kísérletet tevőkben (Ucuz & Kayhan Tetik, 2020).

5.5 Vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés

A vörösvérsejt-eloszlási szélességben (RDW) és -süllyedésben (We) nem mutatkozott szignifikáns különbség a magas szuicid rizikójú csoport javára.

Több tanulmány is foglalkozott a vörösvérsejtek eloszlási szélességének és süllyedésének MDD-vel összefüggő változásaival. Shaifee és munkatársai a már említett

kutatás során jelentősebb depressziós és szorongásos tünetek mellett megnövekedett RDW paramétert észleltek.

Egy másik kutatásban szintén szignifikánsan magasabb vörösvérsejt-eloszlási szélességet állapítottak meg depressziós páciensekben a kontroll csoporthoz viszonyítva, ezen különbség azonban megszűnt a betegek SSRI-kezelését követően (Demircan et al., 2016).

Leírták szintén egy korábban említett vizsgálatban, hogy MDD-vel diagnosztizált páciensek emelkedett vörösvérsejt-süllyedése normalizálódott SSRI-terápia hatására (Jaykaran et al., 2011).

Ahogy utóbbi eredmények is mutatják, a korábban említett farmakoterápia-gyulladásos vérsejtszint-interferencia miatt sok esetben nagymértékben módosul az általunk is vizsgált gyulladásos biomarkerek depresszióhoz és szuicidumhoz kötődő eltéréseinek detektálhatósága. További kutatások szükségesek, hogy tisztán láthassuk az ezen gyógyszerek antiinflammatorikus, antidepresszáns és antiszuicidális hatásának hátterében álló folyamatokat, illetve a közöttük lévő sorrendiséget és ok-okozati összefüggést, s ennek fényében pontosabban értékelhessük az MDD-hez és az öngyilkossághoz köthető gyulladásos paramétereket.

5.6 Antidepresszáns és antipszichotikus terápia

Nem találtunk szignifikáns összefüggést az antidepresszáns, illetve antipszichotikus kezelés és a vizsgált paraméterek között.

Mint korábban említésre került, az antidepresszáns terápia gyulladáscsökkentő hatásáról számos tanulmányban beszámoltak, ezért is tartottuk fontosnak ezen gyógyszerekkel kezelt betegek sejtszámainak változásait külön megvizsgálni. Indokoltnak tűnt továbbá a hangulatstabilizáló antipszichotikus kezelés okozta esetleges eltérések megfigyelése is, mivel ezen gyógyszer-csoport antiinflammatorikus hatására az utóbbi évtizedekben szintén fény derült.

Már egy 1997-es tanulmányban leírták a haloperidol (első generációs AP) és a clozapin (második generációs AP) gyulladáscsökkentő hatását: ezen gyógyszerek szuppresszálták a limfociták proinflammatorikus IL-2- és IFN- γ -termelését (Leykin et al., 1997).

Szkizofrén betegek első pszichotikus epizódja során mért emelkedett citokinszintek antipszichotikus terápia hatására csökkenésnek indultak: az IL-1 β , IL-6, IFN- γ és TNF- α koncentrációja – ha az egészséges kontrollokra jellemző értéket nem is érte el – alacsonyabb volt a kezelést követően (Marcinowicz et al., 2021).

Ezen változások nem specifikusak azonban a szkizofréniára mint kórképre: állatkísérletekben is bizonyították az AP medikáció gyulladáscsökkentő hatását. MacDowell és munkatársai LPS által indukálták az IL-1 β , TNF- α citokinek szintjének, illetve a p38 MAPK és NF κ B aktivitásának emelkedését, ezen inflammatorikus változásokat pedig a risperidon, egy második generációs antipszichotikum egyetlen dózisa képes volt meggátolni (MacDowell et al., 2013).

Kutatásunk során a többi tanulmányhoz viszonyított alacsonyabb esetszám, a kiegészítésként szedett további gyógyszerek és a betegek egy részére jellemző dohányzás – mint gyulladást potencírozó faktor – módosíthatta a fent ismertetett eredményekkel kongruens szignifikáns eltérések kifejeződését. További vizsgálatok indokoltak ezen változók sejtszámokra kifejtett egyéni, illetve az antidepresszáns, antipszichotikus kezeléssel kombinálva kialakított eredő hatásának megítéléséhez.

6. ÖSSZEGZÉS

A major depressziós zavar a befejezett szuicidumot elkövetők csaknem kétharmadában diagnosztizált betegség. A lehangoltsággal és további affektív, kognitív, illetve vegetatív eltérésekkel járó kórkép kialakulásában a legfrissebb kutatások az immunrendszer diszregulációjának szerepét feltételezik. Számos tanulmányban megfigyelték bizonyos inflammatorikus citokinek (pl. IL-1, -6, TNF, IFN) és gyulladásos sejtek (pl. neutrofil granulocita, limfocita), valamint ezek arányainak (pl. neutrofil granulocita-limfocita arány, NLR) major depresszióhoz és öngyilkos viselkedéshez kötődő megváltozását.

A szuicidalitás (öngyilkossági fantáziák, tervek, kísérlet) felismerése napjainkban is kihívást jelent. A nagyrészt „self-reporton” alapuló, szubjektív módszerek hatékonysága a páciensek együttműködésének függvénye, amely az esetleges krízisállapot, fennálló pszichiátriai betegség, illetve a kezelőorvos iránti bizalmatlanság okán gyakran nem megfelelő – így a fokozott öngyilkossági kockázat sok beteg esetében rejtve marad.

Jelenleg nem ismert olyan paraméter, amely gyorsan, egyszerűen mérhető és objektíven jelzi a szuicid rizikót egy-egy major depresszióban vagy egyéb pszichiátriai betegségben szenvedő páciens esetében. Ígéretesek azonban az MDD-ben mint feltételezhetően szubkrónikus gyulladásos állapotban megnövekedett mennyiségű vérsejtek változásai, amelyek számos tanulmány szerint az öngyilkossági kockázat jövőbeli potenciális biomarkerei. Kutatásunk célja ezen paraméterek magas szuicid rizikóhoz kötődő eltéréseinek vizsgálata volt.

Retrospektív kohorsz tanulmányunk során a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán 2015 és 2020 között rekurrens major depresszióval kezelt betegek ($n = 101$) vérsejtszámainak (össz-leukocita, neutrofil granulocita, limfocita, monocita, trombocita) és -arányainak (NLR, MLR, PLR) eltéréseit, továbbá a vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés változásait, valamint az antidepresszáns és kiegészítő hangulatstabilizáló antipszichotikus terápia ezen paraméterekre kifejtett hatásait vizsgáltuk. A pácienseket két csoportra osztottuk az anamnézisben öngyilkossági kísérlet jelenléte (magas szuicid rizikó), illetve hiánya alapján. Az adatgyűjtést követően statisztikai analízist végeztünk.

Szignifikáns növekedést figyeltünk meg a monociták száma és limfocitákhoz viszonyított aránya (MLR) tekintetében a magas szuicid rizikójú csoportban. A további paramétereket (neutrofil granulocita, limfocita, trombocita, össz-leukocita, NLR, PLR, vörösvérsejt-eloszlási szélesség és -süllyedés) vizsgálva, illetve az antidepresszáns és antipszichotikus kezelést, az életkort, a nemet, a dohányzást és a családi anamnézist figyelembe véve nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A major depresszió, illetve a szuicidalitás immunológiai háttere még ma sem teljesen tisztázott – újabb és újabb folyamatokra derül fény a patomechanizmus tekintetében. Többnyire konzekvens azonban a megfigyelés, hogy ezen állapotokban a proinflammatorikus-antiinflammatorikus egyensúly az előbbi irányba tolódik. A citokinek mellett az immunválaszban részt vevő sejtek vérszintjének változásaiból következtethetünk a szervezetben zajló gyulladás mértékére, amely a major depressziós zavar és az ehhez kötődő öngyilkossági hajlam hátterében feltételezhető és ezek súlyosságával potenciálisan korrelál.

Számtalan egyéni változó és módosító tényező teszi bonyolultabbá ezt az összefüggést: utóbbiak közé tartoznak az MDD kezelésére használt antidepresszáns és antipszichotikus gyógyszerek, amelyek antiinflammatorikus hatását több kutatás is bizonyította – kérdéses továbbra is, hogy ez a gyulladás talaján létrejövő, vagy éppen azt okozó pszichés állapotok javítása révén, vagy további, független mechanizmusokon keresztül valósul meg.

Kutatásunkkal szerettünk volna hozzájárulni a major depressziós zavarhoz és a szuicidalitáshoz kötődő immunológiai változások megfigyeléséhez, abban bízva, hogy a jövőben a vizsgált paraméterek mint biomarkerek könnyebbé, pontosabbá és hatékonyabbá tehetik az öngyilkosság szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegek felismerését, s ezáltal a szuicidumhoz kötődő halálesetek megelőzését.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Tényi Tamásnak és Dr. Kovács Márton Áronnak a lehetőségért, hogy a kutatásban részt vehettem, az adatgyűjtés alatt biztosított iránymutatásért (és helyszínért), valamint a jó tanácsokért, ötletekért és a sok segítségért, amit a dolgozat megírása során kaptam.

Köszönet illeti továbbá Dr. Simon Diána egyetemi adjunktust (PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet) a statisztikai analízisben és az immunológiai kérdésekben nyújtott szakértő hozzájárulásáért.

Köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy ebben az időszakban is számíthattam rájuk.

8. IRODALOM

- Aguglia, A., Amerio, A., Asaro, P., Caprino, M., Conigliaro, C., Giacomini, G., Parisi, V. M., Trabucco, A., Amore, M., & Serafini, G. (2021). High-lethality of suicide attempts associated with platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in psychiatric inpatient setting. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 22(2), 119–127. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1761033>
- Ahmedani, B. K., Simon, G. E., Stewart, C., Beck, A., Waitzfelder, B. E., Rossom, R., Lynch, F., Owen-Smith, A., Hunkeler, E. M., Whiteside, U., Operskalski, B. H., Coffey, M. J., & Solberg, L. I. (2014). Health Care Contacts in the Year Before Suicide Death. *Journal of General Internal Medicine*, 29(6), 870–877. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2767-3>
- Appleby, L., Shaw, J., Amos, T., McDonnell, R., Harris, C., McCann, K., Kiernan, K., Davies, S., Bickley, H., & Parsons, R. (1999). *Suicide within 12 months of contact with mental health services: National clinical survey*. 318, 5.
- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1425. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071425>
- Bolton, J. M., Gunnell, D., & Turecki, G. (2015). Suicide risk assessment and intervention in people with mental illness. *BMJ*, 351(nov09 1), h4978–h4978. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4978>
- Capuron, L., Raison, C. L., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2003). Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon-Alpha With Development of Depression During Interferon-Alpha Therapy. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1342–1345. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1342>

- Cervilla, J. A., Molina, E., Rivera, M., Torres-González, F., Bellón, J. A., Moreno, B., Luna, J. D., Lorente, J. A., Mayoral, F., King, M., & Nazareth, I. (2007). The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: Evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Molecular Psychiatry*, 12(8), 748–755. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001981>
- Chuluundorj, D., Harding, S. A., Abernethy, D., & La Flamme, A. C. (2014). Expansion and preferential activation of the CD14⁺ CD16⁺ monocyte subset during multiple sclerosis. *Immunology & Cell Biology*, 92(6), 509–517. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.15>
- Copeland, W. E., Shanahan, L., Worthman, C., Angold, A., & Costello, E. J. (2012). Cumulative Depression Episodes Predict Later C-Reactive Protein Levels: A Prospective Analysis. *Biological Psychiatry*, 71(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.023>
- Demircan, F., Gözel, N., Kılınç, F., Ulu, R., & Atmaca, M. (2016). The Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Neurology and Therapy*, 5(1), 27–33. <https://doi.org/10.1007/s40120-015-0039-8>
- Duivis, H. E., Kupper, N., Penninx, B. W., Na, B., de Jonge, P., & Whooley, M. A. (2013). Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology*, 38(4), 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.006>
- E. Leonard, B. (2010). The Concept of Depression as a Dysfunction of the Immune System. *Current Immunology Reviews*, 6(3), 205–212. <https://doi.org/10.2174/157339510791823835>
- Ekinci, O., & Ekinci, A. (2017). The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific

- relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(8), 574–580. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285>
- Ettman, C. K., Abdalla, S. M., Cohen, G. H., Sampson, L., Vivier, P. M., & Galea, S. (2020). Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*, 3(9), e2019686. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686>
- Felger, J. C., Mun, J., Kimmel, H. L., Nye, J. A., Drake, D. F., Hernandez, C. R., Freeman, A. A., Rye, D. B., Goodman, M. M., Howell, L. L., & Miller, A. H. (2013). Chronic Interferon- α Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-Like Behavior in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2179–2187. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.115>
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452–2459. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137–162. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Hawton, K., & van Heeringen, K. (2009). Suicide. *The Lancet*, 373(9672), 1372–1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Hernández, M. E., Mendieta, D., Martínez-Fong, D., Loría, F., Moreno, J., Estrada, I., Bojalil, R., & Pavón, L. (2008). Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18(12), 917–924. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.001>

- Hersey, M., Hashemi, P., & Reagan, L. P. (2021). Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression: Is histamine the missing link? *European Journal of Neuroscience*, ejn.15392. <https://doi.org/10.1111/ejn.15392>
- Hunt, I. M., Bickley, H., Windfuhr, K., Shaw, J., Appleby, L., & Kapur, N. (2013). Suicide in recently admitted psychiatric in-patients: A case-control study. *Journal of Affective Disorders*, 144(1–2), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.019>
- Jacobs, B. L., van Praag, H., & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 262–269. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000712>
- Janelidze, S., Mattei, D., Westrin, Å., Träskman-Bendz, L., & Brundin, L. (2011). Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.010>
- Janković, B. D. (1985). From Immunoneurology to Immunopsychiatry: Neuromodulating Activity of Anti-Brain Antibodies. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 26, pp. 249–314). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60076-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60076-8)
- Jaykaran, Chavda, N., & Kantharia, N. (2011). Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(1), 11. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.77091>
- Juengling, F. D., Ebert, D., Gut, O., Engelbrecht, M. A., Rasenack, J., Nitzsche, E. U., Bauer, J., & Lieb, K. (2000). Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology*, 152(4), 383–389. <https://doi.org/10.1007/s002130000549>
- Kapur, N., Hunt, I. M., Windfuhr, K., Rodway, C., Webb, R., Rahman, M. S., Shaw, J., & Appleby, L. (2013). Psychiatric in-patient care and suicide in England, 1997 to 2008: A longitudinal study. *Psychological Medicine*, 43(1), 61–71. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000864>

- Keaton, S. A., Madaj, Z. B., Heilman, P., Smart, L., Grit, J., Gibbons, R., Postolache, T. T., Roaten, K., Achtyes, E. D., & Brundin, L. (2019). An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *Journal of Affective Disorders*, 247, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.100>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1075–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>
- Köhler, O., Sylvia, L. G., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Thase, M., Shelton, R. C., McInnis, M., Tohen, M., Kocsis, J. H., Ketter, T. A., Friedman, E. S., Deckersbach, T., Ostacher, M. J., Iosifescu, D. V., McElroy, S., & Nierenberg, A. A. (2017). White blood cell count correlates with mood symptom severity and specific mood symptoms in bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(4), 355–365. <https://doi.org/10.1177/0004867416644508>
- Köhler-Forsberg, O., N. Lydholm, C., Hjorthøj, C., Nordentoft, M., Mors, O., & Benros, M. E. (2019). Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: Meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(5), 404–419. <https://doi.org/10.1111/acps.13016>
- Leykin, I., Mayer, R., & Shinitzky, M. (1997). Short and long term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology*, 37(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(97\)00037-4](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(97)00037-4)
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, 126, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- MacDowell, K. S., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Parellada, M., Arango, C., Micó, J. A., & Leza, J. C. (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters

- and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 121–135. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001775>
- Marazziti, D., Dell’Osso, B., Baroni, S., Masala, I., Di Nasso, E., Giannaccini, G., & Conti, L. (2005). Decreased density of peripheral benzodiazepine receptors in psychiatric patients after a suicide attempt. *Life Sciences*, 77(26), 3268–3275. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.04.031>
- Marcinowicz, P., Więdołcha, M., Zborowska, N., Dębowska, W., Podwalski, P., Misiak, B., Tyburski, E., & Szulc, A. (2021). A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2488. <https://doi.org/10.3390/jcm10112488>
- Mazza, M. G., Lucchi, S., Tringali, A. G. M., Rossetti, A., Botti, E. R., & Clerici, M. (2018). Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
- Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F., Manatunga, A. K., Penna, S., Goodkin, R. S., Greiner, K., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2001). Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine*, 344(13), 961–966. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103293441303>
- Myint, A. M., & Kim, Y. K. (2003). Cytokine–serotonin interaction through IDO: A neurodegeneration hypothesis of depression. *Medical Hypotheses*, 61(5–6), 519–525. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00207-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00207-X)
- Nowak, W., Grendas, L. N., Sanmarco, L. M., Estecho, I. G., Arena, Á. R., Eberhardt, N., Rodante, D. E., Aoki, M. P., Daray, F. M., Carrera Silva, E. A., & Errasti, A. E. (2019). Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by

- NMDAR and mTOR. *EBioMedicine*, 50, 290–305.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.063>
- Orum, M. H., Kara, M. Z., & Egilmez, O. B. (2018). Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 39(6), 647–659.
<https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1529682>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 9–19.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
- Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Ren, X., Fareed, J., Hoppensteadt, D. A., Roberts, R. C., Conley, R. R., & Dwivedi, Y. (2012). Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 57–63.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.08.006>
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5), 391–404.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01088-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01088-X)
- Pickering, M., & O'Connor, J. J. (2007). Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. In *Progress in Brain Research* (Vol. 163, pp. 339–354). Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63020-9)
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>

- Rao, M. L., Hawellek, B., Papassotiropoulos, A., Deister, A., & Frahnert, C. (1998). Upregulation of the Platelet Serotonin_{2A} Receptor and Low Blood Serotonin in Suicidal Psychiatric Patients. *Neuropsychobiology*, 38(2), 84–89. <https://doi.org/10.1159/000026522>
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 445. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
- Roy, A. (2005). Childhood Trauma and Impulsivity. Possible Relevance to Suicidal Behavior. *Archives of Suicide Research*, 9(2), 147–151. <https://doi.org/10.1080/13811110590903990>
- Schiweck, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Lafit, G., Vaessen, T., de Beeck, G. O., Berghmans, R., Wijkhuijs, A., Müller, N., Arolt, V., Drexhage, H., & Vrieze, E. (2020). Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: Insights from monocyte gene expression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 296. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00979-z>
- Schleifer, S. J. (1984). Lymphocyte Function in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 41(5), 484. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790160070008>
- Schleifer, S. J. (1985). Depression and Immunity: Lymphocyte Function in Ambulatory Depressed Patients, Hospitalized Schizophrenic Patients, and Patients Hospitalized for Herniorrhaphy. *Archives of General Psychiatry*, 42(2), 129. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790250023003>
- Seidel, A., Arolt, V., Hunstiger, M., Rink, L., Behnisch, A., & Kirchner, H. (1996). Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94(3), 198–204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09849.x>

- Shafiee, M., Tayefi, M., Hassanian, S. M., Ghaneifar, Z., Parizadeh, M. R., Avan, A., Rahmani, F., Khorasanchi, Z., Azarpajouh, M. R., Safarian, H., Moohebbati, M., Heidari-Bakavoli, A., Esmacili, H., Nematy, M., Safarian, M., Ebrahimi, M., Ferns, G. A., Mokhber, N., & Ghayour-Mobarhan, M. (2017). Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.021>
- Strike, P. C., & Steptoe, A. (2004). Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 46(4), 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2003.09.001>
- Stringaris, A. (2017). Editorial: What is depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(12), 1287–1289. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12844>
- Surtees, P., Wainwright, N., Day, N., Luben, R., Brayne, C., & Khaw, K.-T. (2003). Association of depression with peripheral leukocyte counts in EPIC-Norfolk—Role of sex and cigarette smoking. *Journal of Psychosomatic Research*, 54(4), 303–306. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00456-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00456-7)
- Sutcuoglu, L., Oktenli, C., Musabak, U., Bozkurt, A., Cansever, A., Uzun, O., Sanisoglu, S. Y., Yesilova, Z., Ozmenler, N., Ozsahin, A., & Sengul, A. (2007). Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clinical and Developmental Immunology*, 2007, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2007/76396>
- Tanaka, T., & Okamoto, S. (2021). Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nature Human Behaviour*, 5(2), 229–238. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-01042-z>

- Ucuz, İ., & Kayhan Tetik, B. (2020). Can suicide behavior and seasonality of suicide be predicted from inflammatory parameters in adolescents? *Medical Hypotheses*, 143, 110061. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110061>
- Velasco, Á., Rodríguez-Revuelta, J., Olié, E., Abad, I., Fernández-Peláez, A., Cazals, A., Guillaume, S., de la Fuente-Tomás, L., Jiménez-Treviño, L., Gutiérrez, L., García-Portilla, P., Bobes, J., Courtet, P., & Sáiz, P. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *European Psychiatry*, 63(1), e14. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>
- Zhu, C.-B., Lindler, K. M., Owens, A. W., Daws, L. C., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2010). Interleukin-1 Receptor Activation by Systemic Lipopolysaccharide Induces Behavioral Despair Linked to MAPK Regulation of CNS Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2510–2520. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.116>
- Ziegelstein, R. C., Parakh, K., Sakhuja, A., & Bhat, U. (2009). Platelet function in patients with major depression. *Internal Medicine Journal*, 39(1), 38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x>