

## Ανασκόπηση Review

# Ψυχο-ανοσοβιολογικοί μηχανισμοί στη σχιζοφρένεια

Ε.Π. Καρανίκας

Ψυχιατρική Κλινική, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2011, 22:43–52

Οι ανοσιακού τύπου μεταβολές στη σχιζοφρένεια έχουν περιγραφεί εδώ και δεκαετίες. Τόσο το μη ειδικό όσο και το ειδικό σκέλος του ανοσιακού συστήματος φαίνεται ότι συμμετέχουν. Αρκετές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι μία λοιμώδης ή/και αυτοάνοση διαδικασία μπορούν να παίζουν ρόλο στην παθογένεση ομάδας ψυχωτικών διαταραχών. Τα σημεία φλεγμονής και ενεργοποίηση μικρογλοίας σε μεταθανάτιες μελέτες εγκεφάλων και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ΕΝΥ, οι μεταβολές στη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η αυξημένη δραστηριότητα ρετροϊών, ο εντοπισμός αντισωμάτων έναντι εγκεφαλικών περιοχών, η ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων και η μεταβολή της ισορροπίας των επιπέδων κυτταροκινών στον ορό και στο ΕΝΥ σε συνθήκες *in vivo*, *in vitro* και *ex vivo*, αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για την ανοσοβιολογική βάση στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Πλέον, υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που στοχεύουν στον προσδιορισμό των κυτταροκινών που εκκρίνονται από διάφορα κύτταρα, όχι κατ' ανάγκη τα ανοσιακού τύπου, ενώ η ασθένεια ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της ψύχωσης, την πορεία της στον χρόνο και τον τύπο της αγωγής. Τα αποτελέσματα δεν είναι ασυνήθιστο να είναι αντικρουόμενα, ενώ η πλειονότητα των ανοσιακών μεταβολών υποστηρίζουν την υπόθεση για ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος. Ακόμη, η ανοσιακή απόκριση των Τ-βοηθητικών κυττάρων στη βιβλιογραφία της σχιζοφρένειας χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ του τύπου-1 και -2 της απόκρισης, που αντιστοιχούν στην προ-φλεγμονώδη και την αντι-φλεγμονώδη, ανάλογα με τις προσδιοριζόμενες κυτταροκίνες. Οι πιο συχνά εμπλεκόμενες είναι οι IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-RA, IL-6, sIL-6R, IFN, IL-4, IL-10 και ο TNF-α, ενώ η μοναδική ποσοτική μετα-ανάλυση αντικρούει την επικρατούσα υπόθεση για στρόφη Th-2 τύπου. Από την άλλη, φαίνεται ότι η αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα επιδρά στο δίκτυο των κυτταροκινών πιθανώς μέσω στρόφης της ανοσιακής απόκρισης προς τον Th-2 τύπο.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Σχιζοφρένεια, ανοσοποιητικό σύστημα, ανοσιακή απόκριση, λεμφοκύτταρα, κυτταροκίνες.

## Εισαγωγή

Η υπόθεση για την ανάμειξη ανοσολογικών μηχανισμών στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας απέτέλεσε αντικείμενο έρευνας από τότε που ο Esquirol, το 1845, περιέγραψε μία «επιδημική» μορφή εμφάνισης των ψυχωτικών διαταραχών. Η ανοσία στηρίζεται σε ένα σύστημα ιδιαίτερα προσαρμοστικών μηχανισμών που έχουν αναπτυχθεί, μέσω εξελικτικών διαδικασιών, ώστε να προστατέψουν το άτομο από πρωτεϊνικού τύπου εισβολείς που δεν προέρχονται από τον εαυτό και αφορούν κυρίως σε βακτηριακούς και ιογενείς παράγοντες.

Το αρχικό κύτταρο ανοσιακής προέλευσης διαφοροποιείται στη μυελοειδή και λεμφοκυτταρική σειρά.<sup>1</sup> Από τη μυελοειδή σειρά, τα κοκκιώδη κύτταρα και τα μονοκύτταρα (που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μακροφάγα) χρησιμοποιούνται ως μη ειδικό παράγοντες για την ανοσιακή άμυνα. Το χυμικό (humoral) και το κυτταρικό (cellular) ανοσιακό σκέλος αποτελούν τα δύο βασικά μονοπάτια που ενορχηστρώνουν τη λεμφοκυτταρική άμυνα σε ένα αντιγόνο.

Το σκέλος της χυμικής ανοσίας λειτουργεί με την αρχική προσκόλληση ενός αντιγόνου σε Β-λεμφοκύτταρα, τα περισσότερα από τα οποία διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα. Τα πλασματοκύτταρα παράγουν υψηλής εξειδίκευσης αντισώματα που στοχεύουν και καταστρέφουν τα αντιγόνα. Το σύστημα του Συμπληρώματος (complement system) αντιπροσωπεύει σημαντικό συνεργάτη των αντισωμάτων και αποτελείται από περισσότερες από 20 διαφορετικές πρωτεΐνες που εκτελούν πολυάριθμες λειτουργίες ώστε να καταστρέψουν τα αντιγόνα.

Το κυτταρικό ανοσιακό σκέλος είναι πιο περίπλοκο από το χυμικό. Τα Τ-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Τ-κυτταροτοξικά κύτταρα (CD8+), σε Τ-βοηθητικά (CD4+) και σε μη ειδικά κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killers, NK). Για να ξεκινήσει η ειδική Τ-κυτταρική ανοσιακή απόκριση, το αντιγόνο θα πρέπει να παρουσιαστεί από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Τα τελευταία φαγοκυτταρώνουν το αντιγόνο και ακόλουθα εκφράζουν συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς σχηματισμούς στην επιφάνειά τους. Τα κυτταροτοξικά και τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα συνεργατικά δρουν ώστε να καταστρέψουν το κύτταρο-στόχο που μεταφέρει το αντιγόνο. Στο σύστημα των Τ-βο-

ηθητικών κυττάρων (T-helper cell system) υπάρχει δυναμική ισορροπία μεταξύ προ-φλεγμονωδών (pro-inflammatory-T helper type 1, Th1) και αντι-φλεγμονωδών (anti-inflammatory-Th2) μηχανισμών που ρυθμίζονται από τις κυτταροκίνες (cytokines).

Αναφορικά με την εξέλιξη σε επίπεδο εξειδίκευσης, τα επίπεδα της ανοσίας διαφοροποιούνται: στο φυσικό (εγγενές) σύστημα (innate system) που είναι φυλογενετικά παλαιότερο, σχετικά απλό και λιγότερο ειδικό, και αντιπροσωπεύει την «πρώτη γραμμή» άμυνας. Τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα κοκκιώδη κύτταρα και τα NK κύτταρα αποτελούν την πρώτη γραμμή κυτταρικής άμυνας, ενώ οι πρωτεΐνες οξείας φάσης (που παράγονται κυρίως από το ήπαρ κατόπιν δράσης κυτταροκινών) και το σύστημα του συμπληρώματος εκπροσωπούν την πρώτη γραμμή χυμικής άμυνας. Το φυλογενετικά νεότερο, πιο περίπλοκο, υψηλής εξειδίκευσης «δεύτερης γραμμής» σύστημα ονομάζεται επίκτητο (προσαρμοστικό) σύστημα (adaptive system). Η δυνατότητα εξειδίκευσής του στηρίζεται στην εξαιρετικά επιλεκτική ανοσιακή μνήμη. Οι πρωταγωνιστές της λεμφοκυτταρικής άμυνας είναι τα Τ-κύτταρα που επιτελούν διάφορες λειτουργίες, όπως η κυτταροτοξικότητα, οι ρυθμιστικές λειτουργίες και η αντιγονική μνήμη. Από την άλλη, τα Β-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή υψηλά εξειδικευμένων χυμικών αντισωμάτων. Αυτά τα αντισώματα αποτελούν τον μηχανισμό του χυμικού επίκτητου ανοσιακού συστήματος.

Το φυσικό και το επίκτητο ανοσιακά συστήματα βρίσκονται σε δυναμική λειτουργική ισορροπία μεταξύ τους.<sup>2</sup> Μέσα στο επίκτητο ανοσιακό σύστημα υπάρχει άλλη ισορροπία που αφορά στην ενεργοποίηση των κυτταρικών και χυμικών ανοσιακών συστημάτων. Το κυτταρικό σκέλος του επίκτητου ανοσιακού συστήματος κυρίως ενεργοποιείται από το Τ helper-1, Th-1, σύστημα που παράγει τους ενεργούς «ανοσιακούς διαβιβαστές» (immunotransmitters), την ιντερλευκίνη-2 (interleukin-2), IL-2, και την ιντερφερόνη-γ (interferon-γ), IFN-γ, υπεύθυνα για τα ενδοκυττάρια παθογόνα. Το χυμικό σκέλος του επίκτητου ανοσιακού συστήματος ενεργοποιείται κυρίως μέσω του Th-2 συστήματος βοηθητικών κυττάρων που παράγουν κυρίως τις IL-4 και IL-10, υπεύθυνες για εξωκυττάρια οργανισμούς (π.χ. έλμινθες) και αλλεργικού τύπου αντιδράσεις.

Είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι το ανοσιακό σύστημα είναι μέρος ευρύτερων δικτύων. Το ανοσιακό σύστημα αλληλεπιδρά, για παράδειγμα, με ενδοκρινικά συστήματα όπως με το σύστημα του Υποθαλαμο-Υποφυσιακού-Επινεφριδικού (ΥΥΕ) άξονα και με το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη).<sup>1</sup>

Η αιτιοπαθολογία αυτοάνοσων φλεγμονωδών παθήσεων (για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και η πολλαπλή σκλήρυνση) δεν ερμηνεύεται απόλυτα από τα Th1 και Th2 ανοσιακά μονοπάτια και πρόσφατες μελέτες<sup>3</sup> προτείνουν την ύπαρξη 2 καινούριων υποομάδων T-λεμφοκυττάρων που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στα αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα, τα παράγοντα την IL-17 T-βοηθητικά κύτταρα (Th-17) που επάγουν την αυτοάνοση κατάσταση και τα Foxp3 T-ρυθμιστικά (regulatory), T-reg, που φαίνεται να αναστέλλουν την αυτοάνοση βλάβη των ιστών.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες προσεγγίσεις, οι παράμετροι που φαίνεται να εμπλέκονται στους αιτιοπαθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της σχιζοφρένειας είναι: δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό νευροδιαβιβαστικό κύκλωμα (dopamine dysfunction),<sup>4</sup> βλάβη στο γλουταμινεργικό κύκλωμα (glutamatergic impairment),<sup>5</sup> GABAεργικά ελλείμματα (GABAergic deficits),<sup>6</sup> προμετωπιαία εγκεφαλική υπολειτουργία (hypofrontal function),<sup>7</sup> παθολογικό αισθητηριακό φίλτράρισμα (abnormal sensory filtration),<sup>8</sup> ευαλωτότητα στο stress (stress vulnerability).<sup>9</sup>

Επιπλέον, συχνά συζητούνται η νευροαναπτυξιακή (neurodevelopmental) υπόθεση και η νευροεκφυλιστική (neurodegenerative) αντίστοιχη, που στοχεύουν στην εξήγηση των μορφολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια. Έτσι, σύμφωνα με την πρώτη (νευροαναπτυξιακή),<sup>10</sup> η διαταραγμένη ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε μορφολογικές ανωμαλίες και νευροχημικά ελλείμματα και αυτά με τη σειρά τους σε εγκεφαλική δυσλειτουργία μετά την εφηβεία. Σύμφωνα με την υπόθεση της νευροεκφύλισης του εγκεφάλου,<sup>11</sup> ιογενείς ή/και βακτηριακές λοιμώξεις προ-, περι-, μετα-γεννητικά σε συνδυασμό με γυναικολογικές επιπλοκές στον τοκετό με συνηθέστερη την υποξία, μπορούν να οδηγήσουν σε νευρωνική εκφύλιση, υπερτροφία αστροκυττάρων,

μικρογλοιακή ενεργοποίηση, λευκοκυτταρική διήθηση (infiltration) με τελική κατάληξη τη φλοιική ατροφία.

Τα σημαντικότερα ευρήματα αναφορικά με την ανοσολογία της σχιζοφρένειας απορρέουν από τη μελέτη των ακόλουθων πεδίων: μεταθανάτια νευροπαθολογία (postmortem neuropathology), αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αντισώματα, ανοσοδραστικά (immunocompetent) κύτταρα, κυτταροκίνες, μητρικοί παράγοντες κατά την κύηση και ανοσοτροποποιητικές δράσεις ψυχοτρόπων φαρμάκων.

### Μεταθανάτια νευροπαθολογία

Σύμφωνα με τη νευροαναπτυξιακή υπόθεση παθογένεσης της σχιζοφρένειας, η διαταραχή των μηχανισμών ανάπτυξης του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε μορφολογικές ανωμαλίες που εντοπίζονται ειδικά στις κροταφο-μεταιχμιακές περιοχές. Οι μορφομετρικές και οι *in vivo* νευροαπεικονιστικές μελέτες<sup>12,13</sup> περιγράφουν διευρυσμένες κοιλίες, εγκεφαλική ατροφία του κροταφικού λοβού και των προμετωπιαίων δομών, αυξημένο δείκτη «ελικοποίησης» (gyrification) και έλλειψη αστρογλοίωσης.

Πρόσφατα, αυξανόμενος αριθμός στοιχείων<sup>14</sup> υποστηρίζει την έννοια της προοδευτικής φλοιώδους ατροφίας στη σχιζοφρένεια, υποδηλώνοντας μία νευροεκφυλιστική παράμετρο. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας/μακροφάγων είναι καθοριστικό γεγονός για την ανταπόκριση στις παθολογικές αλλοιώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ΚΝΣ. Σε δύο πρόσφατες μεταθανάτιες μελέτες<sup>15,16</sup> παρατηρήθηκαν ενεργοποιημένα κύτταρα μικρογλοίας σε υποσύνολο σχιζοφρενών ασθενών. Το 2002, οι Futamura et al<sup>17</sup> ανακοίνωσαν ανωμαλίες στη συγκέντρωση των νευροτροφικών παραγόντων BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), EGF (Epidermal Growth Factor) και της IL-1 σε νεκροτομικές μελέτες σε εγκεφάλους σχιζοφρενών. Την επόμενη χρονιά, άλλη ομάδα ερευνητών<sup>18</sup> διαπίστωσε αυξημένη έκφραση των υποδοχέων EGF (ErbB1) και μειωμένη συγκέντρωση IL-1RA στον προμετωπιαίο φλοιό εγκεφάλου ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

### Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Σε αρκετές μελέτες<sup>19,20</sup> φάνηκαν ενδείξεις για βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στη σχιζοφρέ-

νεια. Έτσι, 18–29% των υπό μελέτη ασθενών παρουσίασε αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις του διαλυτού διακυτταρίου μορίου προσκόλλησης (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) και των θετικών στο πολύ όψιμο αντίγονο (very late antigen-4, VLA-4, positive) CD4+ and CD8+ κυττάρων. Ενδογενής IgG του ΚΝΣ και αντισώματα έναντι της heat shock πρωτεΐνης 60 (hsp-60) εντοπίστηκαν στο 10–62% των σχιζοφρενών ασθενών.<sup>21</sup>

Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι η αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού θα μπορούσε να παίξει σημαντικό ρόλο στην ανοσοπαθολογία της σχιζοφρένειας. Έτσι, θα μπορούσε να διευκολυνθεί η μετάδοση μιας αρχικά εντοπισμένης διεργασίας στο ΚΝΣ προς την περιφέρεια ή η εισβολή λοιμωδών παθογόνων προκαλώντας βλάβη στο ΚΝΣ.

### Αντισώματα

Ο Menninger,<sup>22</sup> το 1928, ανέφερε την εμφάνιση ψύχωσης με χαρακτηριστές σχιζοφρένειας σε θύματα της πανδημίας γρίπης, μετά το τέλος του πρώτου παγκοσμίου πολέμου. Το 1937, ο Γερμανός νευροψυχίατρος Lehmann-Faciüs<sup>23</sup> επεσήμανε τον πιθανό ρόλο αυτοάνοσης διεργασίας στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να παρατηρηθούν τόσο στη σχιζοφρένεια όσο και στα αυτοάνοσα νοσήματα. Και τα δύο εμφανίζονται στα τέλη της εφηβείας ή στην αρχή της ενηλικίωσης και συχνά πυροδοτούνται από ψυχοκοινωνικού τύπου στρεσογόνα γεγονότα, κατάχρηση ναρκωτικών και σωματικό τραύμα. Και στις δύο περιπτώσεις διακύμανση στην πορεία, συχνά με οξεία επεισόδια της νόσου και επάκολουθα διαστήματα ύφεσης παρατηρούνται τακτικά. Επιπλέον, υπάρχει σε εξέλιξη συζήτηση<sup>24</sup> σχετικά με τη σχέση μεταξύ ιογενών λοιμώξεων (γρίπη) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δεύτερο τρίμηνο) και τη γέννηση παιδιού που αναπτύσσει αργότερα σχιζοφρένεια.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν σε υποθέσεις για διάφορες μορφές λοιμώδους/αυτοάνοσης αρχής παθογενετικούς μηχανισμούς στη σχιζοφρένεια. Σύμφωνα με μία υπόθεση, ένας ιός, πιθανόν ρετρο-

ϊός, προκαλεί άμεση δομική ή λειτουργική βλάβη του εγκεφάλου. Μια άλλη υπόθεση<sup>25</sup> προτείνει ότι η πρώιμη επαφή του εμβρυϊκού εγκεφάλου με ιό, προκαλεί δυσλειτουργική αντίδραση του ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγώντας σε αυτοάνοση παθολογία.

Αντισώματα έναντι αρκετών νευροτρόπων ιών έχουν αποτελέσει αντικείμενο έρευνας στο πέρασμα των χρόνων. Οι περισσότερες από τις μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην οικογένεια των ερπητοϊών. Οι Bartova et al<sup>26</sup> ανέφεραν την ύπαρξη αντισωμάτων κατά του ιού του απλού έρπητα (HSV) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ENY, του 16% των υπό μελέτη ασθενών με σχιζοφρένεια. Οι Pelonero et al<sup>27</sup> βρήκαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων για τον HSV στον ορό του 32% των υπό έρευνα σχιζοφρενών. Οι Pandurangi et al<sup>28</sup> ανέφεραν τη σύνδεση μεταξύ του υψηλού τίτλου αντισωμάτων HSV και αριστερής μετωπιαίας φλοιώδους ατροφίας. Αντισώματα κατά του κυτταρομεγαλοϊού, CMV, βρέθηκαν στο ENY του 11% των ασθενών.<sup>24</sup> Οι Delisi et al<sup>29</sup> διαπίστωσαν αυξημένες συγκεντρώσεις αντισωμάτων κατά του ιού Epstein-Bar, EBV, στον ορό των σχιζοφρενών. Αντισώματα ιλαράς στο ENY ήταν αυξημένα στο 35% των ασθενών.<sup>30</sup> Ωστόσο, άλλοι ερευνητές<sup>31,32</sup> δε βρήκαν αλλαγές στον τίτλο αντισωμάτων κατά των ιών HSV, CMV, EBV, ιλαράς, ερυθράς, της γρίπης και του ιού της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας είτε μεταξύ σχιζοφρενών ασθενών σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό είτε μεταξύ σχιζοφρενών σε οξεία ψυχιατρική κατάσταση σε σχέση με την περίοδο μετά τη θεραπεία.

Πιο πρόσφατες μελέτες<sup>33,34</sup> έχουν επικεντρωθεί στον ιό της νόσου Borns, BDV, έναν νευροτρόπο ιό RNA. Μεταξύ 3% και 45% των σχιζοφρενών ασθενών αναφέρθηκε ότι έχουν αντισώματα κατά του BDV στον ορό σε σύγκριση με το 0–5% της ομάδας ελέγχου.

### Αυτοαντισώματα έναντι εγκεφαλικών δομών

Αυτοαντισώματα έναντι εγκεφαλικών δομών βρέθηκαν στον ορό σχιζοφρενών ασθενών σε ποσοστό 28–95%,<sup>35</sup> ενώ οι Ehrnst et al<sup>36</sup> δεν επιβεβαίωσαν το παραπάνω εύρημα. Πιο πρόσφατες μελέτες<sup>37,38</sup> έχουν ερευνήσει ειδικές περιοχές του εγκεφάλου και

έχει αναφερθεί η ύπαρξη αντισωμάτων ορού ενάντια στις ακόλουθες περιοχές: τον ιππόκαμπο, το διαφανές διάφραγμα, την έλικα του προσαγωγίου, την αμυγδαλή και τον μετωπιαίο φλοιό.

Αρκετοί συγγραφείς ανέφεραν την ύπαρξη αντισωμάτων καρδιολιπίνης,<sup>39,40</sup> αντιπυρηνικών (ANA)<sup>41</sup> και anti-dsDNA<sup>40</sup> σε σχιζοφρενείς ασθενείς.

Αντιφατικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σχετικά με αντισώματα έναντι ιστόνης, θυρεοειδούς και θύμου αδένος, καθώς και έναντι λεμφοκυττάρων.<sup>42,43</sup> Αντισώματα ενάντια στα ακόλουθα αντιγόνα έχουν αναφερθεί μία φορά:<sup>1</sup> λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, ssDNA, ρευματοειδής παράγοντας, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, μυοσφαιρίνη, αντιτουμπουλίνη, γλιαδίνη, β-λακτοσφαιρίνη, και καζεΐνη.

Οι Ramchand et al<sup>44</sup> βρήκαν αυξημένα επίπεδα IgE σε σχιζοφρενείς ασθενείς με φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ οι Muller & Ackenheil<sup>45</sup> ανέφεραν αυξημένα επίπεδα IgG στο ΕΝΥ ασθενών με προεξάρχουσα την αρνητική συμπτωματολογία.

Η έρευνα συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος εναντίων συγκεκριμένων νευρωνικών, νευρογλοιακών και μικρογλοιακών δομών, είναι ενδιαφέρουσα και ενδεικτική των λειτουργικών αλλαγών στους εγκεφάλους των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια. Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με το γεγονός ότι οι εγκέφαλοι σχιζοφρενών συνήθως δεν παρουσιάζουν νευρογλοιακές ουλές ή μείζονα ελλείμματα αλλά μάλλον κυτταρική κυψελοειδή διαμόρφωση (cellular pruning), ελάττωση των δενδριτών και των συναπτικών επαφών.

### **Μητρικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**

Μια ποικιλία ιών όπως της γρίπης, του απλού έρπητα, της ασθένειας Bornga και της πολιομυελίτιδας, έχουν ερευνηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη σχιζοφρένειας. Ανάμεσά τους, ένα ισχυρό, αλλά όχι πάντα επαληθεύσιμο εύρημα, είναι ο αυξημένος κίνδυνος που συνδέεται με την έκθεση στη γρίπη κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>46,47</sup> Συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες βρισκόταν στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της παγκόσμιας επιδημίας γρίπης το 1957 (ασιατική γρίπη), παρουσιάζουν δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σχιζοφρένεια. Σε μια πρό-

σφατη μελέτη οι Brown et al<sup>48</sup> διαπίστωσαν αισθητή αύξηση του κινδύνου της σχιζοφρένειας στα τέκνα μητέρων με ορολογικά διαπιστωμένη προγεννητική έκθεση στη γρίπη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

### **Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα**

Σε μια από τις πρώτες ανοσοπαθολογικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τη σχιζοφρένεια, οι Bruce & Peebles,<sup>49</sup> παρατήρησαν αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση της ασθένειας. Από τότε έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, έχει αναφερθεί<sup>41</sup> αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στη σχιζοφρένεια, ενώ οι Rothermundt et al<sup>50</sup> δεν την επιβεβαίωσαν.

Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σε σχιζοφρενείς ασθενείς αναφέρεται είτε αμετάβλητος<sup>50</sup> είτε αυξημένος.<sup>51</sup> Μερικές μελέτες<sup>52,53</sup> έδειξαν αύξηση των Β-λεμφοκυττάρων, ενώ σε άλλες<sup>1,50</sup> δε διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν αναφερθεί είτε αυξημένα,<sup>54</sup> είτε αμετάβλητα,<sup>52</sup> είτε μειωμένα.<sup>55</sup> Ο προσδιορισμός των Τ-βοηθητικών κυττάρων (CD4) οδήγησε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, με αριθμούς αυξημένους,<sup>54</sup> μειωμένους<sup>56</sup> ή αμετάβλητους<sup>52</sup> σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός των Τ κατασταλτικών κυττάρων αναφέρθηκε είτε αυξημένος,<sup>56</sup> είτε μειωμένος,<sup>57</sup> είτε αμετάβλητος.<sup>52</sup> Τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) αναφέρθηκαν αυξημένα<sup>58</sup> αλλά και μειωμένα.<sup>54</sup>

Ο υπολογισμός του απόλυτου ή σχετικού αριθμού των ανοσιακών κυττάρων στο αίμα των ασθενών, προφανώς δε βοηθά να διαπιστωθεί αν υπάρχει έλλειμμα στο ανοσοποιητικό σύστημα σχετικό με την παθογένεση της σχιζοφρένειας. Αλλαγές στον αριθμό των ανοσιακών κυττάρων στο ΕΝΥ δείχνει εξελισσόμενη παθολογία του ΚΝΣ. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα στερούνται ειδικότητας (specificity) για την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

### **Κυτταροκίνες**

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από διάφορα είδη κυττάρων που ασκούν αυτοκρινή ή/και παρακρινή δράση. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει φανερό ότι ο εγκέφαλος είναι όργανο-στόχος

για τις κυτταροκίνες που μεταφέρονται διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας. Παράγονται στο ΚΝΣ από μικρογλοιακά κύτταρα, αστροκύτταρα, νευρώνες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Το γεγονός ότι η έκφραση κυτταροκινών είναι είτε εγγενής (constitutive) είτε επαγόμενη (inducible) στον εγκέφαλο<sup>59</sup> συμβάλλει στην πολυπλοκότητα των λειτουργιών του εγκεφάλου. Αυτές ρυθμίζονται με τη μεσολάβηση των κυτταροκινών που με τη σειρά τους συμμετέχουν στην παθογένεση ψυχιατρικών διαταραχών, από τις οποίες η σχιζοφρένεια, η μείζονα κατάθλιψη, η διαταραχή πανικού, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και ο αυτισμός έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς έρευνας.<sup>60</sup> Από την άλλη πλευρά, η εγγενής έκφραση των κυτταροκινών στο ΚΝΣ καταδεικνύει το ρόλο αυτών των διακυττάρων αγγελιοφόρων (intercellular messengers) σε φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη του εγκεφάλου,<sup>61</sup> η νευροδιαβίβαση,<sup>62</sup> η γνωστική λειτουργία,<sup>63</sup> η ρύθμιση του stress,<sup>64</sup> η ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ,<sup>65</sup> ο ύπνος<sup>66</sup> και ο έλεγχος της όρεξης.<sup>67</sup>

Οι υποδοχείς των κυτταροκινών εκφράζονται σε διαφορετικά κύτταρα στόχους. Ο υποδοχέας της IL-2 υπάρχει σε διαλυτή μορφή και κρέμεται από την επιφάνεια της μεμβράνης ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων και μπορεί να αναστείλει τη βιολογική δράση της IL-2 με το να εμποδίζει τη σύνδεσή της στους μεμβρανικούς υποδοχείς. Έτσι η διαλυτή μορφή του υποδοχέα IL-2, sIL-2R, αποτελεί δείκτη ανοσιακής ενεργοποίησης. Αντίθετα υπάρχουν φυσικοί ανταγωνιστές υποδοχέων των κυτταροκινών, όπως ο ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1, IL-1RA, που συναγωνίζεται για τη σύνδεση με τους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-1. Ο IL-1RA παράγεται σε απάντηση φλεγμονωδών ερεθισμάτων, περιλαμβανομένων και των IL-1β and IL-6.

Οι μεταβολές των κυτταροκινών στη σχιζοφρένεια έχουν ερευνηθεί εντατικά. Μερικές ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις περιγράφονται παρακάτω.

Οι Zhang et al<sup>68</sup> βρήκαν σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL-2 στον ορό και της θετικής υποκλίμακας της ψυχομετρικής κλίμακας PANSS, ενώ οι Kim et al<sup>69</sup> βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της IL-2 και των επιπέδων του ομοβανιλλικού οξέος στο πλάσμα.

Ακόμα, φαίνεται να υπάρχει απόκλιση μεταξύ των επιπέδων της IL-2 στο αίμα και της *ex vivo* παραγωγής.

Για να εξηγηθεί το φαινόμενο αυτό, έχει προταθεί<sup>50</sup> ότι η μειωμένη *ex vivo* παραγωγή IL-2 μπορεί να είναι συνέπεια της υπερπαραγωγής αυτής της κυτταροκίνης *in vivo*.

Επιπλέον, οι Maes et al<sup>70</sup> περιέγραψαν θετική συσχέτιση μεταξύ της διαλυτής μορφής του υποδοχέα της IL-2, sIL-2R, στο πλάσμα και του υποδοχέα τρανσφερίνης, TfR, ενός άλλου δείκτη ανοσιακής ενεργοποίησης. Με βάση τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, μέχρι πρόσφατα, υπήρχε η πεποίθηση ότι το Th-1 σκέλος του ανοσιακού συστήματος υπολειπουργούσε στη σχιζοφρένεια.

Επιπλέον, η μόνη μελέτη<sup>71</sup> που διερεύνησε τα επίπεδα του sIL-2R, αναφέρει μειωμένες τιμές στο ΕΝΥ, αλλά και αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό των σχιζοφρενών ασθενών, προτείνοντας την ύπαρξη συστηματικής (systemic) ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος στη σχιζοφρένεια.

Όσο για την προβλεπόμενη αύξηση της IL-6 στο αίμα, τα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα έχουν μικρότερες αποκλίσεις. Υψηλά επίπεδα IL-6 συσχετίστηκαν με τη διάρκεια της νόσου και την ανθεκτικότητα στη θεραπεία.<sup>72</sup> Τα επίπεδα της sIL-6 R στο ΕΝΥ έδειξαν σημαντικά θετική συσχέτιση με την παρανοειδή-ψευδαισθητική συμπτωματολογία της νόσου.<sup>73</sup>

Όσον αφορά στις άλλες κυτταροκίνες, υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις στα αποτελέσματα μετρήσεών τους από πολλούς ερευνητές.<sup>74</sup> Η μέχρι πρότινος επικρατούσα υπόθεση ήταν ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να σχετίζεται με διαταραγμένη ισορροπία των Th1/Th2 κυτταροκινών και με στροφή προς το Th2 σύστημα. Η πιο εκτεταμένη και πρόσφατη μετα-ανάλυση για να εξακριβωθεί εάν η υπόθεση της διαταραχής στην ισορροπία των κυτταροκινών και της επικράτησης του Th2 ανοσιακού σκέλους στη σχιζοφρένεια στοιχειοθετούνται, πραγματοποιήθηκε από τους Potvin et al,<sup>74</sup> το 2008. Τα αποτελέσματα προτείνουν αύξηση των *in vivo* περιφερειακών επιπέδων των IL-1RA, sIL-2R και IL-6, καθώς και τη μείωση της *in vitro* έκκρισης IL-2. Η απουσία σημαντικών μεταβολών των IFN-γ και IL-4 δεν υποστηρίζει την υπόθεση για στροφή προς το Th2 σύστημα στη σχιζοφρένεια, τουλάχιστον στο περιφερικό αίμα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι IL-1RA και IL-6 παράγονται κυρίως από τα κύτταρα του φυσικού (innate) ανοσιακού συστήματος, προτείνοντας έτσι την ύπαρξη πρωτογε-

ών μεταβολών αυτού του σκέλους του ανοσιακού συστήματος στους σχιζοφρενείς ασθενείς. Τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην περιφέρεια επιπλέον του ότι καθρεπτίζουν ένα αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό στη σχιζοφρένεια ανοσιακής αρχής, θα μπορούσαν εναλλακτικά να προκαλούνται και από το stress μέσω της διαταραγμένης λειτουργίας του αρνητικού μηχανισμού ανάδρασης των γλυκοκορτικοειδών (defective glucocorticoid-mediated feedback inhibition) ή/και της υπερβολικής ανοσιακής απόκρισης μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>75</sup> Παρομοίως οι μεταβολές των επιπέδων των κυτταροκινών στη σχιζοφρένεια μπορεί να είναι δευτερογενείς στην αύξηση του σωματικού βάρους. Είναι γνωστό ότι τα λιποκύτταρα συνιστούν σημαντική πηγή παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-6.

Αυτή η πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>74</sup> έδειξε ακόμη ότι οι μεταβολές των κυτταροκινών στη σχιζοφρένεια δεν εξαρτώνται από τη φάση και την ένταση του νοσήματος (state dependent). Από την άλλη πλευρά, η αντιψυχωσική αγωγή μπορεί να μεταβάλλει το προφίλ των κυτταροκινών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Αυτό φάνηκε στην περίπτωση της IL-2 και sIL-2R, των οποίων τα επίπεδα συσχετίστηκαν με την αντιψυχωσική θεραπεία. Ωστόσο, οι μεταβολές των IL-6 και IL-1RA φαίνεται να σχετίζονται με την ύπαρξη της διαταραχής *per se* παρά με τη θεραπεία.

### **Ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιψυχωσικών φαρμάκων**

Η χλωροπρομαζίνη ήταν το πρώτο αντιψυχωσικό φάρμακο γνωστό για την ανοσοκατασταλτική δράση του. Έχει φανεί ότι ασκεί προστατευτική δράση στην ενδοτοξική καταπληξία (endotoxic shock)<sup>76</sup> και ότι αναστέλλει την κυτταροτοξικότητα που σχετίζεται με τα ανθρώπινα NK κύτταρα. Αρκετές μελέτες<sup>77,78</sup> έχουν συγκρίνει ακόμη την ανοσοκατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης με εκείνη της δεξαμεθαζόνης. Ειδικότερα, ενώ η δεξαμεθαζόνη μείωσε τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό, όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6, η χλωροπρομαζίνη παρατηρήθηκε ότι επιπρόσθετα ενίσχυσε την αντιφλεγμονώδη ικανότητα του ορού, απελευθερώνοντας κυτταροκίνες Th-2 τύπου όπως η IL-10. Η IL-10 αναστέλλει την ενεργοποίηση των Th-1 λεμφοκυττάρων

ρυθμίζοντας σε χαμηλότερα επίπεδα την προφλεγμονώδη απόκριση.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση έγινε από τους Moos et al<sup>79</sup> που ανέφεραν σημαντική βελτίωση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από αγωγή με αλοπεριδόλη και υποτροπή των συμπτωμάτων μετά την απόσυρση του αντιψυχωσικού. Απέδωσαν αυτή τη δράση στην αναστολή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 και TNF-α που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Και πάλι η στροφή προς την παραγωγή κυτταροκινών τύπου Th2 και η καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών τύπου Th1 φαίνεται να ρυθμίζει την ευεργετική δράση της αλοπεριδόλης.

Ένας άλλος μηχανισμός που φαίνεται να συμμετέχει στην ανοσοκατασταλτική δράση των αντιψυχωσικών περιλαμβάνει την ενίσχυση της παραγωγής της IL-1RA. Τόσο η αλοπεριδόλη όσο και η κλοζαπίνη αναφέρεται ότι αυξάνουν την παραγωγή της IL-1RA *ex vivo*.<sup>80</sup> Επιπλέον, οι Maes et al<sup>81</sup> παρατήρησαν ότι τα επίπεδα πλάσματος της IL-6 και η sIL-6R είναι σημαντικά χαμηλότερα μετά την αγωγή με αντιψυχωσικά. Ωστόσο, με την κλοζαπίνη παρατηρήθηκε αύξηση της *in vitro* παραγωγής της IL-6.<sup>82</sup> Ακόμη περισσότερο, η κλοζαπίνη προκάλεσε αύξηση στα κυκλοφορούντα στο αίμα επίπεδα του TNF-α, γεγονός που υποδηλώνει ότι έχει περισσότερο ανοσορρυθμιστική παρά ανοσοκατασταλτική δράση.<sup>83</sup>

Συμπερασματικά, η μέχρι τώρα έρευνα καταδεικνύει ισχυρές ενδείξεις για την ανοσιακής αρχής παθογενετική βάση στη σχιζοφρένεια. Τα αποτελέσματα είναι συχνά διστάμενα και αυτό οφείλεται, επιπλέον της πολυπλοκότητας των μηχανισμών, και σε μεθοδολογικά προβλήματα (εργαστηριακές μετρήσεις-ετερογένεια κλινικής εικόνας ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες). Επιπλέον, καινούργια ευρήματα στο δίκτυο του κυτταρικού ανοσιακού συστήματος (νέα σειρά Th κυττάρων παραγόντων IL-17) έχουν προκύψει στο επιστημονικό στερέωμα, των οποίων όμως ο ρόλος δεν έχει διερευνηθεί σε ψυχιατρικά νοσήματα. Για τους παραπάνω λόγους είναι επιτακτική η ανάγκη για μια ολιστική προσέγγιση στην αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσιακών, νευροδιαβιβαστικών και ενδοκρινικών συστημάτων, καθώς επίσης και ο συσχετισμός τους με την κλινική φαινομενολογία.

# Psycho-immunological mechanisms in schizophrenia

E.P. Karanikas

Department of Psychiatry, 424 Army General Hospital, Section of Education, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2011, 22:43–52

Immune alterations in schizophrenia have been described for decades. Both the unspecific and specific arms of the immune system seem to be involved. Several lines of evidence support that an infectious and/or autoimmune process might play a role in the etiopathogenesis of a group of psychotic disorders. Signs of inflammation and microglia activation in postmortem brains, in the CSF, the dysfunctional Blood Brain Barrier, the increased retroviral activity, the proof of antibodies against brain structures, the signs of T cell activation and the imbalance of cytokine levels in serum, in CSF in *in vivo*, *in vitro* and *ex vivo* conditions, are all strong indicators of the immunological basis of the aetiopathology in schizophrenia. There is a large body of literature aiming at the evaluation of cytokines secreted by different type of cells, not necessarily the immune ones, with the disease being in different states in terms of type of psychosis, course throughout time, type of medication. An inconsistency of the results is common but the majority of the immune alterations favors the hypothesis of activation of the immune system. Furthermore, the immune response of T helper cells in schizophrenia in the literature is characterized by the imbalance between type 1 and type 2, pro-inflammatory and anti-inflammatory respectively, depending on the estimated type of cytokines. The most implicated ones are the IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-RA, IL-6, sIL-6R, IFN, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  and the only quantitative review refutes the current hypothesis of a Th2 slant. On the other hand, it seems that the treatment with antipsychotic drugs affects the cytokine network probably through a shift towards an immune response of Th2-type.

**Key words:** Schizophrenia, immune system, immune reaction, lymphocytes, cytokines.

## Βιβλιογραφία

1. Rothermundt M, Arolt V, Bayer T. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2001, 15:319–339
2. Muller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz M. The immune system and schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2000, 917:456–467
3. Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nature Rev Immunol* 2006, 6:329–333
4. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988, 1:179–186
5. Onley JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995, 13: 335–345
6. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6:312–324
7. Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43:136–144
8. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990, 16: 425–432
9. Liberman RP, Corrigan PW. Is schizophrenia a neurological disorder? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992, 4:119–124



10. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:660-669
11. Horning M, Weissenbock H, Horscroft N, Lipkin WI. An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:12102-12107
12. Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients- A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 2000, 157:34-39
13. Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi c, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A postmortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999, 25:48-53
14. Knoll JLT, Garver DL, Ramberg JE, Kingsbury SJ, Croissant D, McDermott B. Heterogeneity of the psychoses: Is there a neurodegenerative psychosis? *Schizophr Bull* 1999, 24:365-379
15. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999, 271:126-128
16. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, 59:137-150
17. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2002, 7:673-682
18. Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R et al. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res* 2003, 46:299-307
19. Muller N, Riedel M, Hadjamu M, Schwarz M, Ackenheil M, Gruber R. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T-helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, 156:634-636
20. Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Muller N, Ackenheil M. Autoantibodies against 60-kDa heat shock protein in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, 248:282-288
21. Leykin I, Spivak B, Weizman A, Cohen IR, Shinitzky M. Elevated cellular immune response to human heat-shock protein -60 in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, 249:238-246
22. Menninger KA. The schizophrenia syndrome as a product of acute infectious disease. *Arch Neurol Psychiatry* 1928, 20: 464-481
23. Lehman-Facijs. Uber die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klin Wochenschr* 1937, 16:1646-1648
24. Torrey EF, Yolken R, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science* 1982, 216:892-894
25. Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: A review and reappraisal. *Schizophr Bull* 1993, 19:355-370
26. Bartova L, Rajcani J, Pogady J. Herpes simplex antibodies in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Acta virol* 1987, 31:443-446
27. Pelonero AL, Pandurangi AK, Calabrese VP. Autoantibodies to brain lipids in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990, 147: 661-662
28. Pandurangi AK, Pelonero AL, Nadel L, Calabrese VP. Brain structure changes in schizophrenics with high serum titers of antibodies to herpes virus. *Schizophr Res* 1994, 11:245-250
29. DeLisi LE, Smith SB, Hamovit JR, Maxwell ME, Goldin LR, Dingman CW et al. Herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titers in sera from schizophrenic patients. *Psychol Med* 1986, 16:757-763
30. Torrey EF, Peterson MR, Brannon WL, Carpenter WT, Post RM, Van Kammen DP. Immunoglobulins and viral antibodies in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1978, 132:342-348
31. Schindler L, Leroux M, Beck J, Moises HW, Kirchner H. Studies of cellular immunity, serum interferon titers, and natural killer cell activity in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1986, 73:651-657
32. Fux M, Sarov I, Ginot Y, Sarov B. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in the serum of schizophrenic patients versus other psychoses and normal controls. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992, 29:33-35
33. Chen C, Chiu Y, Wie FC, Koong FG, Liu HC, Shaw CK et al. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol Psychiatry* 1999, 4:33-38
34. Yamaguchi K, Sawada T, Naraki T, Igata Yi, Shiraki H, Horii Y et al. Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Diag Lab Immunol* 1999, 6:696-700
35. De Lisi LE, Weber RJ, Pert CB. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? *Rev Prospect Biol Psychiatry* 1985, 20:110-115
36. Ehrnst A, Wiesel FA, Bjerkenstedt L, Tribucait B, Jonsson J. Failure to detect immunologic stigmata in schizophrenia. *Neuropsychology* 1982, 8:169-171
37. Yang ZW, Chegappa NR, Shurin G, Brar JS, Rabin BS, Gubbi AV et al. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1994, 24:449-455
38. Hennenberg AE, Horter S, Ruffert S. Increased prevalence of antibrain antibodies in the sera from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994, 14:15-22
39. Metzger WS, Canoso RT, Newton JE. Anticardiolipin antibodies in a sample of chronic schizophrenics receiving neuroleptic therapy. *South Med J* 1994, 8:190-192
40. Kolyaskina GG, Burbaeva OA, Tsutsulovskaya MY. Circulating immune complexes and autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999, 36:106
41. Zorilla EP, Cannon TD, Gur RE, Kessler J. Leucocytes and organ-non specific autoantibodies in schizophrenics and their siblings: Markers of vulnerability or disease? *Biol Psychiatry* 1996, 40:825-833
42. Schott K, Uhl A, Batra A, Bartels M, Eusterschulte B, Buchkremer G. Antinuclear antibodies in schizophrenia and major depressive disorder-A lasting puzzle. *Eur Psychiatry* 1996, 11:263-267
43. Kagami M, Koike T, Maruyama N, Takabayasi K, Tomioka H, Yoshida S et al. Cytotoxic anti-lymphocyte antibody in schizophrenics. *J Neurol* 1987, 234:359-360
44. Ramchand R, Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP. Increased serum IgE in schizophrenic patients who responded poorly to neuroleptic treatment. *Life Sci* 1994, 54:1579-1584
45. Muller N, Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: Relationship to negative symptomatology. *Schizophren Res* 1995, 14:223-228
46. Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 1999, 46:119-124
47. Munk-Jorgensen P, Ewald H. Epidemiology in neurobiological research: exemplified by the influenza-schizophrenia theory. *Br J Psychiatry* 2001, 40(Suppl):30-32
48. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61:774-780

49. Bruce LC, Peebles AMS. Clinical and experimental observations on catatonia. *J Ment Sci* 1903, 49:614–628
50. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998, 37:186–193
51. Masserini C, Vita A, Basile R, Morseli R, Boato P, Peruzzi P et al. Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. *Schizophr Res* 1990, 3:269–275
52. Printz DJ, Strauss DH, Goetz R, Sadiq S, Malaspina D, Krolewski J et al. Elevation of CD5+ B lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, 46:110–118
53. Rogozhnikova OA. Dynamic changes in the indices of the B immunity system in patients with newly diagnosed schizophrenia during treatment. *Zh Nevropatol Psikiatr* 1993, 93:65–68
54. Sperner-Unterweger B, Whitworth A, Kemmler G, Hilbe W, Thaler J, Weiss G et al. T-cells subsets in schizophrenia: A comparison between drug naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999, 38:61–70
55. Coffey CE, Sullivan JL, Rice JR. T Lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1983, 18:113–119
56. Cazzullo CL, Saresella M, Roda K, Calvo MG, Bertrando P, Doria S et al. Increased levels of CD8+45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998, 31:49–55
57. Achiron A, Noy S, Pras E, Lereya J, Hermesh H, Laor N. T-cell subsets in acute psychotic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994, 35:27–31
58. Sasaki T, Nanko S, Fukuda R, Kawate T, Kunugi H, Kazamatsuri H. changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994, 35:173–178
59. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001, 54:329–338
60. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000, 157:683–694
61. Taga T, Fukuda S. Role of IL-6 in the neural stem cell differentiation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005, 28:249–256
62. Petitto JM, McCarthy DB, Rinker CM, Huang Z, Getty T. Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by spices-specific interleukin-2. *J Neuroimmunol* 1997, 73:183–190
63. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition—the case for a head to toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50:2041–2056
64. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998, 62:583–606
65. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immunol* 1995, 9:253–275
66. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev* 2005, 9:355–364
67. Horri T, Nakashima T, Take S, Kaizuka Y, Mori T, Katafuchi T. Immune cytokines and regulation of body temperature, food intake and cellular immunity. *Brain Res Bull* 1991, 27:309–313
68. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002, 57:247–258
69. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000, 44:165–175
70. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E. Plasma soluble interleukin-2 and transferring receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995, 244:325–329
71. Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995, 6:61–69
72. Ganguli RZ, Yang G, Shurin R, Chengappa JS, Brar AV et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994, 51:1–10
73. Muller N, Dobmeier P, Empel M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997, 12:294–299
74. Potvin S, Stip E, Serehry A, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008, 63:801–808
75. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Petov D. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:1920–1925
76. Ohtsuka H, Higuchi T, Matsuzawa H, Sato H, Takahashi K, Takahashi J et al. Inhibitory effect on LPS-induced tumor necrosis factor in calves treated with chlorpromazine or pentoxifylline. *J Vet Med Sci* 1997, 59:1075–1077
77. Mengozzi M, Fantuzzi G, Faggionni R, Marchant A, Goldman M, Orencole S et al. Chlorpromazine specifically inhibits peripheral and brain TNF production and up regulates IL-10 production in mice. *Immunology* 1994, 82:207–210
78. Tarazona R, Gonzalez-Garcia A, Zamzami N, Marchetti P, Frenchin N, Gonzalo GA et al. Chlorpromazine amplifies macrophage-dependent IL-10 production *in vivo*. *J Immunol* 1995, 154:861–870
79. Moots RJ, Al-Saffar Z, Huthcinson D, Golding SP, Young SP, Bacon PA et al. Old drug, new tricks: haloperidol inhibits secretion of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 1999, 58:585–587
80. Song C, Lin A, Kenis G, Bosmans E, Maes M. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res* 2000, 42:157–164
81. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatry Res* 1995, 29:141–152
82. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. *In vivo* immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997, 26:221–225
83. Pollmacher T, Fenzel T, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16:403–409

Αλληλογραφία: Ε.Π. Καρανίκας, Ψυχιατρική Κλινική, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Αγίας Σοφίας 24, 546 22 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-224 490, 6977-313 243 e-mail: epkarani@yahoo.com