

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА:

**Значај цитокинског профила пацијената
у етиопатогенези психотичних поремећаја**

КАНДИДАТ: др Милица Боровчанин

МЕНТОР: Проф. др Славица Ђукић Дејановић

У Крагујевцу, 2012. године

*Неизмерна захвалност мојим патуљцима, Краљици, Гуруу
и свим добрим људима из Земље чуда...*

САДРЖАЈ

Увод.....	5
• Схизофренија као клинички ентитет.....	5
• Дијагностички критеријуми схизофреније.....	7
• Етиопатогенеза схизофреније.....	12
• Типови имунског одговора и имунски систем у схизофренији.....	14
• Могуће улоге цитокина у етиопатогенези схизофреније.....	18
• Могући утицај антипсихотика и анти- инфламаторне терапије на цитокински профил психотичних особа.....	27
Циљеви истраживања.....	32
Материјал и методе.....	33
• Својства испитиваног узорка.....	33
• Истраживачки поступак.....	35
• Статистички приказ и обрада података.....	39
Резултати истраживања.....	40
• Демографске карактеристике испитаника и клинички параметри.....	40
• Серумски нивои цитокина пре примене антипсихотика и њихова корелација са психопатологијом.....	43
• Серумски нивои цитокина после примене антипсихотика и њихова корелација са психопатологијом.....	52

Дискусија.....	63
• Цитокински профили психотичних пацијената пре примене антипсихотика.....	64
• Цитокински профили психотичних пацијената после примене антипсихотика.....	69
• Цитокини- маркери стања или обележја болести.....	73
Закључци.....	77
Литература.....	79

УВОД

Схизофренија као клинички ентитет

У пренаучној ери су ментални поремећаји схватани као последице демонских утицаја, све до Хипократа, који о њима говори као о болестима мозга. Почетком XIX века научна психијатрија добија све више присталица, када Филип Пинел указује на значај херeditарних, али и других фактора у генези менталних поремећаја (Stojiljković S, 1972). Емил Крепелин 1869. године први класификује већину менталних поремећаја у две групе: у првој су ментални поремећаји који се претежно јављају у доба младости, хроничног су тока и воде прогресивно до деменције (*dementio praecox*), а друга група психоза не води личност у деменцију (*psychosis maniaco- depressiva*) (Fischer BA & Carpenter WT Jr, 2009). Блојлер уводи 1911. године назив схизофренија (*schizein*- расцеп, *phrenos*-душа), наглашавајући тако важност дисоцијације различитих психичких функција, која се запажа код пацијента са схизофренијом (Marić J, 2005). Крепелин верује у јединствени "морбогени процес" у основи овог поремећаја, док Блојлер сматра да је схизофренија у ствари група болести са сличном клиничком сликом (Keller WR et al., 2011).

Средином XX века, нуклеарни модел схизофреније истиче значај "патогномоничних" симптома, инкорпорирајући Лагфелтову дефиницију праве схизофреније са лошом прогнозом и Шнајдерове симптоме првог реда (Carpenter WT Jr, 2011; Keller WR et al., 2011). Психопатологија нарушених его граница и дисторзија реалности означене су као нуклеарна својства, уместо до тада истицане хипобулије и дисоцијативне патологије.

Различно сагледавање синдрома шизофреније и неусаглашеност критеријума за постављање дијагнозе доводе до неразумевања међу клиничарима и истраживачима при процени овог поремећаја (Lewis S et al., 2009). Проблем добија делимично разрешење након дефинисања поузданих дијагностичких критеријума (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association, 2000). Међутим, питање поставке ентитета шизофреније у савременим условима усмерава се и даље у два правца (Möller HJ, 2009; Carpenter WT Jr, 2011):

- a) идентификација хомогенијих ентитета поремећаја у оквиру синдрома шизофреније (категоријални приступ)
- b) разградња синдрома схизифреније у патолошке домене (димензионални приступ)

Дијагностички критеријуми, чије су нове верзије управо у изради, Дијагностичи и статистички приручник, 5. ревизија (American Psychiatric Association, 2012) и Међународна класификација болести, 11 ревизија (World Health Organization, 2012) узео у обзир и знања усвојена претходних 20 година, посебно на пољу неуробиологије менталних поремећаја (Möller HJ, 2009).

Након вишедеценијског изучавања комплексног ентитета шизофреније, Карпентер је покушао да одговори на питање које својство дефинише особе са шизофренијом. По његовом мишљењу то нису ни нарушено когнитивно функционисање нити нарушен тест реалности, јер су то својства и бројних других менталних поремећаја. Његов одговор је да је то невероватно добра способност толеранције допаминских антагониста (Carpenter WT,

2011). Оваква тврдња истиче потребу за разумевањем комплексних неуралних мрежа, које су супстрат етиологије и патофизиологије шизофреније.

Дијагностички критеријуми шизофреније

Међународна класификација болести, 10. ревизија (МКБ- 10)

Светска здравствена организација, 1992. године у Класификацији менталних поремећаја и поремећаја понашања даје јасне описе и дијагностичка упутства за поједине клиничке ентитете (World Health Organization, 1992). Иако није могућа идентификација патогномоничних симптома шизофреније, обележене у овој класификацији са F20, из практичних разлога су симптоми подељени у групе, које су од значаја за дијагнозу:

- a) ехо мисли, убацивање или одузимање мисли и емитовање мисли;
- b) сумануте идеје о управљању, утицају или пасивности, које се јасно односе на тело или покрете удова, или пак на специфичне мисли, поступке или осећаје; и сумануто опажање;
- c) халуцинаторни гласови који коментаришу пацијентово понашање, или међусобно расправљају о њему, или пак друге врсте халуцинаторних гласова који потичу из неког дела тела;
- d) постојање сумануте идеје друге врсте, културално непримерене и сасвим немогуће, као на пример о верском или политичком идентитету, о надљудској моћи и способностима (нпр. способност управљања метеоролошким појавама или комуницирања са ванземаљским бићима);

- e) постојане халуцинације било ког модалитета, када су праћене пролазним или полууобличеним суманутим идејама, без јасног афективног садржаја, прецењеним идејама, или пак када се упорно јављају свакодневно, седмицама или месецима;
- f) прекиди мисли или убацивања у ток мисли, што као последицу има неповезан или ирелевантан говор, или неологизме;
- g) кататонно понашање као на пример узбуђење, "воштана" савитљивост, негативизам, мутизам и ступор;
- h) "негативни" симптоми као што су изразита апатија, оскудни говор, тупост или несклад емоција, што обично узрокује социјално повлачење и пад социјалне ефикасности. Мора бити јасно да ово нису последице депресије или неуролептичне терапије.
- i) доследна промена укупног квалитета неких аспеката личног понашања, који се испољава као значајан губитак интереса, бесциљност, лењост, заокупљеност собом и повлачење од друштва.

За постављање дијагнозе шизофреније је потребан један врло јасан симптом (или два ако су мање јасни) из горе наведених група од а) до d), или да симптоми из бар двеју група означених под е) до i) буду јасно изражени у периоду од месец дана или дуже.

Ова класификација разликује и форме шизофреније: параноидну шизофренију (F20.0), хебефрену шизофренију (F20.1), кататону шизофренију (F20.2), недиференцирану шизофренију (F20.3), постшизофрену депресију (F20.4), резидуалну шизофренију (F20.5), једноставну шизофренију (F20.6), другу шизофренију (F20.8) и неспецификовану шизофренију (F20. 9).

Стања која одговарају захтевима у погледу симптома, а која трају краће од месец дана (лечена или не) дијагностикују се као акутни схизофрениформни психотични поремећај, а шифра је F23. Редослед приоритета који се користи у дијагностици овог поремећаја је следећи:

- а) акутни почетак (у року од две седмице) као опредељујуће обележје целе групе
- б) испољавање типичних синдрома
- с) манифестација акутног придруженог стреса

МКБ-10 разликује и следеће форме акутног психотичног поремећаја: акутни полиморфни психотични поремећај без симптома схизофреније (F23.0), акутни полиморфни психотични поремећај са симптомима схизофреније (F23.1), акутни психотични поремећај сличан схизофренији (F23.2), други акутни претежно психотични поремећај са суманутошћу (F23.3), други акутни и пролазни психотични поремећај (F23.8), акутни и пролазни психотични поремећај, неспецификован (F23.9).

Дијагностички и статистички приручник, 4. ревизија (Diagnostic and Statistical Manual, 4th Edition- DSM- 4)

У Сједињеним америчким државама се користи приручник Америчке психијатријске асоцијације (American Psychiatric Association, 2000). Дијагностички критеријуми овог приручника укључују одреднице тока и прогнозе поремећаја, који клиничарима дају више опција и предлажу корисна клиничка решења. Халуцинације или сумануте идеје нису неопходне за дијагнозу схизофреније: поремећај од кога болује пацијент је дијагностикован као схизофренија када пацијент испољи два симптома од пет, у листи симптома Критеријума А.

Критеријуми А. Карактеристични симптоми су два (или више) симптома од набројаних, опсервирани у значајном временском интервалу током једномесечног периода (или мање, уколико је лечење успешно):

1. сумануте идеје
2. халуцинације
3. дезорганизован говор
4. очигледно дезорганизовано или кататоно понашање
5. негативни симптоми, тј. аплатираност афекта, алогија или хипобулија

Критеријуми Б. Захтевају да нарушено функционисање буде опсервирано током акутне фазе болести, а није неопходно да буде до нивоа детериорације.

Критеријуми Ц. Симптоми морају перзистирати најмање 6 месеци.

Критеријуми Д, Е, Ф. Искључење могућег схизоафективног и депресивног поремећаја, злоупотребе супстанци и општих соматских стања, као и везе са первазивним развојним поремећајима.

DSM- 4 класификација разликује параноидни, дезорганизовани, кататони, недиференцирани и резидуални тип схизофреније.

Дијагноза краткотрајног психотичног поремећаја је прикладна када симптоми трају најмање један дан, али мање од месец дана и када пацијент није достигао преморбидни ниво функционисања, уз преципитирајући трауматични догађај.

Етиопатогенеза шизофреније

Познати су многи етолошки чиниоци шизофреног поремећаја, иако се још увек не знају етиопатогенетски механизми разбољевања. На данашњем нивоу знања можемо рећи да је шизофренија највероватније мултифакторски узрокована, тј. да у њеном настанку и испољавању учествују чиниоци и биолошке и психолошке и социјалне природе (Ђукић Дејановић С и сар., 2011). Индивидуална и специфична интеракција ових чинилаца није карактеристична само за процес настанка шизофреније, већ и за природу клиничке слике и прогнозу шизофреније. Феноменолошка непоновљивост сваког пацијента са шизофренијом одређује управо комплекс утицаја, њихово прекривање, њихову већу или мању израженост у појединим фазама менталног поремећаја, у појединим животним и биолошким периодима пацијента (Кесмановић D et al., 1983).

Разматрани су утицаји бројних фактора у етиологији шизофреније (Sadock BJ & Sadock VA, 2007). Иако неки психосоцијалне и психоаналитичке теорије шизофреније оспоравају, оне могу бити од помоћи клиничару да разуме утицај самог поремећаја на психички живот пацијента. Генетски утицај постоји у неким, а можда и у свим формама шизофреније (Lencz T et al., 2007; O'Donovan MC et al., 2008; Sullivan PF et al., 2008; International Schizophrenia Consortium, 2009; Shi J et al., 2009; Stefansson H et al., 2009; Jia P et al., 2010). Разматрани су биохемијски фактори, са најпроминентнијом теоријом о хипердопаминергичкој активности, али и о серотонинском ексцесу, као и о утицају норадреналина, гама-аминобутерне киселине (Gamma- Aminobutyric Acid- GABA), неуропептида, глутамата, ацетилхолина и никотина (Davis KL et al., 1991; Meador-Woodruff JH & Healy DJ, 2000; Hyde TM & Crook JM, 2001; Freedman, 2003, Coyle JT et al., 2003). Неуропатолошка одступања код пацијента са шизофренијом су увећање можданих комора и

редукција кортикалног волумена, асиметрија можданих регија, смањење лимбичке регије, анатомске абнормалности префронталног кортекса, смањење волумена таламуса, измене у базалним ганглијама и церебелуму (Baumann B & Bogerts B, 1999; Selemon LD et al., 2001; Harrison PJ et al., 2003; Harrison PJ, 2004; Velakoulis D et al., 2006; Hulshoff Pol HE & Kahn RS, 2008). Схизофренија се објашњава и као поремећај неуралних кругова, можданог метаболизма и електрофизиологије мозга (Weinberger DR et al., 1992; Benes FM, 2000; Tost H et al., 2005). Неки налази говоре и о неуроендокринолошким разликама између група пацијената са шизофренијом у односу на контролне субјекте (Zhang XY et al., 2005). У широком спектру могућих фактора, посебно место има истраживање имунског система у настанку и развоју шизофреније (Yolken RH & Torrey EF, 1995; Müller N et al., 2000, Cazzullo CL et al., 2003).

Типови имунског одговора и имунски систем у шизофренији

Еволуција имунског система је омогућила високодиференцирану имунску одбрану организма, у оквиру два функционално различита имунска система, урођеног и стеченог (Abbas AK et al., 2007; Abbas AK & Lichtman AH, 2008; Müller N & Schwarz MJ, 2010).

Функција урођене имуности је посредовање у обезбеђивању ране заштите од инфекција. Одбрану у урођеној имуности обезбеђују епителне баријере, специјализоване ћелије и природни антибиотици епитела, спречавајући улазак микроорганизама. Ако микроорганизми ипак продру у ткива и циркулацију, на њих делују фагоцити, специјализовани лимфоцити названи "ћелије природне убице" (енгл. Natural Killer- NK) и протеини плазме, као што су протеини система комплемената.

Кроз еволуцију многи микроорганизми су стекли својство одупирања урођеној имуности. Против тих инфективних агенаса потребна је и одбрана која се постиже кроз специфичну стечену имуност. Стечена имуност се развија спорије и обезбеђује каснију, али и ефикаснију одбрану од инфекција. Стечена имуност се састоји од лимфоцита и њихових продуката, као што су антитела. Постоје два типа стечене имуности: хуморална, која обезбеђује одбрану од екстрацелуларних микроорганизама и целуларна, која обезбеђује одбрану од интрацелуларних микроорганизама. Хуморални имунски одговор се остварује кроз антитела, које стварају ћелије назване В- лимфоцити, а целуларна имуност је посредована ћелијама које се називају Т- лимфоцити.

Сви лимфоцити потичу од матичне ћелије костне сржи. В- лимфоцити сазревају у косној сржи, а Т- лимфоцити у тимусу. Лимфоцити су једине ћелије са специфичним рецепторима за антигене. Ове ћелије се разликују по површинским протеинима, означеним

са CD (енгл. Cluster of Differentiation- CD) и бројчаним ознакама, како би се описао одговарајући тип ћелије или фаза ћелијске диференцијације, које препознаје група антитела.

В- лимфоцити су дефинисани продукцијом имуноглобулинских изотипова IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. Међу Т- лимфоцитима, CD8⁺ Т- лимфоцити се називају цитотоксични Т- лимфоцити, зато што убијају ћелије у којима се налазе интрацелуларни микроорганизми. CD4⁺ Т- ћелије се зову помоћничке Т- ћелије (Т helper- Th), зато што помажу В- лимфоцитима да продукују антитела и фагоцитима да униште ингестиране микроорганизме.

Th лимфоцити усмеравају функцију других имунских ћелија секрецијом цитокина. У односу на цитокине које секретирају, активирани Th ћелије се могу поделити на Th1, Th2 и Th17 ћелије (Korn T et al., 2007). Макрофаги, NK, "Т- ћелије природне убице" (Natural Killer T cells- NKT cells) и дендритичне ћелије (Dendritic Cells- DCs) такође могу секретовати цитокине. Адекватније је имунски одговор означити са тип-1, тип-2 или тип-17, при чему је критеријум за разликовање специфични цитокински профил (Табела 1).

Табела 1. Подела цитокина према типовима имунског одговора

типови имунског одговора	цитокини
тип-1	IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, IL-18
тип-2	IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13
тип-17	IL-17
регулаторни	IL-6, TGF- β , IL-27

Тип-1 имунски одговор је праћен секрецијом углавном интерферона- гама (IFN- γ) и фактора некрозе тумора- алфа (TNF- α). Цитокини типа-1 активирају макрофаге и посредују у уништавању интрацелуларних патогена или у аутоимуности.

У тип-2 одговору најчешће су секретовани интерлеукин-4 (IL-4), интерлеукин-5 (IL-5), интерлеукин-9 (IL-9) и интерлеукин-13 (IL-13) (Fort MM et al., 2001). Тип-2 цитокини активирају В- ћелије и учествују у хуморалном имунском одговору, укључујући продукцију антитела против екстрацелуларних патогена (Müller N & Schwarz MJ, 2010).

Обележје тип-17 имунског одговора је интерлеукин-17 (IL-17), потентни медијатор инфламаторног одговора у аутоимунским болестима (Tzartos JS et al., 2008; Steinman L, 2007). Показано је да овај цитокин има кључну улогу у акутној инфламацији, у којој доминирају неутрофили (Miossec P et al., 2009). Недавни налази указују да на тип-17 имунски одговор, као негативни регулатор, има утицај интерлеукин- 27 (IL-27), недавно откривени цитокин, продукован углавном од DCs и моноцито- макрофага (Korn T et al., 2007; Yoshida H et al., 2009).

Регулаторне Т- ћелије имају важну улогу у контроли имунског одговора и њихова смањена активност повећава вероватноћу за развој аутоимунских болести (Cool N et al., 2007).

Радови с почетка прошлог века из области дисфункција имунског система пацијената који су боловали од менталних поремећаја, били су првобитно усмерени на ослабљен кутани одговор на егзогене инфективне агенсе (guinea pig серум, pertussis vaccina или хистамин) (Jankovic BD et al., 1982; Yolken RH & Torrey EF, 1995).

Неке епидемиолошке студије показују да између пренаталне вирусне инфекције и последичне појаве шизофреније постоји веза (Bilbo SD & Schwarz JM, 2009).

Утврђене су разлике у бројности, морфологији и активности субпопулација Т-лимфоцита, В- лимфоцита и NK- ћелија на периферији и у цереброспиналној течности схизофрено оболелих особа (Coffey CE et al., 1983; DeLisi LE & Crow TJ, 1986; Cazzullo CL et al., 1998; Müller N et al., 1998; Sperner-Unterweger B et al., 1999; Nikkilä HV et al., 2001).

Антинуклеарна антитела и аутоантитела на možдано ткиво и ткиво тимуса су констатована у већем броју студија, које су укључивале пацијенте са схизофренијом (Baron M et al., 1977; Koliaskina G et al., 1980; Pandey RS et al., 1981; DeLisi LE & Crow TJ, 1986; Sirota P et al., 1990; Ganguli et al., 1992). Примећени су повећани нивои IgE код пацијената са схизофренијом у поређењу са здравим контролама (Ramchand R et al., 1994).

Показано је да код пацијената са схизофренијом постоји разлика у експресији гена који су укључени у регулацију запаљења (Arion D et al., 2007; Saetre P et al., 2007).

Истраживања нивоа цитокина у крви и цереброспиналној течности рађена су у циљу установљавања могућих етиопатогенетских механизма схизофреније и повезаности са психопатологијом.

Могућа улога цитокина у етиопатогенези шизофреније

Цитокини су разнолика група протеина и могу се сматрати хормонима имунског система. Мали молекули цитокина секретовани су од различитих ћелија, а могу деловати као сигнали између ћелија, у физиолошким и патолошким стањима (Kronfol Z & Remick DG, 2000).

Цитокини су и медијатори комуникације између неуралних елемената у свим аспектима развоја нервног система, укључујући ћелијску пролиферацију, миграцију, диференцијацију и програмирану ћелијску смрт (Bilbo SD & Schwarz JM, 2009). На анималним моделима мозга одраслих показано је да цитокини имају важну улогу у неуропластичности, односно капацитету мозга да се мења, која је предуслов за учење и меморијске процесе (Purves D et al., 2004). При повреди мозга, цитокини координишу одговор неуроимунских елемената, укључујући астроците и микроглијалне ћелије. Њихова додатна улога, уз примарну координацију функције имунског система, је посредовање у комуникацији између периферног имунског система и централног и периферног нервног система (Ikezu T & Gendelman H., 2008). Бројни налази поткрепљују хипотезу да је шизофренија узрокована комбинацијом генетских и епигенетских фактора (Ikezu T & Gendelman H., 2008). Управо је идеја "два удара" ("two hits") (Maynard TM et al., 2001) усмерила истраживања цитокинских студија у два потенцијална правца: на ефекте цитокина у развоју нервног система и на акутне ефекте администрације цитокина на генерисање психотичних симптома.

Цитокини могу из крви да делимично прођу кроз крвно- моздану баријеру и вежу се за рецепторе на неуронима и глији у мозгу (Yarlagadda A et al., 2010). Цитокини не морају

увек да допру до мозга, већ се могу и синтетисати у централном нервном систему. На пример, глијалне ћелије продукују интерлеукин-1 β (IL-1 β), интерлеукин-6 (IL-6), TNF- α и интерлеукин-12 (IL-12) (Lajtha A, 2010). Иако већину цитокина у мозгу секретују глијалне ћелије, нека истраживања указују да под одређеним условима неурони такође могу продуковати цитокине (Breder CD et al., 1988; Freidin M et al., 1992). Многи цитокински рецептори су локализовани у централном нервном систему, као што су рецептори за IL-4, IL-6, интерлеукин- 10 (IL-10), TNF- α и IFN- γ (Gladkevich A et al., 2004). Постојање цитокинских рецептора на неуронима указује да цитокини имају директан утицај на функционисање неурона.

Ћелије микроглије, односно имунске ћелије мозга, такође експримирају рецепторе за неколико неуротрансмитера: глутамат, GABA, допамин и норадреналин (Pосock JM et al., 2007). Лимфоцити експримирају неколико неуроендокриних и неуропептидних рецептора: β - адренергичке, мускаринске и никотинске ацетилхолинске, глукокортикоидне, допаминске (D3, D4 и D5), GABA_A, минералокортикоидне, пролактинске, серотонинске, рецепторе супстанце Р и друге (Gladkevich A et al., 2004).

Предмет интересовања истраживача је и могућност утицаја имунских механизма на неуропластичност, а последично и на бихејвиоралне промене (Bilbo SD & Schwarz JM, 2009). Због инфекције, повреде, акутног или хроничног стреса, деликатна физиолошка равнотежа између имунских и неуралних процеса је нарушена. У стањима нарушене хомеостазе мозга опсервирана је нервна хиперекситабилност, хормоналне измене, смањена продукција неуротрофичних фактора и супресија неурогенезе, што за последицу има и негативан утицај на пластичност мозга (Yirmiya R & Goshen, 2011). Неуротрофични фактори могу бити медијатори повољних ефеката имуности на неуралну пластичност

(Yirmiya R & Goshen, 2011). Неуротрофични фактори, као што су неуротрофични фактор синтетисан у мозгу (brain derived neurotrophic factor- BDNF), неуротрофични фактор раста (neurotrophic growth factor- NGF) и васкуларни ендотелијални фактор раста (vascular endothelial growth factor- VEGF) регулишу различите облике нервне пластичности, током развоја и код одраслих (McAllister AK et al., 1999). Значајно је да неколико типова имунских ћелија може да секретује ове факторе (Elkabes S et al., 1996; Nakajima K et al., 2001), посебно након излагања ћелија различитим цитокинима, укључујући IL-1, IL-6 и TNF- α (Gadient RA et al., 1990; Schulte-Herbruggen O et al., 2005).

Разматрана је повезаност нивоа цитокина са понашањем, променама телесне температуре и неуроендокриним активностима, а узимајући у обзир да све ове функције регулише централни нервни систем (Quan N & Herkenham M, 2002). Студије су показале да цитокини могу активирати осовину хипофиза- хипоталамус- надбубрег (Berkenbosch F et al., 1987; Besedovsky H and del Rey A, 1987; Sapolsky et al., 1987), изазвати грозницу (Duff GW & Durum SK, 1983), продужити спороталасно спавање (Krueger JM et al., 1984) и редуковати унос хране (McCarthy DD et al., 1986) или воде (Chance WT & Fischer JE, 1991). У овом контексту је највише испитиван IL-1, мада и други цитокини могу произвести неки од наведених ефеката, нпр. TNF- α (Kapas L et al., 1992; Kapas L and Krueger JM, 1992), IFN (Dinarello CA et al., 1984; Kimura M et al., 1994), IL-6 (LeMay LG et al., 1990), макрофагни инфламаторни протеин (MIP-1) (Davatelis G et al., 1989), IL-12 (Atkins MB et al., 1997) и IL-2 (Ribeiro RC et al., 1993). Докази о реципроцитетној комуникацији између имунског и нервног система и измене имунског стања код пацијената са шизофренијом иду у прилог "цитокинској хипотези" шизофреније (Reale M et al., 2011), по којој улогу у

патофизиологији ове болести имају и измене у цитокинским каскадама (Watanabe Y et al., 2010).

Разноликост истраживања цитокинских профила пацијената са схизофренијом, односно различити методолошки приступи и добијени резултати илустровани су у Табели 2 (преузето из Drzyzga L et al., 2006).

Табела 2. Цитокини лечених и нелечених пацијената са шизофренијом

ЦИТОКИНИ	IL-2	sIL-2R	IL-6	sIL-6R	IL-1	IL-1Ra	IFN	TNF- α	IL-10
нивои у серуму/ плазми	↔ ¹⁻³ ↑ ⁴⁻⁶ ↓ ⁷	↑ ^{1, 8-12} ↔ ¹³⁻¹⁵	↑ ^{4,8,9,16-20} ↔ ^{13,15,21,22 47}	↔ ¹⁴ ↑ ²³ ↓ ⁸	↔ ^{50,15,6,21,24} ↑ ^{7,22} ↓ ¹	↑ ^{9,26-28} ↔ ¹³	↔ ^{2,29,30} ↑ ^{31,32}	↔ ^{13,15,33-35} ↑ ⁷	↑ ³⁶
<i>Ex vivo</i> продукција	↓ ^{3,6,37-46} ↑ ⁴⁷⁻⁴⁹ ↔ ⁵⁰	?	↔ ^{6, 39}	?	↔ ^{40,6} ↑ ⁵²	?	↓ ^{37,50,53-58} ↑ ^{47,59}	↔ ³⁵	↔ ^{37,47,48}
нивои у цереброспиналној течности	↔ ^{1,60,25} ↑ ^{5,51}	↓ ¹	↔ ^{19,24}	?	↔ ²⁵ ↓ ¹	?	?	?	?

↔ физиолошке вредности; ↑ повишене вредности; ↓ снижене вредности; ? није истраживано;

Референце: ¹ Barak V et al., 1995; ² Gattaz WF et al., 1992; ³ Xu HM et al., 1994; ⁴ Zhang XY et al., 2002; ⁵ McAllister CG et al., 1995; ⁶ Kim ZK et al., 1998; ⁷ Theodoropoulou S et al., 2001; ⁸ Maes M et al., 1994; ⁹ Akiyama K, 1999; ¹⁰ Rapaport MH & Lohr JB, 1994; ¹¹ Gaughran F et al., 1998; ¹² Rapaport MH et al., 1989; ¹³ Haack M et al., 1999; ¹⁴ Müller N et al., 1997; ¹⁵ Ergbagci AB et al., 2001; ¹⁶ Naudin J et al., 1996; ¹⁷ Frommberger UH et al., 1997; ¹⁸ Ganguli R et al., 1994; ¹⁹ Van Kammen DP et al., 1999; ²⁰ Maes M et al., 1995a; ²¹ Baker I et al., 1996; ²² Katila H et al., 1994a; ²³ Maes M et al., 1997; ²⁴ Katila H et al., 1994b; ²⁵ El-Mallakh RS et al., 1993; ²⁶ Maes M et al., 2000; ²⁷ Maes M et al., 1997; ²⁸ Toyooka K et al., 2003; ²⁹ Rimon R et al., 1985; ³⁰ Becker D et al., 1990; ³¹ Preble OT and Torrey EF, 1985; ³² Kim YK et al., 2004; ³³ Baker I et al., 1996; ³⁴ Kudoh A et al., 2001; ³⁵ Schattner A et al., 1996; ³⁶ Maes M et al., 2002; ³⁷ Rothermundt M et al., 1998; ³⁸ Ganguli R et al., 1992; ³⁹ Hornberg M et al., 1995; ⁴⁰ Bessler H et al., 1995; ⁴¹ Arolt V et al., 2000; ⁴² Ganguli R et al., 1995; ⁴³ Ganguli R et al., 1989; ⁴⁴ Villemain F et al., 1987; ⁴⁵ Yang ZW et al., 1994; ⁴⁶ Villemain F et al., 1989; ⁴⁷ Cazzullo CL et al., 2001; ⁴⁸ Cazzullo CL et al., 1998b; ⁴⁹ O' Donnell MC et al., 1996; ⁵⁰ Rothermundt M et al., 2000; ⁵¹ Licinio J et al., 1993; ⁵² Sirota P et al., 1995; ⁵³ Arolt V et al., 1997; ⁵⁴ Katila H et al., 1989; ⁵⁵ Moises HW et al., 1985; ⁵⁶ Naidenova NN et al., 1988; ⁵⁷ Wilke I et al., 1996; ⁵⁸ Inglot AD et al., 1994; ⁵⁹ Cazzullo CL et al., 2002; ⁶⁰ Rapaport MH et al., 1997.

Највећи број аутора везује шизофренију за промене у нивоу проинфламаторног цитокина TNF- α (Kim YK et al., 2004). Неколико истраживања је показало повишене серумске нивое TNF- α код шизофреније и у првој психотичној епизоди (O'Brien SM et al., 2008; WFSBP, 2009; Meyer U, 2011), док други аутори нису показали разлике између серумских концентрација TNF- α шизофрених пацијената на стабилној терапији антипсихотика и у акутној егзацербацији који нису медикаментно третиран, у поређењу са здравим контролним субјектима (Schmitt A et al., 2005; Potvin S et al., 2008; Reale M et al., 2011, Kunz M et al., 2011).

У групи пацијената са хроничном формом шизофреније је мерена спонтана или индукована секреција IFN (Inglot A et al., 1994). Нађени су или високи или ниски одговори на примењене стимулаторе IFN. Пацијенти са доминантном позитивном симптоматологијом шизофреније имали су повећану продукцију IFN, док су они са негативном симптоматологијом имали смањену продукцију IFN.

У неким радовима је показано да је снижен ниво IL-2 у вези са раним почетком болести, као и предиспонираношћу за развој негативне форме шизофреније (Mahendran R & Chan YH, 2004). Пацијенти су имали повећане нивое IL-12 пре примене антипсихотика, као и након терапије (Crespo-Facorro B et al., 2008). Повишени нивои IL-18 у серуму описани су код лечених пацијената са шизофренијом, што је у складу са тип-1 активацијом током антипсихотичног третмана (Ikezu T & Gendelman H., 2008).

Нивои IL-10, цитокина кога продукују Th2 ћелије, доведени су у везу са тежином психозе и параноидном формом (Cazzullo CL et al., 1998). Цитокин тип-2 одговора је и IL-4, повишен у цереброспиналној течности јувенилних шизофрених пацијената (Mittleman BB et al., 1997).

Активирани моноцити и макрофаги су главни извор продукције и ослобађања IL-6. Повећани нивои IL-6, такође могу стимулирати моноцитно- макрофагни систем, доводећи до претеране продукције IL-6 урођеног имунског система. IL-6 продукују и активирани астроцити и микроглијалне ћелије централног нервног система (Müller N et al., 2000).

Јака веза између IL-6 и продукције неуротрансмitera показана је у различитим студијама. Показано је да IL-6 може да стимулише неуроне *in vitro* да секретују допамин и вероватно друге катехолаmine (Nata T et al., 1991). Периферна апликација IL-6 у анималним експериментима појачава допаминергички и серотонергички обрт у хипокампусу и фронталном кортексу без утицаја на норадреналин (Zalcman S et al., 1994). Међутим, норадреналин може да стимулише астроците да ослобађају IL-6. Оба становишта указују на директни утицај активираних цитокина, посебно IL-6, на катехоламински неуротрансмитерски систем.

Високи нивои IL-6 су повезани са дужином трајања шизофреног поремећаја (Gangulie R et al., 1994) и са резистенцијом на третман (Lin A et al., 1998). Ови налази сугеришу да је могуће да повишени серумски нивои IL-6 код пацијената указују на лошу прогнозу тока болести. Истраживања нивоа солубилног IL-6 рецептора (sIL-6R) у цереброспиналној течности показала су да се високи нивои sIL- 6R могу измерити код пацијента са значајно израженим параноидно- халуцинаторним синдромом у шизофренији (Müller N et al., 1997).

Резултати студија су показали да су серумски нивои TGF- β били значајно повишени код пацијената са шизофренијом у релапсу и у првој психотичној епизоди, у поређењу са контролном групом субјеката (Miller BJ, et al., 2011, Meyer U, 2011).

Студија спроведена коришћењем проспективно узетог пренаталног серума подржава становиште да су виши нивои интерлеукина-8 (IL-8) у другом триместру трудноће повезани са већим ризиком за каснији настанак шизофреније (Brown AS et al., 2004). Депривација сна може да измени продукцију IL-1 β код здравих особа, а констатовано је да пацијенти са акутном психозом имају више нивое овог интерлеукина у серуму него здраве контроле (Appelberg B Et al., 1997).

Контрадикторни су и још увек нејасни налази о преминацији цитокина типа-1 или типа-2 у шизофренији и о могућој улози цитокина типа-17. Пошто је IL-17 један од главних инфламаторних цитокина (Gabay C & McInnes IB, 2009), могло би бити од значаја дефинисање његове корелације са симптомима шизофреније. Испитиван је утицај типичних и атипичних антипсихотика на стимулисану секрецију IL-17 периферних леукоцита (Himmerich H et al., 2011). Продукција IL-17 значајно се разликовала у присуству антипсихотика. Вредности су биле веће при додавању било ког антипсихотика, као и у свим примењеним концентрацијама. Могуће је да антипсихотици могу, међу бројним другим механизмима, деловати тако да повећавају продукцију IL-17 (Himmerich H et al., 2011). Показано да је IL-17 повишен у анималним моделима аутоимуности и хуманим аутоимунским болестима, као што је мултипла склероза, реуматоидни артритис и псоријаза (Korn T et al., 2007).

Један од главних регулатора продукције IL-17 је IL-27, продукован од аксесорних ћелија (Hunter CA, 2005). IL-27 има две различите улоге: да иницира или ублажи имунски одговор (Yoshida H et al., 2009). Имуносупресивна улога IL-27 је посебно важна у превенцији ексцесивне инфламације, која за последицу може имати и фатално оштећење органа. Посебну пажњу су привукли про-инфламаторни и анти-инфламаторни ефекти IL-27

у контексту могућих терапијских опција у лечењу неких имунских поремећаја (Gabay C & McInnes IB, 2009). Администрација IL-27 *in vivo* супримира запаљење у CNS и развој аутоимунског енцефалитиса индукованог енцефалитогеним Th17 ћелијама или активном имунизацијом (Xu M et al., 2010).

Биолошки параметри у предикцији могућег тока болести и терапијског одговора имали би изузетну истраживачку корисност. Установљавање измена цитокинских профила, које би претходиле акутном психотичном релапсу, управо би могле бити маркер у стратегијама превенције релапса, предикције тока болести и одговора на третман (WFSBP, 2009; Oertel-Knöchel V et al., 2011).

Могућ утицај антипсихотика и анти- инфламаторне терапије на цитокински профил психотичних особа

На данашњем нивоу истраживања везаног за менталне поремећаје, утврђивање било које биолошке константе јесте значајан корак у објективизацији методологије. Немогућност егзактног праћења биолошких параметара у цереброспиналној течности, па и у вези са примењеном медијацијом, на извешан начин компензује се применом индиректних метода. Праћење концентрације цитокина у периферној крви је погодна и доступна алтернатива истраживања и у вези са установљавањем асоцијације (статистички термин) цитокински профил- антипсихотици.

Студије које су спроведене пре почетка ере примене антипсихотика указале су на дисфункцију имунског система пацијената са шизофренијом и њихова вредност је због тока велика (Yolken RH & Torrey EF, 1995). Клинички одговор на третман антипсихотикама могуће да је у вези са имунским параметрима.

Истраживања на анималним моделима показују да цитокини посредују у метаболизму неуротрансмитера: допамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина (Rapaport MH & Bresee C, 2010; Ley S et al., 2010). Показано је да се имунолошки дисбаланс психотичних пацијената може кориговати антипсихотикама (Zhang XY et al., 2005) и анти-инфламатором терапијом (Müller N et al., 2002; Müller N et al., 2004; Riedel M et al., 2005; Akhondzadeh S et al., 2007; Müller N et al., 2010). Оваква истраживања као амбицију имају изналажење адекватне имуносупресивне и имуномодулаторне терапије или чак вакцине у третману шизофреније (Kipnis J et al, 2004; Knight JG et al., 2007).

Сви тренутно доступни антипсихотици који ублажавају симптоме схизофреније смањују допаминергичку трансмисију (Đukić- Dejanović S & Janković S, 2005). Примена халоперидола и хлорпромазина, антипсихотика прве генерације (класични антипсихотици), блокадом допаминских D2 рецептора изазива најочигледније нежељене ефекте, као последицу дејства на нигростријатни анатомски систем. Друга генерација антипсихотика (атипични антипсихотици), као што су клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и арипипразол уведена је у клиничку праксу како би се унапредили терапијски ефекти и смањила нежељена дејства прве генерације антипсихотика. Сви лекови друге генерације имају заједнички, али слабији антагонизам D2 допаминских рецептора, уз учинке на друге трансмитерске системе, пре свега 5-HT₂ серотонински трансмитерски систем (Freedman, 2003).

Налази недавно спроведених истраживања указују на могућност да антипсихотици имају фармаколошка својства која могу произвести и неуротрофичне, неурогенетске и неуропротективне ефекте (Monji A et al., 2009; Đukić- Dejanović S & Borovcanin M, 2010). На моделима културе ћелија мозга показани су анти- инфламаторни и неуропротективни ефекти антипсихотика (Zheng LT et al., 2008; Kato T et al., 2008). Презентовани су разнолики и супротстављени резултати могућих ефеката атипичних антипсихотика на цитокински систем, али повезаност нивоа цитокина са одговором на терапију није јасно установљена (Zhang XY et al., 2005; Reale M et al., 2011).

Бројни антипсихотици испољавају модулаторне ефекте на имунски систем, а посебно на цитокине на периферији (Pollmächer T et al., 2000; Drzyzga L et al., 2006). Претпоставља се да антипсихотици снажно појачавају анти- инфламаторну активност на два начина. Први је повећањем периферне продукције анти-инфламаторних цитокина, а други редукцијом

про- инфламаторних цитокина. Капацитет антипсихотика да нормализују про- инфламаторне промене може бити важан додатни механизам дејства који омогућава клиничку ефикасност антипсихотика у третману психотичних симптома (Meyer U, 2011).

Серумске концентрације цитокина IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-18, IFN- γ , TNF- α и TGF- β се снижавају након терапије антипсихотика (Monji A et al., 2009, Singh B et al., 2009). Друге студије нису потврдиле ова снижења (O'Brien SM et al., 2008; Reale M et al., 2011) или је нађено повећање нивоа цитокина sIL-2R, IL-12 и IL-4 након примене терапије антипсихотика (Kim Z et al., 2004; Miller BJ et al., 2011; Sasayama D et al., 2011). Анти-инфламаторни цитокин IL-10 је повећан у серуму након терапије антипсихотика (O'Brien SM et al., 2008), али је ниво IL-13 снижен (Pae CU et al., 2006). Као што је евидентна различитост дејства типичних и атипичних антипсихотика, па и појединих из исте класе на психопатологију, очекивана је различитост међу њима у утицају на концентрацију цитокина.

Типични антипсихотици снижавају серумске нивое IL-6 и IL-6R (Maes M et al., 1995; Müller H et al., 1997). Такође, хлорпромазин редукује секрецију IL-1 β и IL-2 у културама микроглије пацова (Labuzek K et al., 2005). Терапија халоперидолом повећава серумске нивое IL-1R антагонисте (IL-1Ra) и смањује секрецију IFN- γ и IL-4 (Leykin I et al., 1997; Song C et al., 2000).

Показано је да примена клозапина повећава серумске концентрације TNF- α и sIL-2R, док повећава нивое IL-6 у плазми током двонедељног третмана, али не и у пролонгираном третману (Maes M et al., 1994, 1997; Pollmacher T et al., 1996; Hinze-Selch D et al., 1998). У *in vitro* условима су показана супресивна својства клозапина, појачаном секрецијом IL-1R антагонисте и смањењем секреције IL-2, IFN- γ и IL-4 (Leykin I et al., 1997; Song C et al., 2000). У анималном моделу инфламације су показани најснажнији ефекти клозапина на

продукцију IL-10, што разликује овај антипсихотик од других атипичних антипсихотика, као што су оланзапин или рисперидон. Агранулоцитоза индукована клозапином се такође повезује са инхибиторним ефектима цитокина (Sperner-Unterweger B et al., 1993).

У поређењу са халоперидолом, рисперидон значајно инхибира продукцију проинфламаторних цитокина IL-1 β , IL-6 и TNF- α , произведених у микроглији активираној IFN- γ (Kato T et al., 2007).

Атипични антипсихотик кветиапин значајно спречава ослобађање TNF- α из микроглије активиране IFN- γ (Bian Q et al., 2008).

Показано је да арипипразол, новији атипични антипсихотик, инхибира продукцију TNF- α из микроглије активиране IFN- γ (Monji A et al., 2009; Kato T et al., 2008). Јединствени механизам дејства антипсихотика друге генерације има позитивне ефекте и на раст и опстанак неурона и учинком на неуротрансмитерске рецепторе и специфичне сигналне путеве (Lu XH & Dwyer DS, 2005).

Клиничке студије које су истраживале додатну анти- инфламаторну терапију у схизофренији дале су резултате, показујући супериорне ефекте третмана, у случајевима када су стандардним антипсихотицима додате анти- инфламаторне супстанце. Две главне класе анти- инфламаторних лекова су тестиране као додатна терапија у схизофренији: нестероидни анти- инфламаторни лекови (ацетилсалицилна киселина и целекоксиб) (Müller N et al., 2002; Müller N et al., 2004; Riedel M et al., 2005; Akhondzadeh S et al., 2007; Müller N et al., 2010) и тетрациклични антибиотик (миноциклин) (Miyaoka T, 2008). Важно је истаћи да су уз примену примарних анти- инфламаторних лекова, супстанце са анти- оксидативним својствима и додатним анти- инфламаторним активностима, као што је N-ацетил-цистеин, такође биле предмет интересовања у фармаколошком третману схизофреније (Meyer U, 2011). Студије су показале да $\alpha 7$ агониста никотинских ацетилхолинских рецептора

($\alpha 7$ nAChR) може модификовати микроглијалну активност у неуропротективну, супресијом инфламаторног стања и јачањем протективне функције (Suzuki T & Shimotohno K, 2006). Ови резултати су интересантни, јер је познато да неки $\alpha 7$ nAChR агонисти побољшавају когницију пацијената са шизофренијом (Lieberman JA et al., 2008). Одговарајућа контрола микроглијалне активности може бити охрабрујућа за лечење шизофреније. Има тврдњи да имуносупресивни или имуномодулаторни лекови због тога могу бити корисни, барем у третману акутне шизофреније (Monji et al., 2009).

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Генерални циљ истраживања је да се покаже могућ значај имунских механизма, посебно цитокинске основе, у етиопатогенези психоза, установљавањем цитокинских профила и могућих имунских измена, код:

- а) до тада нелечених пацијената у првој психотичној епизоди,
- б) пацијената са шизофренијом у релапсу,
- в) истих група пацијената после једномесечног третмана антипсихотицима.

У складу са овим општим циљем поставили смо и посебне циљеве:

1. Утврдити серумске концентрације цитокина у испитиваним групама:
 - типа-1: TNF- α , IFN- γ ,
 - типа-2: IL-4, IL-10,
 - типа-17: IL-17 и
 - регулаторних цитокина: TGF- β , IL-27, IL-6.
2. Утврдити разлике концентрације цитокина, а у зависности од различитих праћених варијабли:
 - пола испитаника,
 - година старости,
 - клиничких карактеристика,
 - врсте примењене терапије.
3. Утврдити могућу корелацију цитокинског профила испитаника са клиничким карактеристикама испитаника и издвојити групе пацијената сличног статуса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац и у Специјалној психијатријској болници „др Лаза Лазаревић“, Београд, у периоду од маја 2010. године до марта 2011. године.

Спровођење студије је одобрено од стране надлежних тела: Етичког одбора, Клиничког центра Крагујевац и Етичког одбора, Специјалне психијатријске болнице „Лаза Лазаревић“. Студија је одобрена као неинтервентна, непрофитна клиничка студија, која се спроводи искључиво у сврхе научног истраживања. Пре било које изведене студијске процедуре, пацијенти су потписали образац сагласности за учешће у студији. Протокол је спроведен у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP).

Својства испитиваног узорка

Пацијенти су се на преглед психијатра јављали услед актуелног погоршања. У прву групу су укључени пацијенти који су хоспитализовани, јер испуњавају критеријуме МКБ-10 за акутну психотичну реакцију, прву епизоду (F23), укупно 88 испитаника. Друга група је формирана од пацијената којима је дијагноза психотичног процеса (схизофреније) постављена пре више од годину дана и од тада су лечени антипсихотицима, а актуелно су у фази погоршања (F20 у релапсу), укупно 45 испитаника. Контролна група је сачињена од здравих добровољаца, који су добровољно донирали крв у Служби за трансфузију, Клиничког центра Крагујевац, њих укупно 36.

Испитаници су по процени специјалиста психијатара испунили све укључујуће и ниједан искључујући критеријум. Општи укључујући критеријум за све групе испитаника је старосна доб од 18- 50 година. Специфични укључујући критеријум за групу F23, који је већ имплицитно садржан при самом постављању дијагнозе је да до сада нису примали антипсихотике (drug naïve). Искључујући критеријум за све испитанике је коморбидитет са запаљењским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпензованим обољењима, инфективним болестима, адикцијама на психоактивне супстанце и другим тежим соматским болестима.

Истраживачки поступак

Пацијенти групе F23 на првој посети (на дан пријема) су били подвргнути следећим процедурама:

- физикални преглед,
- мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, број респирација у минути, телесна температура),
- мерење телесне тежине (Body Mass Index- BMI),
- узимање узорака за обављање рутинских лабораторијских анализа (крвна слика са леукоцитарном формулом, липидни статус, ниво гликемије, параметри функције јетре и бубрега, електролитни статус, као и мокраћна киселина),
- узимање узорака за спровођење имунолошких тестова,
- попуњавање детаљног упитника од стране истраживача, са демографским подацима пацијента и његовим навикама,
- клиничко-психијатријска експлорација.

Пацијентима је ординирана терапија антипсихотика (типични и атипични), у складу са важећим смерницама, у дужини од 30 дана, при чему су пацијенти све време били хоспитализовани. На посетама које су спроведене сваке седмице пацијенти су процењивани скалама процене нежељених дејстава примењене терапије. На петој посети, након 30 дана третмана, поновљене су све студијске процедуре са прве визите, осим већ попуњеног упитника. Пацијенти групе F20 у релапсу су имали идентичан протокол, без неопходне хоспитализације од 30 дана.

Одређивање серумске концентрације цитокина

Узорци су узети пре него што је дата терапија антипсихотика, а максимално неколико сати након што је она ординирана. Сваком испитанику групе F23 и F20 у релапсу узето је 10ml крви на почетку и крају једномесечног лечења, испитаницима контролне групе крв је узоркована само једном. Узорак је центрифугиран (2000 обртаја, 5 минута), па издвојен серум расподељен у 3-4 епрувете. Епрувете су прецизно означене налепницом и серум чуван на -20°C , све до планираног одређивања серумских концентрација цитокина.

Серумске концентрације цитокина (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, TGF- β , IL-27, IL-6) одређиване су одговарајућим комерцијалним ELISA тестом (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA за IL-27, IL-17 и IL-6; OptEIA Set, BD Biosciences, San Diego, CA. USA за TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β).

Израчунавали смо и количник тзв. контрарегулаторних цитокина, јер су истраживања инсулин- зависног дијабетес мелитуса и Гравесове болести већ показала да је анализа односа Th1 и Th2 цитокина још поузданији и специфичнији маркер индивидуалног тока болести (Kallman BA et al., 1997).

Инструменти клиничко- психијатријске процене

Интервју (ауто и хетероанамнеза) је обављан, како би се добили следећи подаци: генералије, главне тегобе, садашња болест, лична и породична прошлост и психички статус. За процену менталног стања психотичних пацијената примењивани су специјализовани тестови за испитивање појединих психичких функција и одређених клиничких синдрома: Скала позитивног и негативног синдрома шизофреније (Positive and Negative Syndrom Scale- PANSS), како би се утврдила тежина менталног поремећаја, пратио ток и исход (побољшање/погоршање) након 30 дана лечења и Скала невољних покрета- (Abnormal Involuntary Movement Scale- AIMS), како би се пратила евентуална нежељена, екстрапирамидална дејства антипсихотика. Скале процене су обављали претходно специјално обучени психијатри (рејтери).

Скала позитивног и негативног синдрома шизофреније

(Positive and Negative Syndrom Scale for Schizophrenia- PANSS)

Најчешће коришћена скала за оцену и клиничко праћење тока шизофреније и фармакотерапијског одговора је Скала позитивног и негативног синдрома шизофреније (Kay SR et al., 1987). Скала се састоји из три подскеле, са укупно 30 ајтема (Timotijević I, Paunović V, 2003).

Позитивна скала (Positive- P) садржи 7 ајтема (сумануте идеје, концептуална дезорганизација, халуцинације, ексцитација, идеје величине, сумњичавост, персекуција,

хостилност). Сви ајтеми се скорују вредностима од 1 (одсутно) до 7 (екстремно изражено). Максималан скор на овој субскали је 49 поена (распон: 7-49).

Негативна скала (Negative- N) такође садржи 7 ајтема (заравњени афекат, емоционално повлачење, лош контакт- дефект емоционалне резонанце, пасивно/ апатично социјално повлачење, тешкоће у апстрактном мишљењу, недостатак спонтаности и флуентне конверзације, стереотипно мишљење). Максималан скор на овој скали је 49 поена (распон: 7-49).

Субскала Опште психопатологије (General- G) садржи 16 ајтема, различитих елементата психопатологије психотичног поремећаја. Укупан збир на овој скали износи максимално 112 поена (16-112). Скорирање се обавља на основу приручника и семи-структурисаног интервјуа приређеног за ову скалу (Opler EA et al., 1992). Подаци се добијају на основу исказа пацијента, опсервације физичких манифестација и понашања и података добијених од особља и породице.

Скала невољних покрета- (Abnormal Involuntary Movement Scale- AIMS)

Скала невољних покрета (Сектор за психофармакологију Националног института за ментално здравље, САД, 1976) омогућава праћење поједних екстрапирамидалних поремећаја према интензитету и локализацији и јасно дефинише поједине патолошке покрете. Скала се састоји од 5 сегмената (покрети лица и уста, покрети екстремитета, покрети трупа, глобална процена и зуби). Укупно 12 питања се оцењује са: 1 (нема промене), 2 (минимално, можда у оквиру нормале), 3 (благо), 4 (умерено), 5 (јако изражено) (Timotijević I, Paunović V, 2003).

Статистички приказ и обрада података

У овој докторској дисертацији је коришћена дескриптивана статистика- аритметичке средине (Mean), стандардне девијације (Standard Deviation- SD), стандардне грешке (Standard Error- SE), интервали поверења (Confidence Interval- CI), медијане (Med), перценти́ли (percentiles), квати́ли, минимум, максимум и проценти. За поређење аритметичких средина једног обележја две популације коришћен је независни т- тест или Ман- Витнијев тест. За поређење аритметичких средина једног обележја више популација коришћена је анализа варијанси (Analysis of Variance- ANOVA) и тест најмање значајне разлике (Least Significant Difference- LSD) тест за вишеструку компарацију или Краскал- Волисов тест. Поређење два мерења (пре и после терапије) једног обележја вршено је помоћу упареног т- теста или Вилкоксоновог теста. Корелација два нумеричка обележја испитивана је помоћу Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације. За испитивање утицаја једног или више обележја на неко нумеричко обележје коришћена је униваријантна и мултиваријантна линеарна регресија. Утицај више обележја на једно бинарно обележје испитивано је помоћу бинарне логистичке регресије. Крива оперативне карактеристике примаоца (receiver operating characteristic curve- ROC curve) је употребљена да се испита да ли неко обележје може да буде маркер за неку појаву.

Добијени резултати су презентовани табеларно, графиконима и фигурама.

РЕЗУЛТАТИ

Демографске карактеристике испитаника и клинички параметри

Демографске карактеристике испитаника и клинички параметри су сумиране у Табели 3. Није показана статистички значајна разлика у полној дистрибуцији између група. Контролна група се састојала од испитаника мушког пола, јер су досадашња истраживања показала да не постоје разлике између полова, поређењем серумских нивоа цитокина здравих добровољаца и пацијената са шизофренијом (Kunz M et al., 2011).

Субјекти су били приближне старости: средња вредност година старости 33.64 ± 8.84 у групи F23, 35.95 ± 11.40 у групи F20 у релапсу и 35.61 ± 10.44 година за групу здравих испитаника.

Трајање болести је краће у групи F23 (0.28 ± 1.93), у односу на групу F20 у релапсу (7.31 ± 6.30).

Статистички значајна разлика је опсервирана у скоровима негативне субскеале између група, уз веће скорове у групи F20 у релапсу (22.08 ± 5.78 наспрам 24.09 ± 8.27 година; $p=0.006$).

Табела 3. Демографске карактеристике пацијената и клинички параметри

Параметар	здрави	F23	F20 у релапсу
Пол			
мушки	36	36	17
женски	0	52	28
Године старости (године, mean±SD)	35.61±10.44	33.64±8.84	35.95±11.40
Трајање болести (године, mean±SD)	НП*	0.28±1.93	7.31±6.30
Positive and negative syndrome scale (PANSS) (mean±SD):			
позитивни симптоми	НП*	25.49±5.74	25.97±6.50
негативни симптоми		22.08±5.78**	24.09±8.27**
општа психопатологија		53.40±7.13	54.55±8.24
укупан скор		100.96±14.76	104.39±18.88

* НП- није применљиво; ** $p=0.006$ (Ман-Витнијев тест)

Разлике средњих вредности (медијана) цитокина између полова нису биле статистички значајне (Табела 4).

Табела 4. Статистичка значајност разлика нивоа цитокина између полова

цитокин	IL-10	TNF- α	IL-4	IFN- γ	IL-6	IL-17	IL-27	TGF- β
p^*	0.888	0.940	0.471	0.668	0.057	0.090	0.134	0.008

*Ман- Витнијев тест

Дужина трајања болести није у корелацији са PANSS скором и субскоровима, нити са нивоима цитокина (Табела 5 и Табела 6), односно тренутна стања нису у корелацији са дужином трајања болести.

Табела 5. Статистичка значајност утицаја трајања болести на клиничке параметре

PANSS	P	N	G	Σ
<i>p</i> *	0.695	0.775	0.317	0.583

*Спирманов коефицијент корелације

Табела 6. Статистичка значајност утицаја трајања болести на нивое цитокина

цитокини	TNF- α	IFN- γ	IL-4	IL-10	IL-17	TGF- β	IL-27	IL-6
<i>p</i> *	0.326	0.927	0.691	0.952	0.872	0.246	0.564	0.511

*Спирманов коефицијент корелације

Серумски нивои цитокина пре примене антипсихотика и њихова корелација са психопатологијом

Поредили смо серумске концентрације цитокина психотичних пацијената са здравим контролама. Средње вредности концентрација IL-10 и TNF- α су биле ниже од доње границе детектибилности есеја и серумски цитокини нису могли да буду детектовани у више од 50% субјеката. Поређење серумских нивоа IFN- γ , IL-6 и IL-27 није показало статистички значајне разлике између група психотичних пацијената и контролне групе ($p=0.316$, $p=0.170$, $p=0.585$) (Табела 7).

Табела 7. Серумске концентрације IFN- γ , IL-6, IL-27, IL-17, IL-4 и TGF- β здравих и психотичних пацијената

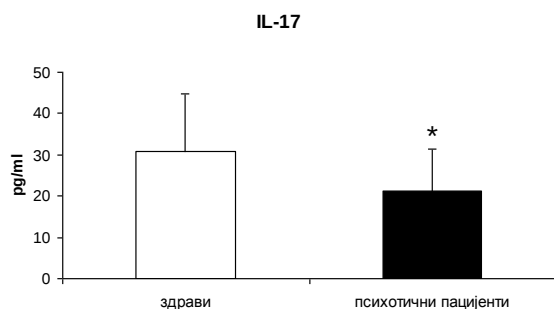
цитокин	здрави (pg/ml, mean $\pm$ SE)	психотични пацијенти (pg/ml, mean $\pm$ SE)	p^*
IFN- γ	29.06 $\pm$ 10.68	65.23 $\pm$ 21.85	0.316
IL-6	8.14 $\pm$ 3.47	23.94 $\pm$ 5.63	0.170
IL-27	2724.35 $\pm$ 514.75	3952.48 $\pm$ 1007.05	0.585
IL-17	30.86 $\pm$ 13.95	21.13 $\pm$ 10.14	0.018
IL-4	12.09 $\pm$ 8.00	27.12 $\pm$ 7.56	0.033
TGF- β	21.23 $\pm$ 4.08	57.91 $\pm$ 4.48	0.009

*Ман-Витнијев тест

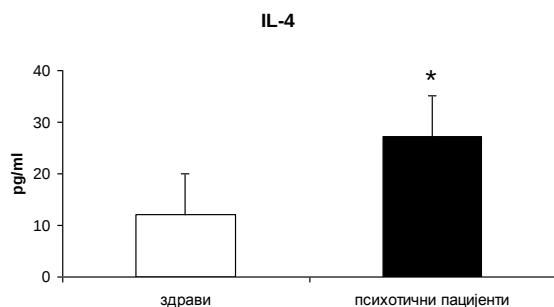
Серумске концентрације IL-17 су биле статистички значајно ниже када су пацијенти посматрани као збирна група, него у контролној групи. Резултати статистичке анализе за IL-17 дати су на Фигури 1А [21.13 ± 10.14 vs. 30.86 ± 13.95 pg/ml; $p=0.018$].

Серумски нивои IL-4 и TGF- β били су значајно виши у групи психотичних пацијената. Серумске концентрације IL-4 су биле значајно више код психотичних пацијената, у поређењу са здравим контролама [27.12 ± 7.56 vs. 12.09 ± 8.00 pg/ml; $p=0.033$] (Фигура 1Б). Ниво TGF- β у серуму психотичних пацијената је био повећан, у поређењу са контролном групом здравих [57.91 ± 4.48 vs. 21.22 ± 4.08 pg/ml; $p=0.009$] (Фигура 1В).

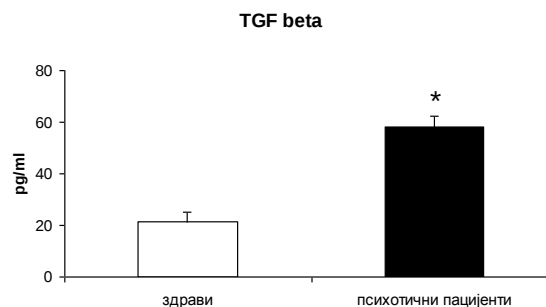
A



Б

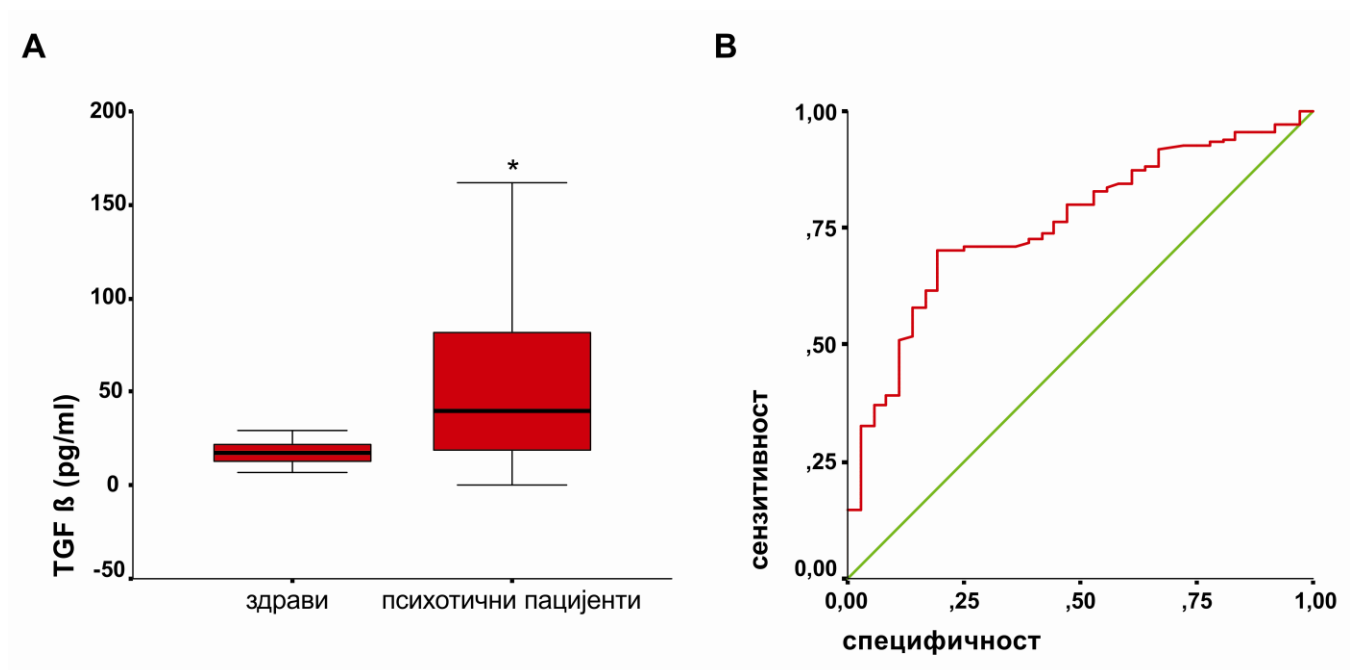


В



Фигура 1. Серумске концентрације цитокина који репрезентују типове Т ћелијских одговора. Серумски нивои IL-17, IL-4 и TGF- β код здравих субјеката (n=36) и психотичних пацијената (n=113) одређивани су ELISA тестом. Резултати су представљени као средње вредности и стандардне грешке (mean $\pm$ SE). Статистичка значајност је тестирана Ман-Витнијевим тестом (* p <0.05). Статистички значајно ниже вредности су измерене у групи психотичних пацијената, у односу на контролну групу, за IL-17 [21.13 $\pm$ 10.14 vs. 30.86 $\pm$ 13.95 pg/ml] (A). Утврђене су значајно више концентracије цитокина код пацијената, у односу на контролну групу, за IL-4 [27.12 $\pm$ 7.56 vs. 12.09 $\pm$ 8.00 pg/ml] (Б) и TGF- β [57.91 $\pm$ 4.48 vs. 21.22 $\pm$ 4.08 pg/ml] (B).

Бинарна логистичка регресија указује да повећани нивои TGF- β снажно корелирају са психозом (OR 1.068 (1.015-1.123)). Анализа је показала да TGF- β може бити користан маркер за психозу (area = 0.775, $p < 0.0005$). Процењено је да је 22 pg/ml вредност серумског нивоа TGF- β која омогућава дискриминацију психотичних од непсихотичних пацијената (сензитивност 70.4 %; специфичност 80.6 %) (Фигура 2).



Фигура 2. TGF- β као маркер психозе. Показана је статистички значајна разлика у серумским нивоима TGF- β , поређењем психотичних пацијената са контролном групом [57.91 ± 4.48 vs. 21.22 ± 4.08 pg/ml; $p = 0.009$](A). ROC крива илуструје специфичност и сензитивност серумских нивоа TGF- β , како би се издвојили пацијенти са психозом од контролних субјеката (Б).

Групу психотичних пацијената смо затим поделили према дијагностичким категоријама и међусобно смо упоредили три групе испитаника: пацијенте са F23, F20 у релапсу и групу здравих добровољаца, како бисмо утврдили разлике нивоа цитокина у различитим фазама психотичног поремећаја.

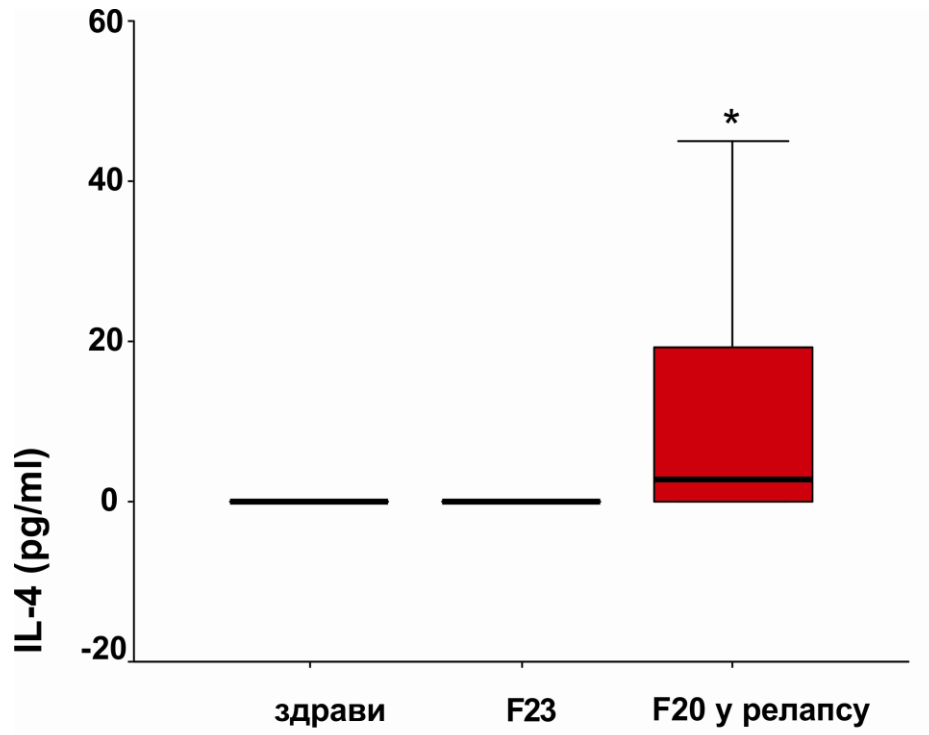
Поређењем три групе нису утврђене значајне разлике серумских нивоа цитокина IFN- γ , IL-6, IL-27 и IL-17 (Табела 8).

Табела 8. Серумске концентрације IFN- γ , IL-6, IL-27, IL-17, IL-4 и TGF- β здравих, F23 и F20 у релапсу

концентрација цитокина (pg/ml, mean$\pm$SE)	здрави	F23	F20 у релапсу	<i>p</i>*
IFN-γ	29.06 $\pm$ 10.68	78.51 $\pm$ 37.28	54.61 $\pm$ 13.73	0.316
IL-6	8.14 $\pm$ 3.47	27.86 $\pm$ 8.07	16.25 $\pm$ 9.98	0.170
IL-27	2724.35 $\pm$ 514.75	3688.40 $\pm$ 603.16	5461.72 $\pm$ 3274.68	0.585
IL-17	30.86 $\pm$ 13.95	6.57 $\pm$ 4.62	62.59 $\pm$ 62.59	0.061
IL-4	12.09 $\pm$ 8.00	25.10 $\pm$ 10.73	30.70 $\pm$ 12.03	<0.0005
TGF-β	21.23 $\pm$ 4.08	49.83 $\pm$ 4.11	72.57 $\pm$ 9.47	<0.0005

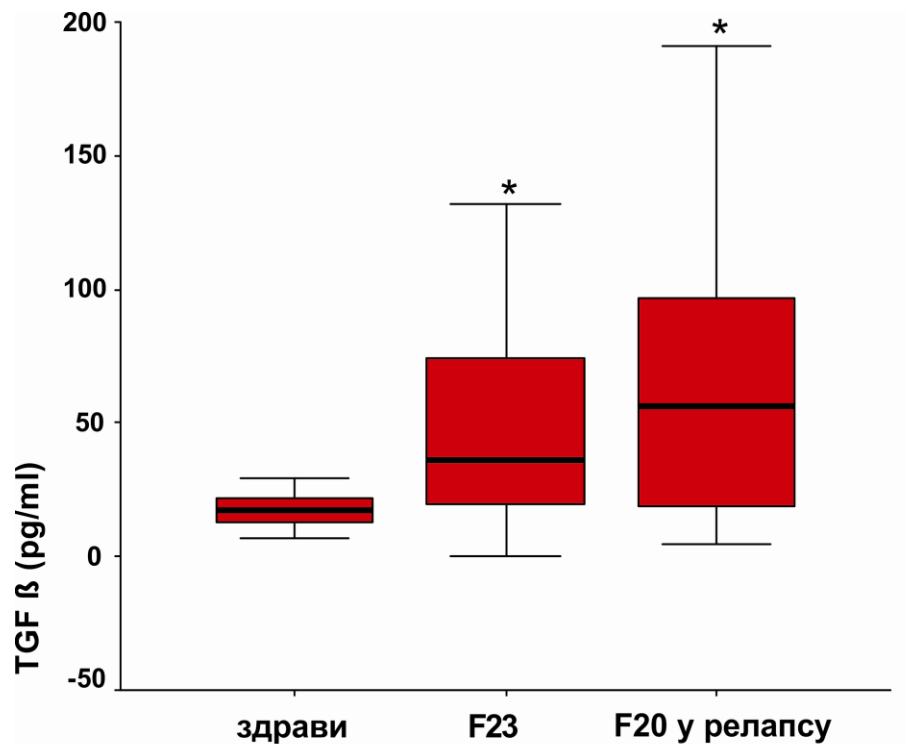
*Краскал-Волисов тест

IL-4 је детектован само код пацијената са F20 у релапсу, док није установљен у контролној и групи пацијената са F23 (Фигура 3).



Фигура 3. Серумски нивои IL-4. Серумски нивои IL-4 у контролној групи (n=36), групи F23 (n=88) и групи F20 у релапсу (n=45) одређивани су ELISA тестом. Резултати су представљени као медијане и перцентици [median (percentiles 25th- 75th)]. Статистичка значајност је тестирана Краскал-Волисовим и Ман-Витнијевим тестом (* $p=0.005$). Серумске концентрације IL-4 су биле значајно више код F20 у релапсу, него код здравих [2.739 (0.000- 21.185) vs. 0.000 (0.000- 0.000) pg/ml]. Серумске концентрације IL-4 код пацијената са F20 у релапсу биле су више него код пацијената са F23 [2.739 (0.000-21.185) vs. 0.000 (0.000- 0.000) pg/ml].

Серумске концентрације TGF- β су биле значајно више у групи F23 и F20 у релапсу, него код контролних субјеката ($p < 0.0005$) [(Mean $\pm$ SE) 49.83 $\pm$ 4.11 vs. 72.57 $\pm$ 9.47 vs. 21.23 $\pm$ 4.08 pg/ml)] (Фигура 4), али није било значајне разлике између две групе пацијената.



Фигура 4. Серумски нивои TGF- β . Серумски нивои TGF- β су одређивани у контролној групи ($n=36$), у групи F23 ($n=88$) и групи F20 у релапсу ($n=45$), помоћу ELISA теста. Подаци су представљени средњим вредностима и стандардним грешкама (mean $\pm$ SE). Статистички значајна разлика је тестирана Краскал-Волисовим и Ман-Витнијевим тестом ($*p < 0.0005$). Серумске концентрације TGF- β су биле статистички значајно ниже у групи пацијената са F23, у поређењу са контролном групом [49.83 $\pm$ 4.11 vs. 21.23 $\pm$ 4.08 pg/ml] и код пацијената са F20 у релапсу, у односу на контролну групу [72.57 $\pm$ 9.47 vs. 21.23 $\pm$ 4.08 pg/ml].

Нисмо установили статистички значајну корелацију укупног PANSS скорa, субскеале позитивних симптома, негативних симптома, нити генералне психопатологије са серумским нивоима цитокина пре терапије (Табела 9).

Табела 9. Корелација серумских концентрација цитокина са PANSS скором пре терапије

r*	PANSS			
	P	N	G	Σ
IFN-γ	0.853	0.913	0.732	0.858
IL-4	0.887	0.835	0.506	0.711
IL-17	0.097	0.849	0.368	0.278
TGF-β	0.925	0.417	0.350	0.333
IL-27	0.109	0.069	0.518	0.320
IL-6	0.615	0.439	0.908	0.925

*Пирсонов коефицијент корелације

Разматрали смо количнике проинфламаторних и анти- инфламаторних цитокина које смо мерили, односно да ли постоје разлике у вредностима ових количника између група и корелација ових количника са нивоима цитокина. Статистички значајна разлика је показана за следеће односе: IL-17/TGF-β и IFN-γ/TGF-β. IL-17/TGF-β количник је нижи код пацијената са F23 у поређењу са здравим добровољцима ($p=0.019$; Ман-Витнијев тест). Статистички значајна разлика није показана између F20 у релапсу и здравих ($p=0.365$) и F23 и F20 у релапсу ($p=0.921$). Нисмо показали статистички значајне разлике количника IFN-γ/TGF-β између поредбених група ($p=0.532$; Краскал-Волисов тест).

Показана је слаба негативна корелација између IFN- γ /TGF- β односа и субскеле негативних симптома ($r=-0.188$, $p=0.031$; Спирманов коефицијент корелације), скеле опште психопатологије ($r=-0.251$, $p=0.004$) и укупног PANSS скорa ($r=-0.236$, $p=0.007$). Није утврђена корелација између IFN- γ /TGF- β и скорa субскеле позитивне симптоматологије ($r=-0.094$, $p=0.286$). Није показана корелација IL-17/TGF- β количника и скорa позитивне субскеле ($r=-0.219$, $p=0.090$), негативне субскеле ($r=0.095$, $p=0.465$), опште психопатологије ($r=-0.191$, $p=0.140$) и укупног PANSS скорa ($r=-0.192$, $p=0.138$).

Серумски нивои цитокина после примене антипсихотика и њихова корелација са психопатологијом

Поредили смо измерене вредности цитокина у серуму пацијената пре примењене терапије (дан 0) и после месец дана примене антипсихотика (дан 30), у оквиру група F23 и F20 у релапсу. Разматрали смо и да ли постоји статистички значајна разлика између серумских концентрација цитокина после терапије између група F23 и F20 у релапсу и здравих добровољаца.

Нисмо утврдили да постоји статистички значајна разлика серумских нивоа цитокина IFN- γ и IL-17 у групи F23 (Табела 10), а серумске концентрације цитокина IL-10 и TNF- α су биле ниже од нивоа детектибилности.

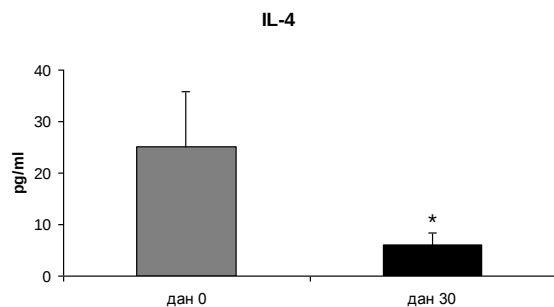
Табела 10. Серумски нивои цитокина IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β у F23 пре и после терапије

цитокини (pg/ml, mean $\pm$ SE)	F23		p
	дан 0	дан 30	
IFN- γ	78.52 $\pm$ 37.28	59.24 $\pm$ 20.08	0.789
IL-17	6.57 $\pm$ 4.62	3.06 $\pm$ 3.06	0.655
IL-4	25.10 $\pm$ 10.73	6.14 $\pm$ 2.31	0.004
IL-6	27.85 $\pm$ 8.07	19.86 $\pm$ 6.16	0.001
IL-27	3688.40 $\pm$ 603.16	2934.06 $\pm$ 470.38	0.004
TGF- β	49.82 $\pm$ 4.41	73.31 $\pm$ 7.50	0.014

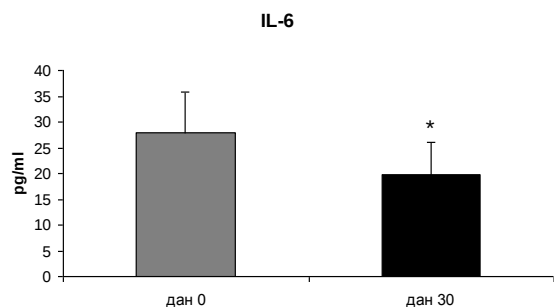
*Вилкоксонев тест

Статистички значајне разлике серумских нивоа цитокина IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β , након једносмесечне терапије антипсихотика у F23, приказане су у Фигури 5. Након примене терапије антипсихотика, опсервиране су значајно ниже вредности IL-4 у групи F23 (25.10 ± 10.73 pg/ml vs. 6.14 ± 2.31 pg/ml; $p=0.004$) (Фигура 5А). Серумски нивои IL-6 су значајно снижени након терапије антипсихотика (27.85 ± 8.07 pg/ml vs. 19.86 ± 6.16 pg/ml; $p=0.001$) (Фигура 5Б). Нивои IL-27 у серуму пацијената са дијагнозом F23 биле су такође ниже након третмана (3688.40 ± 603.16 pg/ml vs. 2934.06 ± 470.38 pg/ml; $p=0.004$) (Фигура 5В). У групи F23 примећено је повећање серумских концентрација TGF- β (49.82 ± 4.41 pg/ml vs. 73.31 ± 7.50 pg/ml; $p=0.014$). (Фигура 5Г).

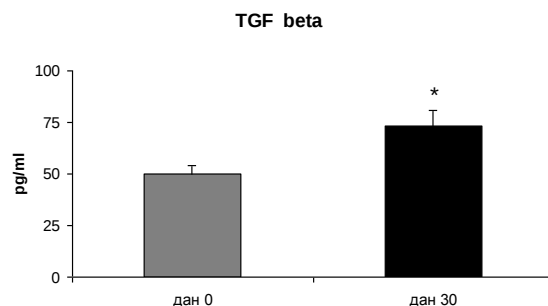
A



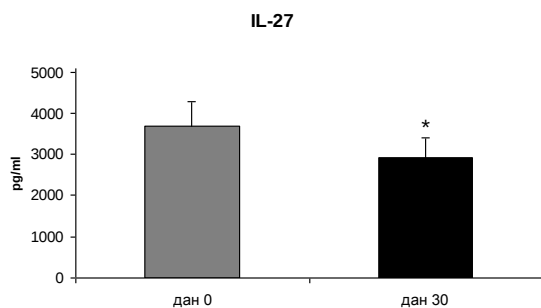
Б



Г



В



Фигура 5. Серумски нивои цитокина IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β у F23 групи пацијената, пре и после терапије. Серумски нивои цитокина IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β пацијената са F23 (n=88) су мерени два пута, првог и тридесетог дана, применом ELISA теста. Подаци су представљени средњим вредностима и стандардним грешкама (mean $\pm$ SE). Статистичка значајност је одређивана Викоксоновим тестом. Серумске концентрације

цитокина су биле статистички значајно ниже након терапије антипсихотика: IL-4 (25.10 ± 10.73 pg/ml vs. 6.14 ± 2.31 pg/ml; $p=0.004$) (A), IL-6 (27.85 ± 8.07 pg/ml vs. 19.86 ± 6.16 pg/ml; $p=0.001$) (Б) и IL-27 (3688.40 ± 603.16 pg/ml vs. 2934.06 ± 470.38 pg/ml; $p=0.004$) (В). Серумске концентрације TGF- β су статистички значајно више након једномесечне терапије антипсихотика (49.82 ± 4.41 pg/ml vs. 73.31 ± 7.50 pg/ml; $p=0.014$) (Г).

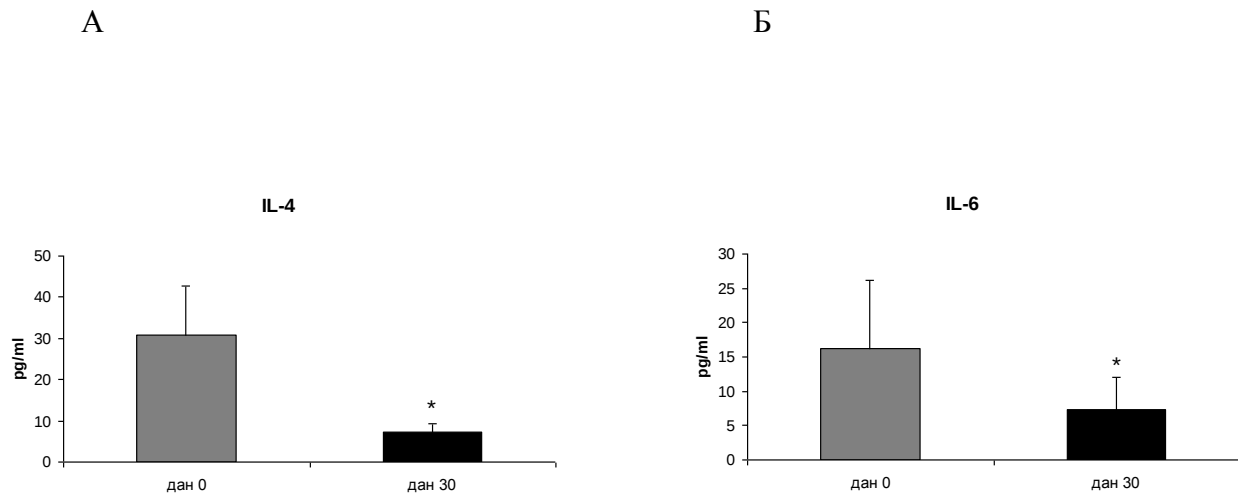
Поређењем вредности серумских концентрација цитокина нисмо утврдили статистички значајне разлике између IFN- γ , IL-17, TGF- β и IL-27 у групи F20 у релапсу (Табела 11). Нисмо уврстили резултате за IL-10 и TNF- α , јер су измерене вредности биле ниже од детектибилних.

Табела 11. Серумски нивои цитокина IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β у F20 у релапсу, пре и после терапије

цитокини (pg/ml, mean $\pm$ SE)	F20 у релапсу		p^*
	дан 0	дан 30	
IFN- γ	54.61 $\pm$ 13.73	54.79 $\pm$ 18.28	0.517
IL-17	62.59 $\pm$ 62.59	39.34 $\pm$ 39.34	0.317
IL-4	30.70 $\pm$ 12.03	7.19 $\pm$ 2.00	0.006
IL-6	16.25 $\pm$ 9.98	7.37 $\pm$ 4.59	0.007
IL-27	5461.72 $\pm$ 3274.68	3086.10 $\pm$ 874.42	0.061
TGF- β	72.57 $\pm$ 9.47	62.50 $\pm$ 9.86	0.180

*Вилкоксон тест

Након примећене терапије у групи F20 су примећене статистички значајно ниже вредности цитокина IL-4 (30.70 ± 12.03 pg/ml vs. 7.19 ± 2.00 pg/ml; $p=0.006$) и IL-6 (16.25 ± 9.98 pg/ml vs. 7.37 ± 4.59 pg/ml; $p=0.007$) (приказано на Фигури 6).



Фигура 6. Серумски нивои цитокина IL-4 и IL-6 у групи F20 у релапсу пре и после терапије. Серумски нивои цитокина IL-4 и IL-6 са F20 ($n=45$) су мерени два пута, првог и тридесетог дана, применом ELISA теста. Подаци су представљени средњим вредностима и стандардним грешкама ($\text{mean} \pm \text{SE}$). Статистичка значајност је одређивана Вилкоксоним тестом. Након примећене терапије измерене су значајно ниже серумске концентрације IL-4 (30.70 ± 12.03 pg/ml vs. 7.19 ± 2.00 pg/ml; $p=0.006$) (A) и IL-6 (16.25 ± 9.98 pg/ml vs. 7.37 ± 4.59 pg/ml; $p=0.007$) (B).

Поредили смо серумске концентрације цитокина здравих добровољаца и група F23 и F20 у релапсу, након једномесечног третмана антипсихотичима (Краскал-Волисов тест). Нису опсервиране значајне разлике између група након примећене терапије у серумским концентрацијама следећих цитокина: IL-4 ($p=0.087$), IFN- γ ($p=0.398$), IL-6 ($p=0.397$) и IL-27 ($p=0.498$) (Табела 12).

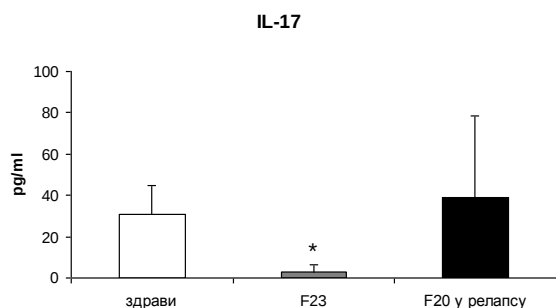
Табела 12. Серумске концентрације цитокина IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-6, IL-27 и TGF- β после терапије

концентрација цитокина (pg/ml, mean$\pm$SE)	здрави	F23 дан 30 (pg/ml, mean$\pm$SE)	F20 у релапсу дан 30 (pg/ml, mean$\pm$SE)	<i>p</i>[*]
IFN-γ	29.06 $\pm$ 10.68	59.24 $\pm$ 20.08	54.79 $\pm$ 18.28	0.398
IL-17	30.86 $\pm$ 13.95	3.06 $\pm$ 3.06	39.34 $\pm$ 39.34	0.006
IL-4	12.09 $\pm$ 8.00	6.14 $\pm$ 2.31	7.19 $\pm$ 2.00	0.087
IL-6	8.14 $\pm$ 3.47	19.86 $\pm$ 6.16	7.37 $\pm$ 4.59	0.397
IL-27	2724.35 $\pm$ 514.75	2934.06 $\pm$ 470.38	3086.10 $\pm$ 874.42	0.498
TGF-β	21.23 $\pm$ 4.08	73.31 $\pm$ 7.50	62.50 $\pm$ 9.86	< 0.0005

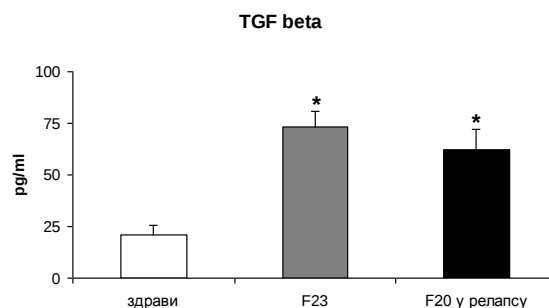
*Краскал-Волисов тест

Серумски нивои IL-17 су били значајно нижи у F23, него у контролној групи (3.06 $\pm$ 3.06 pg/ml vs. 30.86 $\pm$ 13.95 pg/ml; p <0.001) (Фигура 7А). Показане су статистички значајно више серумске концентрације TGF- β у F23 у односу на контролну групу (73.31 $\pm$ 7.50 pg/ml vs. 21.22 $\pm$ 4.08 pg/ml; p <0.0005) и F20 у релапсу у односу на контролну групу (62.50 $\pm$ 9.86 pg/ml vs. 21.22 $\pm$ 4.08 pg/ml; p <0.0005) (Фигура 7Б).

А



Б



Фигура 7. Серумски нивоа цитокина IL-17 и TGF- β у F23, F20 у релапсу и групи здравих после терапије. Применом ELISA теста су измерени серумски нивои цитокина IL-17 и TGF- β , после терапије, у групама F23 (n=88) и F20 (n=45). Подаци су представљени средњим вредностима и стандардним грешкама (mean $\pm$ SE). Статистичка значајност је одређивана Краскал-Волисовим и Ман-Витнијевим тестом. Серумске концентрације IL-17 су биле статистички значајно ниже код F23 него у контролној групи (3.06 $\pm$ 3.06 pg/ml vs. 30.86 $\pm$ 13.95 pg/ml; p <0.001) (A). Измерене су статистички значајно виши серумски нивои TGF- β у F23, у поређењу са здравим добровољцима (73.31 $\pm$ 7.50 pg/ml vs. 21.22 $\pm$ 4.08 pg/ml; p <0.0005) и F20 у релапсу у поређењу са здравим добровољцима (62.50 $\pm$ 9.86 pg/ml vs. 21.22 $\pm$ 4.08 pg/ml; p <0.0005) (B).

После примењене терапије антипсихотика смо опсервирали значајно клиничко побољшање у оквиру испитиваних група, квантификовано статистички значајним смањењем скорова на субскалама позитивне, негативне и опште психопатологије и укупног PANSS скорa ($p<0.0005$). Након примењене терапије скорови на субскалама и PANSS скору разликовале су се значајно између група F23 и F20 у релапсу (Табела 13).

Табела 13. Клиничке карактеристике испитиваних група после примењене терапије и типови антипсихотика

Параметар	F23	F20 у релапсу
Positive and negative syndrome scale (PANSS) (mean±SD):		
позитивни симптоми	12.36±5.37*	18.35±24.37**
негативни симптоми	13.15±5.86*	16.82±7.59*;**
општа психопатологија	30.71±11.00*	34.76±10.82*;**
укупан скор	56.22±21.01*	65.82±21.45*;**
Антипсихотик (број пацијената)		
типични	44	22
атипични	28	12
типични и атипични	15	11

* Упарени т-тест, између мерења на дан 0 и дан 30 ($p<0.005$)

** Краскал-Волисов тест, између група после терапије ($p<0.05$).

Промене у укупном PANSS скору и субскоровима нису корелирале са променама у серумским концентрацијама цитокина (Табела 14).

**Табела 14. Корелација промена серумских концентрација цитокина
са PANSS скором после терапије**

r*	PANSS			
	P	N	G	Σ
TNF-α	0.181	0.252	0.223	0.172
IFN-γ	0.987	0.235	0.201	0.312
IL-4	0.183	0.220	0.576	0.482
IL-10	0.647	0.355	0.403	0.588
IL-17	0.568	0.478	0.914	0.662
TGF-β	0.371	0.772	0.668	0.576
IL-27	0.241	0.579	0.075	0.055
IL-6	0.941	0.236	0.835	0.764

*Пирсонов коефицијент корелације

Разматрали смо који је тип антипсихотика примењен у третману пацијената (Табела 13), као и да ли су PANSS скорови и промене нивоа цитокина зависили од примењене терапије.

Поређењем промена PANSS скорова у зависности од типа примењене терапије антипсихотика (типични антипсихотици, атипични антипсихотици и комбинација типичних и атипичних антипсихотика) нисмо установили статистички значајне разлике између група (Краскал-Волисов тест, PANSS: за P $p=0.711$; N $p=0.262$; G $p=0.599$; $\Sigma p=0.477$).

Промене нивоа цитокина између терапијских група нису статистички значајне, тј. промена ових параметара не зависи од врсте примењене терапије (подаци нису приказани).

Између група здравих, F23 и F20 у релапсу, Краскал-Волисовим тестом нису утврђене статистички значајне разлике између количника IL-17/TGF- β ($p=0.134$) и IFN- γ /TGF- β ($p=0.392$).

Након терапије утврђена је слаба негативна корелација IFN- γ /TGF- β и укупног PANSS скорa ($r=-0.207$, $p=0.031$, Спирманов коефицијент корелације) и слаба негативна корелација између IL-17/TGF- β количника и субскеле негативне симптоматологије ($r=-0.331$, $p=0.020$) и субскеле опште психопатологије ($r=-0.283$, $p=0.048$). Није показана корелација IFN- γ /TGF- β са скором позитивне скале ($r=-0.008$, $p=0.933$), скором негативне скале ($r=0.056$, $p=0.572$) и опште психопатологије ($r=0.009$, $p=0.929$), као ни IL-17/TGF- β са укупним PANSS скором ($r=-0.049$, $p=0.740$) и скором на позитивној подскали ($r=0.229$, $p=0.114$).

Обављање рутинских лабораторијских анализа обухватило је и мерење вредности протеина акутне фазе, С- реактивног протеина (CRP). Нису установљене статистички значајне разлике CRP између здравих и психотичних пацијената пре терапије ($p=0.348$, Упарени т-тест), код прве психотичне епизоде после терапије ($p=0.348$, Упарени т-тест), код шизофреније у релапсу после терапије ($p=0.323$, Упарени т-тест), код прве психотичне епизоде и шизофреније пре терапије ($p=0.426$, Независни т-тест) и код прве психотичне епизоде и шизофреније после терапије ($p=0.781$, Независни т-тест).

Током спровођења студије нису опсервирана неочекивана и значајна нежељена дејства примењене терапије, пре свега екстрапирамидне симптоматологије и патолошких покрета. Посебно је обраћена пажња на покрете лица и уста испитаника, покрете екстремитета и покрете трупа. Процена је вршена применом AIMS скале.

ДИСКУСИЈА

Фокус нашег истраживања су серумски нивои цитокина у психотичним поремећајима, али не искључиво у контексту поделе на про- инфламаторне цитокине (који појачавају имунски одговор, како би убрзали елиминацију патогена и разрешење запаљења) и на анти-инфламаторне цитокине (који супримирају имунски одговор). Дихотома подела је једноставна и у многим истраживањима су чињени покушаји да се утврди преминација проинфламаторних или анти- инфламаторних (имуносупресивних цитокина) (преглед дат у Miller BJ et al., 2011). Подела цитокина према типовима имунског одговора адекватније осликава сложеност могућих интеракција у оквирима цитокинских мрежа, због чега и актуелна тумачења етиопатогенезе шизофреног поремећаја усвајају овај концепт (Meyer et al., 2011).

Показали смо да су тип-1 и тип-17 одговори снижени, а тип-2 појачан у првој психотичној епизоди и релапсу шизофреније. Такође смо установили повећану системску продукцију TGF- β у обе групе психотичних пацијената.

Третман антипсихотика изгледа да снижава серумске нивое IL-17 код пацијената са првом психотичном епизодом, док су нивои TGF- β виши у обе групе пацијената, са првом психотичном епизодом и шизофренијом у релапсу. Примећено је снижење серумских нивоа IL-4 и IL-6 код обе групе пацијената, па изгледа да антипсихотици могу изменити тип-2 цитокински профил пацијената са шизофренијом.

Цитокински профили психотичних пацијената пре примене антипсихотика

Истраживања на анималним моделима су показала да TNF- α супримира процесе неурогенезе и усмерава диференцијацију нервних прекурсорних ћелија у астроците, пре него у смеру неурона (Yirmiya R et al, 2011). Показано је да TNF- α има штетне ефекте на меморијске процесе, али када је хомеостаза мозга нарушена TNF- α може имати протективну улогу (Yirmiya R et al, 2011).

У нашем истраживању су серумски нивои TNF- α били нижи од доње границе детектибилности серума. Такође, нисмо установили разлике у серумским нивоима цитокина тип-1 IFN- γ , поређењем пацијената и контролне групе субјеката (Табела 7).

Према досадашњим резултатима доведен је у везу цитокин типа-1 TNF- α са тежином симптома шизофреније (Kronfol Z et al., 2000). Истраживања су показала различите резултате у вези са серумским концентрацијама TNF- α пацијената са шизофренијом (Kim YK et al., 2004). Супротно нашим налазима, неколико истраживања је показало повишене серумске нивое проинфламаторног цитокина TNF- α код шизофреније и прве психотичне епизоде (O'Brien SM et al., 2008; WFSBP, 2009; Meyer U, 2011). Други аутори нису показали разлике између серумских концентрација TNF- α шизофрених пацијената на стабилној терапији антипсихотика и оних у акутној егзацербацији који нису медикаментно третирани, у поређењу са здравим контролним субјектима (Schmitt et al., 2005; Potvin S et al., 2008; Reale M et al., 2011; Kunz M et al., 2011).

Међутим, генетички налази можда могу подупрети наше резултате. Генска експресија TNF- α је значајно редукована код пацијената са схизофренијом у поређењу са контролама (Reale M et al., 2011), што је у складу са оштећеним тип-1 имунским одговором у схизофренији (Freudenreich O et al., 2010). Како су добијене веома ниске вредности овог цитокина, неопходно је даље праћење у значајно већем узорку, а уз коришћење сензитивнијих тестова.

У групи психотичних пацијената смо опсервирали значајно више нивое тип-2 цитокина IL-4, у поређењу са контролном групом (Фигура 1Б). У складу са нашим налазима, Милер и сарадници су довели у везу Th1/Th2 неравнотежу и превагу Th2 одговора са схизофренијом (Müller N & Schwarz MJ, 2010). Такође је показано да је IL-4, као кључни цитокин типа-2, повећан у цереброспиналној течности пацијената са јувенилном формом схизофреније (Mittleman BB et al., 1997). Међутим, у неколико студија су показани снижени нивои цитокина типа-2 (Cazzullo CL et al., 2002; Kim YK et al., 2004), док други нису утврдили разлику у тип-2 имунском одговору између схизофрених пацијената и здравих субјеката (Rothermundt M et al., 1998).

Недавно је показано да IL-4 има проинфламаторну улогу у акутној инфламацији јетре (Volarevic et al., 2011). На анималним моделима је показано да продукција IL-4 активно утиче на алтернативну активацију и микроглије и макрофага у централном нервном систему (Popomarev ED et al., 2007). Такође смо пронашли високе серумске нивое IL-4 код пацијената са схизофренијом у релапсу, у поређењу са пацијентима у првој психотичној епизоди (Фигура 3). Добијене резултате можемо анализирати у зависности од фазе овог хроничног менталног поремећаја и као последицу примене антипсихотичне терапије.

Откриће тип-17 имунског одговора може да има за последицу ревизију Th1/Th2 парадигме у схизофренији. Док тип-1 и тип-2 цитокини антагонизују један другог у испољавању њиховог одговора, тип-1 и тип-17 цитокини немају тако супротстављене улоге (Chabaud M et al., 1999). Показано је да тип-1 цитокин IFN- γ индукује тип-17 имунски одговор (Chabaud M et al., 1999). Наши резултати су потврдили ове налазе и показали немерљиве нивое цитокина TNF- α и ниже нивое IL-17 у групи психотичних пацијената (Фигура 1A).

Наши резултати су показали повећање нивоа IL-4 и TGF- β у групи психотичних пацијената (Фигуре 1Б и 1В). Недавни налази су показали да IL-4 може нисходно да регулише продукцију IL-17 (Harrington LE et al., 2005; Park H et al., 2005), чак и када је ниво IFN- γ непромењен (Lubberts E et al., 1999; Lubberts E et al., 2000). Механизам који лежи у основи IL-4 посредоване супресије IL-17 је још увек непознат. Могуће је да IL-4 индукује регулаторне Т ћелије, што за последицу има повећање TGF- β нивоа и супресију продукције IL-17 (Sarkar S et al., 2007). Алтернативно, IL-4 може да блокира костимулаторну, молекулима посредовану продукцију IL-17, нисходном регулацијом експресије рецептора или лиганада или њихове функције (Sarkar S et al., 2007).

Показано је да IL-27 негативно утиче на развој Th17 ћелија (Yoshida H., 2009). Упркос чињеници да смо установили снижене нивое IL-17 у серуму пацијената са схизофренијом, нисмо утврдили разлике у серумским нивоима IL-27 између група пре примењене терапије (Табела 7).

Поред претходно наведеног, да су тип-1 и тип-17 одговори снижени и тип-2 повишен у схизофренији, наши резултати такође указују на анти-инфламаторни одговор кроз

продукцију TGF- β регулаторног цитокина. Концентрације TGF- β у серуму психотичних пацијената је повишена (Фигура 1B). Такође смо у обе групе утврдили повишене нивое TGF- β , у односу на здраве (Фигура 4). TGF- β је уврштен у групу имуносупресивних цитокина, пошто инхибира активацију и диференцијацију Т ћелија (Gorelik L & Flavell RA, 2002). Подаци из литературе такође указују да су серумски нивои TGF- β били значајно повишени код пацијената са шизофренијом у релапсу и у првој психотичној реакцији, у поређењу са контролном групом субјеката (Miller BJ et al., 2011, Meyer U, 2011).

Активирана микроглија изгледа да позитивно утиче на секрецију анти-инфламаторног и неуропротективног цитокина TGF- β и на неурогенезу (Yirmiya R & Goshen I, 2011). TGF- β сигнални путеви могу бити хиперактивни у шизофренији у склопу неуропротективних механизма (Kalkman HO, 2009). Деловање на TGF- β сигналне путеве новим психофармацима може омогућити поновно успостављање синаптичке трансмисије у многим неуропсихијатријским поремећајима (Krieglstein K et al., 2011).

Истакли смо могућу улогу TGF- β као биомаркера и показали да повишени нивои TGF- β повећавају ризик за психозу. Према нашим налазима, TGF- β може бити користан биомаркер у шизофренији (Фигура 2).

Главни извор TGF- β су регулаторне Т ћелије, а примећено је да пацијенти са шизофренијом имају већи проценат анти-инфламаторних регулаторних Т ћелија и IL-4 продукујућих лимфоцита (Drexhage RC et al., 2011). Регулаторне Т ћелије супримирају про-инфламаторни одговор, продукујући имуносупресивне IL-10 и TGF- β (Levings MK et al., 2002; Taylor A et al., 2006). Недавно је показано и да IL-6, у комбинацији са TGF- β инхибира стварање регулаторних Т ћелија и индукује стварање Th17 ћелија (Bettelli E et al., 2006;

Veldhoen M et al., 2006; Mangan PR et al., 2006). Нисмо утврдили значајне разлике у серумским нивоима IL-6 међу опсервираним групама.

У нашој студији, однос IL-17/TGF- β је био значајно нижи у групи пацијената са првом психотичном реакцијом, у односу на здраве. Нижи количник IL-17/TGF- β може се објаснити усмеравањем наивних Т ћелија у правцу регулаторних, пре него Th17 ћелија. Морамо истаћи да ова хипотеза има своја ограничења, јер поменуте ћелије нису једини извор ових цитокина.

Нисмо утврдили статистички значајну корелацију између серумских нивоа цитокина и укупног PANSS скорa и субскорова. Наши резултати су показали слабу негативну корелацију између IFN- γ /TGF- β односа психотичних пацијената и субскеле негативне симптоматологије, субскеле опште психопатологије и укупног PANSS скорa. Индиректно је могуће закључити да повећање количника IFN- γ /TGF- β условљава ниже скорове на субскали негативне и опште психопатологије.

У нашем истраживању смо показали да су у првој психотичној епизоди и схизофренији у релапсу тип-1 и тип-17 одговори снижени, а тип-2 повишен. Налаз анти-инфламаторне, односно имуносупресивне активности, кроз повећање системске продукције TGF- β у схизофренији, може се објаснити као реакција на запаљење или покушај да се проинфламаторни процес ограничи и превенира развој хроничне инфламације. У претраженој литератури нисмо пронашли податке о сниженим серумским нивоима IL-17 и снижењу количника IL-17/TGF- β код психотичних пацијената, а што сугерише нове могућности сагледавања патофизиологије схизофреније, пре примењене терапије антипсихотика.

Цитокински профили психотичних пацијената после примене антипсихотика

При одређивању цитокинских профила пацијената са схизофренијом је неопходно узети у обзир и могући утицај бројних фактора, као што су индекс телесне масе, пушачке навике, а посебно утицај лекова. Могући утицај терапије антипсихотика на цитокински профил пацијената се не може искључити, чак и када корелација између нивоа цитокина и типа или дозе примењених антипсихотика није показана (Kunz M et al., 2011), што је случај и у нашем истраживању.

Раније су презентовани резултати који указују да антипсихотици могу супримирати Th2 цитокине (Pae CU et al., 2006). Наши резултати истичу различите цитокинске профиле после лечења, код пацијената у првој психотичној епизоди, који нису претходно лечени антипсихотичима, и пацијената са схизофренијом у релапсу, који су већ лечени антипсихотичима.

IL-4 је цитокин који покреће тип-2 одговор и има важну улогу у патофизиологији алергијских болести, као што је астма (Koyasu S & Moro K, 2011). Показано је да се серумски нивои IL-4 снижавају при терапији, у обе опсервиране групе (Фигура 5А и Фигура 6А), без обзира на изабрани антипсихотик, тако да после примењене терапије не постоји статистички значајна разлика у нивоу IL-4 код здравих и код пацијената. Подаци из литературе указују да се *in vitro* IL-4/IFN- γ количник није разликовао у зависности од типа примењене антипсихотичне терапије (Avgustin B et al., 2005), а скромни су клинички подаци о могућем утицају антипсихотика на IL-4. Наши резултати указују да деловање

антипсихотика за последицу има поновно успостављање Th1/Th2 равнотеже, снижавањем тип-2 цитокина IL-4.

IL-6 секретијују активирани моноцити и неки аутори га убрајају у цитокине типа-2, иако делује као проинфламаторни цитокин (Müller N & Schwarz MJ, 2010). Интересовање за IL-6 постоји не само са имунолошког, већ и са неурохемијског и неурофармаколошког аспекта, јер је показано да га не производе искључиво глијалне ћелије, већ и неурони (Müller N et al., 2010).

Снижење IL-6 код примене антипсихотика показано је у претходним истраживањима (Kronfol Z & Remick DG, 2000; Kim YK et al., 2004; Schmitt A et al., 2005; Singh B et al., 2009; Potvin S et al., 2008; Meyer U, 2011), што је у складу и са нашим резултатима. Други истичу да клозапин утиче на повећање IL-6 у плазми током двонедељног, али не и дужег третмана (Maes M et al., 1994, 1997; Pollmacher T et al., 1996; Hinze-Selch D et al., 1998), док је обимнија студија показала да рисперидон и халоперидол не утичу значајно на серумске нивое IL-6 код пацијената са шизофренијом (O'Brien SM et al., 2008; Reale M et al., 2011). Такође је показано снижење IL-6 у плазми у егзацербацији симптома шизофреније након прекида узимања халоперидола (Watanabe Y et al., 2010). У две студије је установљена значајна позитивна корелација између нивоа IL-6 и психопатологије на почетку, као и између промена нивоа цитокина IL-6 и психопатологије након примене антипсихотика (Miller BJ et al., 2011).

Показано је да пацијенти који су резистентни на антипсихотике имају стално повишене нивое IL-6, а да није могуће поново успоставити равнотежу после терапије антипсихотика (Meyer U, 2011). Могуће је да је ово потврда клиничких налаза о

хетерогености синдрома схизофреније. Снижење концентрације IL-6 применом антипсихотика код наших пацијената корелира са чињеницом да они нису били резистентни на примењену терапију (Табела 11), а што је тврдња и других аутора (O'Brien SM et al., 2008).

Наши резултати су показали повећање серумског нивоа TGF- β и снижење серумске концентрације IL-27, код пацијената у првој психотичној епизоди након једномесечне терапије (Фигура 5) и статистички значајно ниже концентрације серумског IL-17 у првој психотичној епизоди у односу на здраве (Фигура 7). Ови резултати би могли објаснити који се ефекти могу приписати утицају антипсихотика, а шта може бити последица комплексне интеракције између TGF- β , IL-27 и IL-17 у раној фази болести.

Испитиван је већ утицај типичних и атипичних антипсихотика на стимулисану секрецију IL-17, али у *in vitro* условима. Демонстрирано је да сви антипсихотици, у различитим примењеним дозама, повећавају продукцију IL-17 (Himmerich H et al., 2011). У нашем истраживању смо после терапије установили ниже концентрације IL-17 у првој психотичној епизоди у односу на здраве. Показали смо и слабу негативну корелацију између IL-17/TGF- β и субскорова негативне и генералне психопатологије. Могуће је да је претходна примена антипсихотика у схизофренији разлог да су вредности овог цитокина више него у првој психотичној епизоди. Потребно је спровести допунска истраживања на пацијентима у каснијим стадијумима болести, како бисмо могли да подробније размотримо све аспекте тип-17 имунског одговора у схизофренији.

Посебно је важна имуносупресивна улога IL-27 у превенцији ексцесивне инфламације (Yoshida H et al., 2009; Gabay C & McInnes IB, 2009), што може бити

искоришћено у терапији неких аутоимунских поремећаја (Xu M et al., 2010). У првој психотичној епизоди смо показали снижење нивоа IL-27 после терапије антипсихотика, што можда није жељени ефекат. Супресија продукције IL-27 можда може указати на доминацију у смеру Th17, уместо Treg после примене антипсихотика. Потребно је размотрити и могући утицај других цитокина, нпр. IL-23 у схизофренији, пре и после примењене терапије.

Показали смо да је при лечењу антипсихотика TGF- β имао значајан пораст у првој психотичној епизоди, што можда указује на могућност за ране терапијске интервенције у схизофренији (Фигура 5).

Цитокини- маркери стања или обележја болести

Концепт „програмирања болести адултног доба у раном животу“ односи се на утицаје током пренаталног и раног постнаталног развоја, који могу условити трајне измене у емоционалним и бихејвиоралним функцијама (Bale TL et al., 2010). Цитокини су важни, не само за измене у понашању током акутизације поремећаја, већ могу условити и дуготрајне бихејвиоралне измене (Bilbo SD & Schwarz JM, 2009), односно ране инфекције могу условити одговарајући имунски одговор са адаптивним или маладаптивним последицама на каснија понашања особе.

Студије су указале и да се молекуларна основа схизофреније мења од раног стадијума ка хроничној форми, уз доказе о прогресивној природи схизофреног процеса (Monji A et al., 2009). Краткотрајни поремећај је доведен у везу са транскрипцијом, везивањем метала, експресијом рибонуклеинске киселине (ribonucleic acid- RNA) и везикуларним транспортом, док је дуготрајна болест доведена у везу са инфламацијом, одговором на стимулусе и имунским функцијама (Narayan et al., 2008).

Изазов је установити биолошке маркере, који у преклиничком стадијуму могу идентификовати особе у ризику да оболе и унапредити стратегије раних терапијских интервенција (Oertel-Knöchel V et al., 2011).

Установили смо разлике цитокинских профила пацијената у првој психотичној епизоди и пацијената са схизофренијом у релапсу, као и након примењене једномесечне терапије. Узимајући у обзир просечну дужину трајања поремећаја, у наше истраживање су доминантно били укључени пацијенти у ранијим стадијумима болести. Ову чињеницу

морамо размотрити у светлу добијених резултата. Цитокински профили могу се разликовати, како услед различите дужине трајања болести, тако и због утицаја антипсихотика.

У централном нервном систему је изгледа преобладајућа про- инфламаторна активност (Meyer U et al., 2011). Антиинфламаторна активност на периферији је изгледа покушај ограничавања инфламаторног процеса и превенирања развоја прогресивне хроничне инфламације (Meyer U et al., 2011). Упркос појачаном про- инфламаторном одговору, његова тежина је скромна у односу на значајну хроничну инфламацију у реуматоидном артритису или атеросклерози (Serhan & Savill, 2005), због чега се често назива „инфламацијом нижег степена“ (Fan X et al., 2007; Meyer U et al., 2011).

У запаљењу се догађа интеракција бројних специфичних медијатора, у које је укључен и CRP, протеин акутне фазе и генерални маркер инфламације. Код пацијената са схизофренијом је CRP доведен у везу са когнитивним пропадањем (Dickerson F et al., 2007), тежом психопатологијом (Fan X et al., 2007) и неким клиничким фенотиповима (Akanji AO et al., 2009). Показане су повишене вредности CRP у схизофренији, али такви налази у поновљеним истраживањима нису показани (Fernandez-Egea E et al., 2009). Измерене вредности CRP у нашем истраживању нису указале на акутно запаљење ни у једној групи испитаника, што можда може потврдити да су преобладајући имуносупресивни процеси, односно да је запаљење веома благо у раним стадијумима болести.

Бехтер је увео појам „умереног локализованог хроничног енцефалитиса“ (2004), како би описао благ, али хроничан инфламаторни процес у схизофренији (Müller N & Schwarz, 2010). Ослабљени тип- 1 имунски одговор је опсервиран у раним стадијумима

схизофреније, док хронични про- инфламаторни статус са преминацијом тип- 2 одговора и високих нивоа IL-6, може бити доминантан у каснијим стадијумима схизофреног поремећаја (Müller N & Schwarz, 2010).

Пошто IL-6 индукује аутоимуност, могуће је да се у каснијим фазама развије и аутоимунски процес у схизофренији (Müller N & Schwarz, 2010). Особе са схизофренијом имају различиту инциденцу неких аутоимунских болести у односу на општу популацију (Mahendran R et al., 2004). Подаци говоре о нижој стопи реуматоидног артритиса код схизофреније (Eaton WW et al., 1992; Vinogradov S et al., 1991). Неадекватан Th1 одговор може објаснити негативну асоцијацију између реуматоидног артритиса и схизофреније (Freudenreich O et al., 2010). Други разматрају истовремено обољевање од схизофреније и инсулин зависног дијабетес мелитуса (Finney GO, 1989). Постоји могућност да се аутоимунски процес развија код појединих типова или синдрома схизофреније, посебно узимајући у обзир чињеницу о повећању IL-6 код терапорезистенције (Lin A et al., 1998), што уз продукцију TGF- β усмерава Th ћелије у правцу Th17.

Хансон и Готсман (2005) су означили микроваскуларни систем мозга као кључно место у инфламацији у схизофренији, уз прогресију оштећења током болести и понављаних епизода запаљења. Познато је да је астма прототип Th2 посредоване болести, са запаљењем крвних судова и глатких мишића непосредно након излагања алергену (Abbas, 2007). Педерсон и сарадници (2012) су показали да слични обрасци постоје у имунском одговору код схизофреније и атопијских болести. Наши резултати сугеришу да имунски одговор у схизофренији може бити сличан оном у атопијским болестима и да се цитокински дисбаланс може кориговати антипсихотицима.

Вероватно је да се имунски профили пацијената са шизофренијом разликују у зависности од фазе поремећаја и примењене терапије. Могуће да је шизофренија и у имунском смислу хетерогени поремећај, па да различити типови шизофреније имају различите имунске профиле и одговоре.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата и дискусије изводимо следећи опште закључке:

1. Општа карактеристика психотичних пацијената је да су тип-1 и тип-17 одговори снижени, а тип-2 повишен, уз имуносупресивну активност кроз повећање серумске продукције регулаторног цитокина TGF- β . Код пацијената у првој психотичној епизоди доминира имуносупресија кроз повећање регулаторног цитокина TGF- β , а код пацијената у шизофренији у релапсу је тип-2 одговора повишен.
2. После примене антипсихотика код свих оболелих установљено је снижење серумског цитокина тип-2.

Специфични закључци истраживања су:

- a) Код свих психотичних пацијената су установљене ниже вредности IL-17, а више вредности IL-4 и TGF- β у односу на здраве. TGF- β би могао бити маркер за психозе.
- b) У групи пацијената са првом психотичном епизодом пре терапије су установљене више вредности TGF- β , а ниже вредности количника IL-17/TGF- β у односу на здраве. После терапије је установљено снижење IL-4, IL-6 и IL-27, а повећање TGF- β и значајно ниже вредности IL-17 у односу на здраве.

- c) У групи пацијената са шизофренијом пре терапије су установљене повишене вредности IL-4 и TGF- β у односу на здраве, а после терапије снижење IL-4 и IL-6, и више вредности TGF- β у односу на здраве.
- d) Пре терапије је установљена слаба негативна корелација између количника IFN- γ /TGF- β и скорова субскала негативне, опште психопатологије и укупног PANSS скорa. После примене терапије је утврђена слаба негативна корелација количника IFN- γ /TGF- β и укупног PANSS скорa и слаба негативна корелација количника IL-17/TGF- β и скорова субскала негативне и опште психопатологије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas A, Lichtman A. Osnovna imunologija: funkcije i poremećaji imunskog sistema, treće izdanje, Data Status, Beograd, 2008.
2. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 6th Edition, Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA, 2007.
3. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) Main reference: Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 534-537.
4. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2009; 169(1):56-61.
5. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Schizophr Res. 2007; 90(1-3):179-85.
6. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. Schizophr Res. 1999; 37(1):97-106.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

8. Appelberg B, Katila H, Rimón R. Plasma interleukin-1 beta and sleep architecture in schizophrenia and other nonaffective psychoses. *Psychosom Med*. 1997; 59(5):529-32.
9. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(7):711-21.
10. Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(2):150-8.
11. Arolt V, Weitzsch C, Wilke I, Nolte A, Pinnow M, Rothermundt M, Kirchner H. Production of interferon-gamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997; 6(2-3):145-52.
12. Atkins MB, Robertson MJ, Gordon M, Lotze MT, DeCoste M, DuBois JS, Ritz J, Sandler AB, Edington HD, Garzone PD, Mier JW, Canning CM, Battiato L, Tahara H, Sherman ML. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*. 1997; 3(3):409-17.
13. Avgustin B, Wraber B, Tavcar R. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Croat Med J*. 2005; 46(2):268-74.
14. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996; 20(1-2):199-203.

15. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, Nemeroff CB, Reyes TM, Simerly RB, Susser ES, Nestler EJ. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(4):314-9.
16. 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(1):61-9.
17. Baron M, Stern M, Anavi R, Witz IP. Tissue-binding factor in schizophrenic sera: a clinical and genetic study. *Biol Psychiatry*. 1977; 12(2):199-219.
18. Baumann B, Bogerts B. The pathomorphology of schizophrenia and mood disorders: similarities and differences. *Schizophr Res*. 1999; 39(2):141-8.
19. Bechter K. The mild encephalitis-hypothesis--new findings and studies. *Psychiatr Prax*. 2004; 31 Suppl 1:S41-3.
20. Becker D, Kritschmann E, Floru S, Shlomo-David Y, Gotlieb-Stematsky T. Serum interferon in first psychotic attack. *Br J Psychiatry*. 1990; 157:136-8.
21. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31(2-3):251-69.
22. Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*. 1987; 238(4826):524-6.
23. Besedovsky H, del Rey A. Neuroendocrine and metabolic responses induced by interleukin-1. *J Neurosci Res*. 1987; 18(1):172-8.

24. Bessler H, Levental Z, Karp L, Modai I, Djaldetti M, Weizman A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1995; 38(5):297-302.
25. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235–8.
26. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1):42-8.
27. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci*. 2009; 3:14.
28. Breder CD, Dinarello DA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*. 1988; 240:321-324.
29. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(5):889-95.
30. Carpenter WT Jr. Schizophrenia: The Beginning, The Change, The Future. Abstract Book, 14th World Congress of Psychiatry, 18-22 September, 2011- Buenos Aires, Argentina.
31. Carpenter WT. The facts of schizophrenia: a personal commentary. *Schizophr Res*. 2011; 128(1-3):3-4.
32. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M, Bosis S, Colombo F, Trabattoni D, Zagliani A, Clerici M. Cytokine profiles in schizophrenic

- patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(1):33-9.
33. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M, Bosis S, Colombo F, Trabattoni D, Zagliani A, Clerici M. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(1):33-9.
 34. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, Clerici M. Cytokine profiles in drug-naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2001; 47(2-3):293-8.
 35. Cazzullo CL, Saresella M, Roda K, Calvo MG, Bertrando P, Doria S, Clerici M, Salvaggio A, Ferrante P. Increased levels of CD8⁺ and CD4⁺ 45RA⁺ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1998; 31(1):49-55.
 36. Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabattoni D, Clerici M, Clerici M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998; 22(6):947-57.
 37. Cazzullo CL, Trabattoni D, Saresella M, Annoni G, Arosio B, Clerici M. Research on psychoimmunology. *World J Biol Psychiatry*. 2003; 4(3):119-23.
 38. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999; 42:963–70.
 39. Chance WT, Fischer JE. Aphagic and adipsic effects of interleukin-1. *Brain Res*. 1991 Dec 24;568(1-2):261-4.

40. Coffey CE, Sullivan JL, Rice JR. T lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1983; 18(1):113-9.
41. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol*. 2007; 2007:89195.
42. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 1003:318-27.
43. Crespo-Facorro B, Carrasco-Marín E, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, Fernandez-Prieto L, Leyva-Cobián F, Vázquez-Barquero JL. Interleukin-12 plasma levels in drug-naïve patients with a first episode of psychosis: effects of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res*. 2008; 158(2):206-16.
44. Crestani F, Seguy F, Dantzer R. Behavioural effects of peripherally injected interleukin-1: role of prostaglandins. *Brain Res*. 1991 Mar 1;542(2):330-5.
45. Davatelis G, Wolpe SD, Sherry B, Dayer JM, Chicheportiche R, Cerami A. Macrophage inflammatory protein-1: a prostaglandin-independent endogenous pyrogen. *Science*. 1989; 243(4894 Pt 1):1066-8.
46. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(11):1474-86.
47. DeLisi LE, Crow TJ. Is schizophrenia a viral or immunologic disorder? *Psychiatr Clin North Am*. 1986; 9(1):115-32.
48. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 93(1-3):261-5.

49. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GW, Le HV, Nagabhushan TL, Hamilton NC, Coceani F. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest.* 1984; 74(3):906-13.
50. Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(4):329-33.
51. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJ, Drexhage HA. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(6):746-55.
52. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun.* 2006; 20(6):532-45.
53. Duff GW, Durum SK. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin-1 are related. *Nature.* 1983; 304(5925):449-51.
54. Đukić- Dejanović S, Janković S. Medikamentozna terapija u psihijatriji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, 2005.
55. Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res.* 1992; 6(3):181-92.
56. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J. Neurosci.* 1996; 16:2508–2521.

57. El-Mallakh RS, Suddath RL, Wyatt RJ. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993; 17(3):383-91.
58. Erbağci AB, Herken H, Köylüoglu O, Yilmaz N, Tarakçıoglu M. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm*. 2001; 10(3):109-15.
59. Fan X, Goff DC, Henderson DC. Inflammation and schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007; 7(7):89-796.
60. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007; 149(1-3):267-7.
61. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, Esmatjes E, Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009; 194(5):434-8.
62. Finney GO. Juvenile onset diabetes and schizophrenia? *Lancet*. 1989; 2(8673):1214-5.
63. Fischer BA, Carpenter WT Jr. Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(9):2081-7.
64. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, Menon S, Clifford T, Hunte B, Lesley R, Muchamuel T, Hurst SD, Zurawski G, Leach MW, Gorman DM, Rennick DM. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001; 15(6):985-95.
65. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl j Med* 2003;349:1738-49.

66. Freidin M, Bennett MV, Kessler JACultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(21):10440-3.
67. Freudenreich O, Brockman MA, Henderson DC, Evins AE, Fan X, Walsh JP, Goff DC. Analysis of peripheral immune activation in schizophrenia using quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). *Psychiatry Res*. 2010; 176(2-3):99-102.
68. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997; 247(4):228-33.
69. Gabay C, McInnes IB. The biological and clinical importance of the 'new generation' cytokines in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(3):230.
70. Gadiant RA, Cron KC, Otten U. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synergistically stimulate nerve growth factor (NGF) release from cultured rat astrocytes. *Neurosci. Lett*. 1990; 117:335–340.
71. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, Rabin BS. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(8):668-72.
72. Ganguli R, Brar JS, Solomon W, Chengappa KN, Rabin BS. Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiatry Res*. 1992; 44(2):113-23.
73. Ganguli R, Rabin BS, Belle SH. Decreased interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1989; 26(4):427-30.

74. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res.* 1994; 51(1):1-10.
75. Gattaz WF, Dalgalarondo P, Schröder HC. Abnormalities in serum concentrations of interleukin-2, interferon-alpha and interferon-gamma in schizophrenia not detected. *Schizophr Res.* 1992; 6(3):237-41.
76. Gaughran F, O'Neill E, Cole M, Collins K, Daly RJ, Shanahan F. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998; 29(3):263-7.
77. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28(3):559-76.
78. Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2:46–53.
79. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 1999; 33(5):407-18.
80. Hama T, Kushima Y, Miyamoto M, Kubota M, Takei N, Hatanaka H. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience.* 1991; 40(2):445-52.
81. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 2005; 6:7

82. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17–producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6:1123–32.
83. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18(3):349-56.
84. Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 64(1):25-34.
85. Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174(1):151-62.
86. Himmerich H, Schönherr J, Fulda S, Sheldrick AJ, Bauer K, Sack U. Impact of antipsychotics on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res*. 2011; 45(10):1358-1365.
87. Hinze-Selch D, Becker EW, Stein GM, Berg PA, Mullington J, Holsboer F, Pollmächer T. Effects of clozapine on in vitro immune parameters: a longitudinal study in clozapine-treated schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(2):114-22.
88. Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H. Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995; 15(3):237-42.
89. <http://ichgcp.net/>
90. <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/index.html>
91. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What Happens After the First Episode? A Review of Progressive Brain Changes in Chronically Ill Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008; 34(2):354.

92. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(7):521-31.
93. Hyde TM, Crook JM. Cholinergic systems and schizophrenia: primary pathology or epiphenomena? *J Chem Neuroanat*. 2001; 22(1-2):53-63.
94. Ikezu T, Gendelman H. *Neuroimmune Pharmacology*, Springer, New York, 2008.
95. Inglot AD, Leszek J, Piasecki E, Sypula A. Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 1994; 35(7):464-73.
96. International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009; 460(7256):748-52.
97. Janković BD, Jakulić S, Horvat J. Delayed skin hypersensitivity reactions to human brain S-100 protein in psychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 1982; 17(6):687-97.
98. Jia P, Wang L, Meltzer HY, Zhao Z. Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data. *Schizophr Res*; 122(1-3):38-42.
99. Kalkman HO. Altered growth factor signaling pathways as the basis of aberrant stem cell maturation in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2009; 121(1):115-22.
100. Kallmann BA, Hüther M, Tubes M, Feldkamp J, Bertrams J, Gries FA, Lampeter EF, Kolb H. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease. *Diabetes*. 1997; 46(2):237-43.
101. Kapás L, Hong L, Cady AB, Opp MR, Postlethwaite AE, Seyer JM, Krueger JM. Somnogenic, pyrogenic, and anorectic activities of tumor necrosis factor-alpha and TNF-alpha fragments. *Am J Physiol*. 1992; 263(3 Pt 2):R708-15.

102. Kapás L, Krueger JM. Tumor necrosis factor-beta induces sleep, fever, and anorexia. *Am J Physiol.* 1992; 263(3 Pt 2):R703-7.
103. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimón R. Plasma levels of interleukin-1 beta and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophr Res.* 1994a; 12(1):29-34.
104. Katila H, Cantell K, Hirvonen S, Rimón R. Production of interferon-alpha and gamma by leukocytes from patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1989; 2(4-5):361-5.
105. Katila H, Hurme M, Wahlbeck K, Appelberg B, Rimón R. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 1994b; 30(1):20-3.
106. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. *J Neurochem.* 2008; 106(2):815-25.
107. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res.* 2007; 92(1-3):108-15.
108. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987; 13:261-276.
109. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale Manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, 1994.

110. Kecmanović D. Shizofrenija. Psihijatrija, II prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska knjiga Beograd- Zagreb, 1983; 355-408.
111. Keller WR, Fischer BA, Carpenter WT Jr. Revisiting the diagnosis of schizophrenia: where have we been and where are we going? *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17(2):83-8.
112. Kim YK, Lee MS, Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1998; 43(9):701-4.
113. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, Leonard BE. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28(7):1129-34.
114. Kimura M, Majde JA, Toth LA, Opp MR, Krueger JM. Somnogenic effects of rabbit and recombinant human interferons in rabbits. *Am J Physiol.* 1994; 267(1 Pt 2):R53-61.
115. Kipnis J, Cohen H, Michael C, Ziv Y and Schwartz M. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: Implication for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions *PNAS* 2004; 101(21):8180-8185.
116. Knight JG, Menkes DB, Highton J and Adams DD. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2007; 12:424-431.
117. Koliaskina G, Tsutsulkovskaya M, Domashneva I, Maznina T, Kielholz P, Gastpar M, Bunney W, Rafaelsen O, Heltberg J, Coppen A, Hippus H, Hoecherl B, Vartanian F. Antithymic immune factor in schizophrenia. A World Health Organization study. *Neuropsychobiology.* 1980; 6(6):349-55.

118. Korn T, Anderson AC, Bettelli E, Oukka M. The dynamics of effector T cells and Foxp3⁺ regulatory T cells in the promotion and regulation of autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2007; 191(1-2):51-60.
119. Körschenhausen DA, Hampel HJ, Ackenheil M, Penning R, Müller N. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophr Res.* 1996; 19(2-3):103-9.
120. Koyasu S, Moro K. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology.* 2011; 132(4):475-81.
121. Kriegstein K, Zheng F, Unsicker K, Alzheimer C. More than being protective: functional roles for TGF- β /activin signaling pathways at central synapses. *Trends Neurosci.* 2011; 34(8):421-9.
122. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(5):683-94.
123. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol.* 1984; 246(6 Pt 2):R994-9.
124. Kudoh A, Sakai T, Ishihara H, Matsuki A. Plasma cytokine response to surgical stress in schizophrenic patients. *Clin Exp Immunol.* 2001; 125(1):89-93.
125. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, Belmonte-de-Abreu PS, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Gama CS. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011; 33(3):268-74.

126. Labuzek K, Kowalski J, Gabryel B, Herman ZS. Chlorpromazine and loxapine reduce interleukin-1 β and interleukin-2 release by rat mixed glial and microglial cell cultures. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(1):23-30.
127. Lajtha A, ed. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, 3rd ed., Neuroimmunology, Springer, New York, 2010; 165.
128. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. Role of interleukin 6 in fever in rats. *Am J Physiol.* 1990; 258(3 Pt 2):R798-803.
129. Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007; 12(6):572-80.
130. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG. The role of IL-10 and TGF- β in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2002; 129(4):263–276.
131. Lewis S, Escalona R, Keith S. Phenomenology of Schizophrenia, Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, ninth edition, 2009; 1:1433-1451.
132. Ley S, Weigert A, Brüne B. Neuromediators in inflammation--a macrophage/nerve connection. *Immunobiology.* 2010; 215(9-10):674-84.
133. Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology.* 1997; 37(1):75-86.
134. Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1993; 150(9):1408-10.

135. Lieberman JA, Javitch JA, Moore H. Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(8):931-6.
136. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpé S, Maes M. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 1998; 32(1):9-15.
137. Lu XH, Dwyer DS. Second-generation antipsychotic drugs, olanzapine, quetiapine, and clozapine enhance neurite outgrowth in PC12 cells via PI3K/AKT, ERK, and pertussis toxin-sensitive pathways. *J Mol Neurosci*. 2005; 27(1):43-64.
138. Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M, van den Bersselaar L, Oppers B, Coenen-De Roo CJ, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest* 2000; 105:1697–710.
139. Lubberts E, Joosten LA, van den Bersselaar L, Helsen MM, Bakker AC, van Meurs JB, et al. Adenoviral vector-mediated overexpression of IL-4 in the knee joint of mice with collageninduced arthritis prevents cartilage destruction. *J Immunol* 1999; 163:4546–56.
140. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura G, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Lin A, Racagni G, Altamura CA. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000; 10(2):119-24.
141. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Altamura CA. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects

- of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res.* 2002; 54(3):281-91.
142. 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 Psychiatr Res.* 1995; 29(2):141-52.
143. 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(2-3):221-5.
144. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 89(5):346-51.
145. Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore.* 2004; 33(3):320-3.
146. Mahendran R, Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore.* 2004; 33(3):320-3.
147. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor- β induces development of the TH17 lineage. *Nature* 2006; 441:231-4.
148. Marić J. Klinička psihijatrija, XI izdanje, "Megraf", Beograd, 2005.
149. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001; 27(3):457-76.

150. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 295–318.
151. McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(9):1291-7.
152. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Effect of centrally administered interleukin-1 and endotoxin on food intake of fasted rats. *Physiol Behav.* 1986; 36(4):745-9.
153. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* 2006; 27(1):17-23.
154. Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000; 31(2-3):288-94.
155. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther.* 2011; 132(1):96-110.
156. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(8):1507-18.
157. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(7):663-71.
158. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Engl J Med* 2009; 361:888-898.

159. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol.* 1997; 159(6):2994-9.
160. Miyaoka T. Clinical potential of minocycline for schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008; 7(4):376-81.
161. Moises HW, Schindler L, Leroux M, Kirchner H. Decreased production of interferon alpha and interferon gamma in leucocyte cultures of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1985; 72(1):45-50.
162. Möller HJ. Development of DSM-V and ICD-11: tendencies and potential of new classifications in psychiatry at the current state of knowledge. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63(5):595-612.
163. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63:257-265
164. Müller N, Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res.* 1995; 14(3):223-8.
165. Müller N, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997; 247(6):308-13.
166. Müller N, Riedel M, Gruber R, Manfred A. and Schwarz M. The Immune System and Schizophrenia- An Integrative View. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 917:456-67.
167. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Möller HJ, Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effects of

- celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(6):1029-34.
168. Müller N, Riedel M, Schwarz MJ. Psychotropic effects of COX-2 inhibitors- a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(6):266-9.
 169. Müller N, Schlesinger BC, Hadjamu M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M, Wank R, Gruber R. Increased frequency of CD8 positive gamma/delta T-lymphocytes (CD8+ gamma/delta+) in unmedicated schizophrenic patients: relation to impairment of the blood-brain barrier and HLA-DPA*02011. *Schizophr Res*. 1998; 32(1):69-71.
 170. Müller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010; 6(3):213-220.
 171. Naïdenova NN, Miriutova TL, Vasil'eva OA. The interferon system of patients with schizophrenia during therapy. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1988; 88(1):96-100.
 172. Nakajima K, Honda S, Tohyama Y, Imai Y, Kohsaka S, Kurihara T. Neurotrophin secretion from cultured microglia. *J. Neurosci. Res*. 2001; 65:322–331.
 173. Narayan S, Tang B, Head SR, Gilmartin TJ, Sutcliffe JG, Dean B, Thomas EA. Molecular profiles of schizophrenia in the CNS at different stages of illness. *Brain Res*. 2008; 1239:235-48.
 174. Naudin J, Mège JL, Azorin JM, Dassa D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996; 20(3):269-73.

175. Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC. Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49(1-2):99-105.
176. O'Brien SM, Scully P, Dinan TG. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008; 160(3):256-62.
177. O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB, Liebert B, Lloyd A, Wakefield D, McConaghy N. Increased production of interleukin-2 (IL-2) but not soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res.* 1996; 65(3):171-8.
178. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008; 40(9):1053-5.
179. Oertel-Knöchel V, Bittner RA, Knöchel C, Prvulovic D, Hampel H. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011; 95(4):686-702.
180. Opler LA, Kay SR, Lindenmayer JP, Fiszbein A. Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). Toronto: Multi-Health Systems, 1992.
181. Pae CU, Yoon CH, Kim TS, Kim JJ, Park SH, Lee CU, Lee SJ, Lee C, Paik IH. Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6(4):666-71.
182. Pandey RS, Gupta AK, Chaturvedi UC. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies. *Biol Psychiatry.* 1981; 16(12):1123-36.

183. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005; 6:1133–41.
184. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Børglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study. *Schizophr Res*. 2012; 138(1):58-62.
185. Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci*. 2007; 30(10): 527-35.
186. Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res*. 2000; 34(6):369-82.
187. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(5):403-9.
188. Ponomarev ED, Maresz K, Tan Y, Dittel BN. CNS-Derived Interleukin-4 Is Essential for Autoimmune Inflammation and Induces a Alternative Activation in Microglial Cells. *The Journal of Neuroscience*. 2007; 27(40):10714 –10721.
189. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(8):801-8.
190. Preble OT, Torrey EF. Serum interferon in patients with psychosis. *Am J Psychiatry*. 1985; 142(10):1184-6.
191. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Plasticity of Mature Synapses and Circuits. *Neurosciences*, Third Edition, Sinauer Associates, Inc, Sunderland, Massachusetts, U.S.A., 2004; 2:575-613.

192. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol Histopathol.* 2002; 17(1):273-88.
193. Ramchand R, Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP. Increased serum IgE in schizophrenic patients who responded poorly to neuroleptic treatment. *Life Sci.* 1994; 54(21):1579-84.
194. Rapaport MH, Bresee C. Serial mitogen-stimulated cytokine production from continuously ill patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(2):428-34.
195. Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 90(5):311-5.
196. Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM. Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46(3):291-2.
197. Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Tamarkin L, Kirch DG, Paul SM. CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers. *Schizophr Res.* 1997; 25(2):123-9.
198. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, Di Nicola M, Grilli A. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci.* 2011; 12:13.
199. Ribeiro RC, Rill D, Roberson PK, Furman WL, Pratt CB, Brenner M, Crist WM, Pui CH. Continuous infusion of interleukin-2 in children with refractory malignancies. *Cancer.* 1993; 72(2):623-8.

200. Riedel M, Strassnig M, Schwarz MJ, Müller N. COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia: rationale for use and evidence to date. *CNS Drugs*. 2005; 19(10):805-19.
201. Rimón R, Ahokas A, Hintikka J, Heikkilä L. Serum interferon in schizophrenia. *Ann Clin Res*. 1985; 17(4):139-40.
202. Rothermundt M, Arolt V, Leadbeater J, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport*. 2000; 11(15):3385-8.
203. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology*. 1998; 37(4):186-93.
204. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological Dysfunction in Schizophrenia: A Systematic Approach *Neuropsychobiology* 1998; 37:186-193.
205. Sadock BJ, Sadock VA. Schizophrenia. Kaplan & Sadock's Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry, Tenth Edition, Lippincot Williams & Wilkins, Wolter Kluwer Bussiness, Philadelphia, USA, 2007: 467-498.
206. Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, Kreuger J, Lindholm E, Jazin E. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry*. 2007; 7:46.
207. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*. 1987; 238(4826):522-4.

208. Sarkar S, Tesmer LA, Hindnavis V, Endres JL, Fox DA. Interleukin-17 as a molecular target in immune-mediated arthritis: immunoregulatory properties of genetically modified murine dendritic cells that secrete interleukin-4. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(1):89-100.
209. Sasayama D, Wakabayashi C, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2011; 45(11):1439-44.
210. Schattner A, Cori Y, Hahn T, Sirota P. No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *J Autoimmun.* 1996; 9(5):661-6.
211. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 10(2):127- 155.
212. Schmitt A, Bertsch T, Tost H, Bergmann A, Henning U, Klimke A, Falkai P. Increased serum interleukin-1beta and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005; 1(2):171-7.
213. Schulte-Herbruggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *J. Neuroimmunol.* 2005; 160:204–209.
214. Selemon LD. Regionally Diverse Cortical Pathology in Schizophrenia: Clues to the Etiology of the Disease. *Schizophr Bull.* 2001; 27(3):349.
215. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005; 6(12):1191-7.

216. Shi J, Levinson DF, Duan J et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 753-757.
217. Singh B, Bera NK, Nayak CR, Chaudhuri TK. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. *Cytokine*. 2009; 47(1):1-5.
218. Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P. Increased interleukin-1 and interleukin-3 like activity in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995; 19(1):75-83.
219. Sirota P. Is schizophrenia an autoimmune disease? *Isr J Med Sci*. 1990; 26(12):694-7.
220. 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(2):157-64.
221. Sperner-Unterweger B, Gaggl S, Fleischhacker WW, Barnas C, Herold M, Geissler D. Effects of clozapine on hematopoiesis and the cytokine system. *Biol Psychiatry*. 1993; 34(8):536-43.
222. Sperner-Unterweger B, Whitworth A, Kemmler G, Hilbe W, Thaler J, Weiss G, Fleischhacker WW. T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1999; 38(1):61-70.
223. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009; 460(7256):744-7.
224. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13: 139-145.

225. Stojiljković S. Grupa shizoferinja, u Psihijatrija sa medicinskom psihologijom. Medicinska knjiga Beograd- Zagreb, 1972, Beograd.
226. Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(6):570-84.
227. Suzuki T, Shimotohno K. Continuous depolarization induces choline acetyltransferase activity in septal and hippocampal co-cultured embryonic rat neurons. *Neurosci Lett*. 2006; 394(1):79-81.
228. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Exp Med*. 2006; 203(4):809-12.
229. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006; 117(4):443–442.
230. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2001; 47(1):13-25.
231. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene, Institut za mentalno zdravlje, 2003, Beograd.
232. Tost H, Ende G, Ruf M, Henn FA, Meyer-Lindenberg A. Functional imaging research in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2005; 67:95-118.
233. Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. A decrease in interleukin-1

receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res.* 2003; 46(3):299-307.

234. Tzartos JS, Frieze MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008; 172(1):146-55.
235. Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999; 87(2-3):129-36.
236. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(2):139-49.
237. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24:179–89.
238. Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A, Homo-Delarche F, Ginestet D, Loo H, Zarifian E, Bach JF. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry.* 1989; 146(5):609-16.
239. Villemain F, Chatenoud L, Guilibert E, Pelicier Y, Bach JF. Decreased production of interleukin-2 in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 496:669-75.
240. Vinogradov S, Gottesman II, Moises HW, Nicol S. Negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):669-78.

241. Volarevic V, Milovanovic M, Ljubic B, Pejnovic N, Arsenijevic N, Nilsson U, Leffler H, Lukic ML. Galectin-3 deficiency prevents concanavalin A- induced hepatitis in mice. *Hepatology*. 2012; 55(6):1954-64.
242. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 64(3):217-30.
243. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(7):890-7.
244. Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996; 246(5):279-84.
245. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, World Health Organization, Geneva, 1992.
246. www.dsm5.org
247. Xu HM, Wei J, Hemmings GP. Changes of plasma concentrations of interleukin-1 alpha and interleukin-6 with neuroleptic treatment for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994; 164(2):251-3.
248. Xu M, Mizoguchi I, Morishima N, Chiba Y, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27. *Clin Dev Immunol*. 2010; 2010. pii: 832454. Epub 2010 Sep 14.

249. Yang ZW, Chengappa KN, Shurin G, Brar JS, Rabin BS, Gubbi AV, Ganguli R. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 1994; 24(2):449-55.
250. Yarlagadda A, Hampe CS, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of ratiometric molecular analysis in schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont).* 2010; 7(12):20-3.
251. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(2):181-213.
252. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(1):131-45.
253. Yoshida H, Nakaya M, Miyazaki Y. Interleukin 27: a double-edged sword for offense and defense. *J Leukoc Biol.* 2009; 86(6):1295-303.
254. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res.* 1994; 643(1-2):40-9.
255. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30(8):1532-8.
256. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 2002; 57(2-3):247-58.
257. Zheng LT, Hwang J, Ock J, Lee MG, Lee WH, Suk K. The antipsychotic spiperone attenuates inflammatory response in cultured microglia via the reduction of

proinflammatory cytokine expression and nitric oxide production. J Neurochem. 2008; 107(5):1225-35.

258. Ђукић Дејановић С, Боровчанин М. Неуропластичност и нове терапијске могућности у схизофренији. Енграми- часопис за клиничку психијатрију, психологију и граничне дисциплине 2010; 32(4):45-52.
259. Ђукић Дејановић С. Психијатрија- уџбеник за студенте медицине. Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, 2011.