



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές
Επιστήμες (BBE)»**

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

**Ο ρόλος των χεμοκινών και των απολιπο-πρωτεϊνών στη
σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.**

Ροντογιάννη Παρασκευή

**Επιβλέπων Καθηγητής: Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Ψυχιατρικής**

Ιωάννινα 2025



UNIVERSITY OF IOANNINA
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



**PROGRAMME OF POSTGRADUATE STUDIES “BASIC
BIOMEDICAL SCIENCES”**

**Role of chemokines and apolipoproteins in schizophrenia
and First Episode of Psychosis**

Rontogianni Paraskevi

Supervisor: Petrikis Petros, Associate Professor of Psychiatry

Ioannina 2025

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης:

1. Πετρίκης Πέτρος – Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
2. Νάκα Αικατερίνη - Καθηγήτρια Τμήματος Καρδιολογίας
3. Λεονταρίτης Γεώργιος - Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακολογίας

Στους γονείς μου,
που στάθηκαν φως όταν όλα έμοιαζαν θολά
και γη σταθερή όταν όλα άλλαζαν.
Ό,τι έγινα, ξεκίνησε από εσάς.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον επιβλέποντα καθηγητή μου, Πετρίκη Πέτρο, για την καθοριστική του συμβολή στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Περισσότερο από ακαδημαϊκός καθοδηγητής, υπήρξε ένας άνθρωπος που πίστεψε σε εμένα ακόμα και στις στιγμές που εγώ αμφέβαλλα για τον εαυτό μου. Χωρίς τη δική του στήριξη, αυτή η εργασία δεν θα ήταν η ίδια, αλλά ούτε κι εγώ.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την καθηγήτρια κ. Νάκα Αικατερίνη και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Λεονταρίτη Γεώργιο για την αποδοχή της διπλωματικής μου εργασίας για τη συμβολή τους μέσα από τον επιστημονικό τους λόγο και τη θετική τους διάθεση. Επιπρόσθετα ευχαριστώ θερμά την ομότιμη καθηγήτρια κ. Βεζυράκη Πατρώνα για τον τρόπο που προσέγγισε την εργασία μου: με κριτικό πνεύμα αλλά και με πραγματικό ενδιαφέρον. Τα σχόλιά της δεν ήταν απλώς διορθωτικά – ήταν αφορμή για σκέψη και εξέλιξη.

Με ιδιαίτερη εκτίμηση και ειλικρινή ευγνωμοσύνη, θα ήθελα να ευχαριστήσω δύο εξαιρετικούς συναδέλφους και φίλους την Παππά Χριστίνα και τον Καραμπά Ανδρέα. Η κλινική τους ματιά, οι εύστοχες παρατηρήσεις και η διάθεση να βοηθήσουν κάθε φορά που το ζήτησα έκαναν τη διαφορά. Πέρα όμως από το επιστημονικό κομμάτι, τους ευχαριστώ για τις στιγμές γέλιου, τις έξυπνες ατάκες και τη διακριτική τους ικανότητα να ξέρουν πάντα πότε χρειάζεται σοβαρότητα και πότε λίγο χιούμορ για να πάρεις ανάσα.

Θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή Υφαντή Θωμά αλλά και όλους τους συναδέλφους του Κέντρου Ψυχικής Υγείας Ιωαννίνων όπου με την παρουσία τους, οι συζητήσεις, οι συμβουλές αλλά και τα κοινά γέλια έκαναν πιο εύκολες τις δύσκολες στιγμές και πιο όμορφες τις επιτυχίες.

Τέλος άφησα δυο πολύτιμους θυσανούρους, την Ευθαλία Ρούσσου και την Δέσποινα Καλτσίδη. Οι άνθρωποι που έκαναν το αφάνταστο όνειρο να πλησιάζει. Σας οφείλω πολλά παραπάνω από ευχαριστώ.

Με σεβασμό, εκτίμηση και χαμόγελο – σας ευχαριστώ.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
Περίληψη	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή	10
Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	11
Κεφάλαιο 1 ^ο : Σχιζοφρένεια	11
1.1 Επιδημιολογία	14
1.2 Παθοφυσιολογία.....	14
1.3 Ιατρικό Ιστορικό και Φυσική Εξέταση.....	15
1.4 Εκτίμηση	18
1.5 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις.....	19
1.6 Διαφορική διάγνωση από άλλες ψυχιατρικές διαταραχές	21
Κεφάλαιο 2 ^ο : Οι Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στη σχιζοφρένεια	21
2.1 Κυτοκίνες	21
2.2 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.....	26
2.3 Το σύστημα του συμπληρώματος	27
2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας και της σημασίας της επιστημονικής έρευνας για την ανοσολογική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια.	31
2.6 Θεμελιώδεις διαδικασίες.....	33
2.7 Επιπτώσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και της ανοσοθεραπείας.	37
2.8 Η Υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια	39
2.8.1 Η Διαταραχή της ισορροπίας Th1-Th2	39
2.8.2 Η Υπόθεση της μικρογλοίας	40
Κεφάλαιο 3ο: Ο ρόλος των χεμοκινών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.....	44
3.1 Ο ρόλος των χεμοκινών	44
3.2 Αυξημένα επίπεδα χεμοκίνης CCL22 ορού στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο: συσχετίσεις με συμπτώματα, περιφερική ανοσολογική κατάσταση και in vivo λειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου.....	45
3.3 Διερεύνηση της δραστηριότητας των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου σε έναν ζωντανό οργανισμό και της αλληλεπίδρασής του με τις χημειοκίνες που υπάρχουν στην κυκλοφορία του αίματος.	51
Κεφάλαιο 4 ^ο : Ο ρόλος των απολιπο-πρωτεϊνών και ΠΨΕ	54
4.1 Η αλληλόμορφη απολιποπρωτεΐνη E-ε4 προβλέπει την κλιμάκωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην ύστερη ενήλικη ζωή	57

4.2 Αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης D στο πλάσμα στη σχιζοφρένεια και η θεραπεία και η έκβασή της	59
4.2.1 Η ApoD στο Νευρικό Σύστημα.....	60
4.2.2. Ο ρόλος του ApoD στις Νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια	61
4.3 Γονότυπος απολιποπρωτεΐνης E και σχιζοφρένεια	62
Συμπεράσματα	65
Βιβλιογραφία	67

Περίληψη

Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχική διαταραχή που επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ορίζεται από μια ποικιλία συμπτωμάτων που συχνά εκδηλώνονται στην ύστερη εφηβεία ή στις αρχές της ενηλικίωσης και είναι ελαφρά συχνότερη στους άνδρες. Οι πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Τα εξατομικευμένα και ενδεδειγμένα σχέδια θεραπείας, τα οποία περιλαμβάνουν τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση θετικών συμπτωμάτων και η τεκμηριωμένη ψυχοκοινωνική θεραπεία, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αυτή η στρατηγική εγγυάται ότι οι επαγγελματίες υγείας αποκτούν ολοκληρωμένη και πολυεπίπεδη κατανόηση της επιδημιολογίας, της γενετικής, της κλινικής παρουσίασης και της θεραπείας της σχιζοφρένειας. Ο στόχος αυτής της έρευνας είναι η διερεύνηση του ρόλου των χεμοκινών και των απολιποπρωτεϊνών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος αυτής της μελέτης, πραγματοποιήθηκε μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση αναζητώντας σχετικές δημοσιεύσεις και έρευνες για το θέμα που εξετάζεται σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις δεδομένων όπως το Pubmed, το Researchgate και το GoogleScholar.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί ο ρόλος των χεμοκινών και των απολιποπρωτεϊνών έχουν δείξει αναφορικά με τις χεμοκίνες ότι η μη φυσιολογική ρύθμιση της έκφρασης των χεμοκινών μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη νευροφλεγμονής σε άτομα με σχιζοφρένεια, υποδεικνύοντας τη συμμετοχή των χεμοκινών στις νευροανοσιακές διεργασίες που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.

Όσον αφορά τις απολιποπρωτεΐνες, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, την έμφυτη ανοσία και τη συναπτική μεταβίβαση, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ψύχωσης πρώτου επεισοδίου και σχιζοφρένειας. Σχετικές έρευνες υποστηρίζουν την επίδραση των απολιποπρωτεϊνών στην εμφάνιση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου,

Λέξεις κλειδιά: σχιζοφρένεια, πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, χεμοκίνες, απολιποπρωτεΐνες, εφηβεία, ενήλικη ζωή

Abstract

Schizophrenia is a neurological disorder that affects approximately 1% of the world's population. It is defined by a variety of symptoms that often appear in late adolescence or early adulthood and are more prevalent in males. Possible causes include genetic, environmental and neurological factors. Individualized and thorough treatment plans, which include the use of antipsychotic medications to address positive symptoms and evidence-based psychosocial therapy, are critical to improving patients' quality of life. This strategy ensures that health professionals gain a comprehensive and complex understanding of the epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment of schizophrenia. Therefore, the aim of this research is to investigate the role of chemokines and apolipoproteins in schizophrenia and first-onset psychosis.

In order to achieve the objective of this study, an extensive literature review was conducted by searching for relevant publications and research on the topic under consideration in reputable scientific databases such as Pubmed, Researchgate and Google Scholar.

Studies conducted to investigate the role of chemokines and apolipoproteins have shown with respect to chemokines that abnormal regulation of chemokine expression may contribute to the development of neuroinflammation in individuals with schizophrenia, indicating the involvement of chemokines in the neurological processes associated with schizophrenia.

As for apolipoproteins, which play an important role in lipid metabolism, innate immunity and synaptic transmission, have been associated with the development of first-episode psychosis and schizophrenia, the investigations conducted have attempted to depict the effect of apolipoproteins on the onset of first-episode psychosis. , allowing the identification of a distinct population requiring intensive medical care and tailored interventions, particularly in the middle to later stages of adulthood.

Key words: schizophrenia, first psychotic episode, chemokines, apolipoproteins, adolescence, adulthood

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια, μια σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από -θετικά συμπτώματα, όπως, παραληρητικές ιδέες, ασυνάρτητη ομιλία, χαοτική συμπεριφορά, -αρνητικά συμπτώματα, όπως μειωμένη συναισθηματική έκφραση, μειωμένη βούληση, μειωμένη λειτουργικότητα και -γνωσιακά συμπτώματα (δυσκολίες στη συγκέντρωση, την προσοχή, την επεξεργασία πληροφοριών, τη λήψη αποφάσεων και το σχεδιασμό του μέλλοντος) Τα συμπτώματα εκδηλώνονται συχνά κατά τα τελευταία στάδια της εφηβείας ή την πρώιμη ενήλικη ζωή και η ασθένεια φαίνεται να έχει ελαφρά υψηλότερο επιπολασμό στους άνδρες. Οι πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς, νευροαναπτυξιακούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει κανένα γονίδιο που να μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε αυτό. Πιθανόν, είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ πολλών γονιδίων ή και επιγενετικών διαταραχών. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν περιγεννητικούς και μαιευτικούς παράγοντες,, ψυχολογικό στρες και τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, ιδιαιτερώς της κάνναβης. Η σχιζοφρένεια συνδέεται με διαταραχές στη λειτουργία νευροδιαβιβαστών όπως η ντοπαμίνη και το γλουταμινικό οξύ, καθώς και με αλλαγές στη δομή του εγκεφάλου. Εξατομικευμένα και ενδεδειγμένα θεραπευτικά προγράμματα, τα οποία περιλαμβάνουν τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση θετικών συμπτωμάτων και ψυχοκοινωνικές θεραπείες βασισμένες σε στοιχεία, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αυτή η δραστηριότητα παρέχει στους επαγγελματίες υγείας ολοκληρωμένες πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία, τη γενετική, την κλινική παρουσίαση και τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Στόχος της παρούσας εργασίας αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου των χεμοκινών και των απολιπο-πρωτεϊνών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός της παρούσας εργασίας, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση με αναζήτηση σχετικών άρθρων και μελετών που πραγματεύονται το θέμα σε έγκυρες επιστημονικές βιβλιοθήκες όπως το Pubmed, το Researchgate και το GoogleScholar.

Η εργασία διαχωρίζεται σε τέσσερα κεφάλαια. Εκτός από το παρόν εισαγωγικό κεφάλαιο, στο πρώτο κεφάλαιο αναλύεται η σχιζοφρένεια. Ειδικότερα, παρουσιάζεται η επιδημιολογία της σχιζοφρένειας, η παθοφυσιολογία, το ιατρικό ιστορικό και η

φυσική εξέταση, ο τρόπος που πραγματοποιείται η εκτίμηση της διάγνωσης, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις και η διαφορική διάγνωση.

Στο δεύτερο κεφάλαιο εξηγούνται οι κυτοκίνες και ο ρόλος τους στη σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα αναλύονται οι κυτοκίνες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζονται από αυτές, η απεικόνιση της νευροφλεγμονής στη σχιζοφρένεια, η αξιολόγηση της ποιότητας και της σημασίας της επιστημονικής έρευνας για την ανοσολογική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια, οι επιπτώσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και της ανοσοθεραπείας και τέλος αναλύεται η υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια που αφορά τη διαταραχή της ισορροπίας Th1- Th2 και την υπόθεση της μικρογλοίας.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται ο ρόλος των χεμοκινών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο με έμφαση στα αυξημένα επίπεδα της χεμοκίνης CCL22 ορού.

Στο τέταρτο κεφάλαιο αναλύεται ο ρόλος των απολιπο-πρωτεϊνών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο. Ειδικότερα, θα αναφερθούμε στις διαταραχές της αλληλόμορφης απολιποπρωτεΐνης E-ε4, της απολιποπρωτεΐνης D στο πλάσμα ασθενών με σχιζοφρένεια πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και τη θεραπεία με αντιψυχωσικά. Συγκεκριμένα αναλύεται πως η ApoD επιδρά στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ποιος είναι ο ρόλος της στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Η παρούσα εργασία ολοκληρώνεται με την παρουσίαση των συμπερασμάτων και της βιβλιογραφίας.

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Κεφάλαιο 1^ο: Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή ψυχική διαταραχή που επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού και συγκαταλέγεται στις δέκα κορυφαίες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως. Ο Emil Kraepelin χαρακτήρισε τη σχιζοφρένεια αρχικά «dementia praecox» δηλαδή πρόωμη άνοια δηλαδή πρόωρη άνοια, την οποία ο Eugen Bleuler επαναπροσδιόρισε στη συνέχεια ως «σχιζοφρένεια». Ο όρος επινοήθηκε για πρώτη φορά το 1908 και προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «schizo» που σημαίνει διάσπαση και «phren» που σημαίνει μυαλό, έχοντας στόχο να προσδιορίσει ότι οι βασικές νοητικές λειτουργίες όπως η προσωπικότητα, η μνήμη, η σκέψη και η αντίληψη χάνουν

την μεταξύ τους επικοινωνία. Η σχιζοφρένεια ορίζεται από -θετικά ψυχωτικά συμπτώματα, όπως παραληρητικές ιδέες, ακουστικές ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία και αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά,- αρνητικά συμπτώματα όπως μειωμένο κίνητρο και εκφραστικότητα αλλά και -γνωστικά ελλείμματα που επηρεάζουν την εκτελεστική λειτουργία, τη μνήμη και την ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας (Jauhar et al, 2022).

Ο αντίκτυπος της σχιζοφρένειας στην καθημερινή ζωή ποικίλλει με αρκετούς ανθρώπους να παρουσιάζουν στις μέρες μας ανάκαμψη. Άτομα με πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, ωστόσο, αντιμετωπίζουν εμπόδια όπως η κοινωνική απομόνωση, το στίγμα και οι μειωμένες προοπτικές για τη δημιουργία στενών δεσμών. Τα ποσοστά ανεργίας για τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι σημαντικά αυξημένα. Παράγοντες που περιλαμβάνουν ανεπαρκή διατροφή, παχυσαρκία, χρήση καπνού και ταυτόχρονη χρήση ναρκωτικών είναι ευρέως διαδεδομένοι, μειώνοντας σωρευτικά το προσδόκιμο ζωής κατά περίπου 13 έως 15 χρόνια (Hjorthøj et al, 2017). Ο κίνδυνος αυτοκτονίας στη διάρκεια της ζωής σε άτομα με σχιζοφρένεια κυμαίνεται από 5% έως 10%.

Ωστόσο, η ύπαρξη των αρνητικών και γνωστικών συμπτωμάτων της διαταραχής εμποδίζουν σε μεγάλο βαθμό την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα και συχνά παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση ακόμη και στην αντιψυχωσική φάρμακευτική αγωγή. (Kahn, 2020).

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας καθορίζεται μέσω μιας κλινικής προσέγγισης, βασισμένης αποκλειστικά στη λήψη ενός ολοκληρωμένου ψυχιατρικού ιστορικού και στον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών ψύχωσης. Οι παράγοντες κινδύνου για αυτήν την πάθηση περιλαμβάνουν: επιπλοκές κατά τον τοκετό, την εποχή του χρόνου που γεννιέται το άτομο, σοβαρός υποσιτισμός στη μητέρα, γρίπη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κληρονομικό ιστορικό σχιζοφρένειας, πρώιμο τραύμα (κακοποίηση, παραμέληση), την χρήση ψυχοτρόπων ουσιών, κοινωνική απομόνωση, χρήση κάνναβης, μειονοτική εθνικότητα και αστικοποίηση (Messias et al, 2007). Η γένεση και οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες της ασθένειας παραμένουν ασαφείς λόγω της πολυπλοκότητας και της ποικιλόμορφης φύσης της. Αν και η σχιζοφρένεια έχει χαμηλό ποσοστό εμφάνισης, ο παγκόσμιος αντίκτυπός της στην υγεία είναι σημαντικός. Περισσότερο από το 50% των ασθενών υποφέρουν από σημαντικές συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένων ψυχιατρικών (μεταψυχωτική κατάθλιψη, εξάρτηση από ψυχοτρόπες ουσίες) και ιατρικών παθήσεων (μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακές παθήσεις), γεγονός που το καθιστά μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας

παγκοσμίως. Η διάγνωση σχετίζεται με μείωση του προσδόκιμου ζωής κατά 20% (κυρίως λόγω των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου) κ έως και το 15% των θανάτων προκαλούνται από αυτοκτονία (Hanyetal, 2024).

Πολύπλοκοι συνδυασμοί μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου συμβάλλουν στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν επίσης την πρόωπη ανάπτυξη του εγκεφάλου και καθορίζουν τη βιολογική αντίδραση στα γεγονότα της ζωής, επηρεάζοντας έτσι την έναρξη και την πορεία της πάθησης. Μελέτες δίδυμων και οικογενειών δείχνουν ότι οι κληρονομικοί παράγοντες ευθύνονται για περίπου το 80% του κινδύνου που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια. Κοινές γενετικές παραλλαγές έχουν μειωμένη επίδραση στον κίνδυνο, αλλά οι ασυνήθιστες μεταλλάξεις ασκούν πιο ουσιαστική επιρροή. Μια ασυνήθιστη μετάλλαξη είναι η απώλεια του χρωμοσώματος 22q11.2 που αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση σχιζοφρένειας κατά 25 φορές. Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν βρει 130 γονίδια που συνδέονται κυρίως με τον εγκέφαλο, την ανάπτυξη, τη δομή και τη μετάδοση, που αυξάνουν τον κίνδυνο σχιζοφρένειας.

Το ποσοστό συμφωνίας περίπου 60% για τη σχιζοφρένεια σε μονοζυγωτικά δίδυμα υπογραμμίζει τη σημαντική επίδραση των περιβαλλοντικών συνθηκών στην εκδήλωση γενετικής προδιάθεσης για την πάθηση (Coyle et al, 2020). Περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων τοκετού, των αντιξοοτήτων της πρόωμης ζωής, της αστικής ανατροφής και της μετανάστευσης, πιστεύεται ότι αλληλεπιδρούν με τις γενετικές προδιαθέσεις επηρεάζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας.

Τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο. Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από μια αύξηση του μεγέθους των πλαγίων κοιλιών κατά 25% των πλάγιων κοιλιών και μια μείωση περίπου 2% στον συνολικό όγκο του εγκεφάλου, κυρίως στη φαιά ουσία. Αυτή η μείωση της φαιάς ουσίας παρατηρείται κυρίως στον μετωπιαίο και κροταφικό λοβό, καθώς και στον ιππόκαμπο. Τα στοιχεία υποδεικνύουν μειωμένη δραστηριότητα στον ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό τόσο κατά τη διάρκεια ανάπαυσης (rest state) όσο και κατά την εκτέλεση δοκιμασιών-tests, συνοδευόμενη από αυξημένη δραστηριότητα στον έσω μετωπιαίο φλοιό. Η χρήση κάνναβης ή του ψυχοδραστικού συστατικού της, τετραϋδροκανναβινόλης (THC), αναγνωρίζεται ότι προκαλεί παροδικά ψυχωτικά συμπτώματα. Η THC μπορεί να επιδεινώσει τις υπάρχουσες ψυχωσικές διαταραχές και είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στη σχιζοφρένεια. Η έρευνα καταδεικνύει

αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας μεταξύ των νεαρών χρηστών κάνναβης και των βαρέων καταναλωτών, με τον κίνδυνο να φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενος και πιο σημαντικός σε όσους αρχίζουν τη χρήση σε νεαρότερη ηλικία ή χρησιμοποιούν πιο ισχυρά στελέχη (Kahn, 2020). Σε μια έρευνα, οι βαρείς χρήστες κάνναβης αντιμετώπισαν εξαπλάσια πιθανότητα να διαγνωστούν με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τους μη χρήστες (Casadio et al, 2011).

Πολλαπλά συστήματα νευροδιαβιβαστών έχουν συσχετιστεί με την αιτιολογία της σχιζοφρένειας, με το ντοπαμινεργικό και το γλουταμινεργικό σύστημα να είναι οι κύριοι υποψήφιοι.

Η νευροαναπτυξιακή θεωρία της σχιζοφρένειας υποστηρίζει ότι ένας συνδυασμός γενετικών προδιαθέσεων και περιβαλλοντικών επιρροών κατά την πρώιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου συμβάλλει στην πάθηση. Αυτοί οι παράγοντες, ιδιαίτερα έντονοι κατά τις προγεννητικές και πρώιμες αναπτυξιακές φάσεις, παρέχουν τη βάση για την εκδήλωση συμπτωμάτων σχιζοφρένειας στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Schmitt et al, 2023).

1.1 Επιδημιολογία

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της σχιζοφρένειας υπολογίζεται σε περίπου το 1% του πληθυσμού.. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,6% έως 1,9% (McCutcheon et al, 2020) σε διάφορες μελέτες. Οι άνδρες έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν με σχιζοφρένεια να νοσούν κατά 3-5 έτη νωρίτερα από τις γυναίκες. Επιπλέον, οι μετανάστες από την Αφρική και την Καραϊβική και οι απόγονοί τους έχουν επίσης υψηλότερη εμφάνιση της πάθησης.

1.2 Παθοφυσιολογία

Η σχιζοφρένεια πιστεύεται ότι προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνων που επηρεάζουν την πρώιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου και την πορεία της βιολογικής απόκρισης στα γεγονότα της ζωής. Πρόσφατη έρευνα έχει επικεντρωθεί στα μοριακά αποτυπώματα μιας πιο διαφοροποιημένης ασθένειας που σχετίζεται κυρίως με τη λειτουργική κατάσταση ορισμένων πληθυσμών κυττάρων καθώς και τη δομή της επικοινωνίας κυττάρου-κυττάρου. Παρά την αναφορά κάποιων επαναλαμβανόμενων ευρημάτων ενδεικτικών

μιας μοριακής νευροπαθολογίας της σχιζοφρένειας, υφίστανται προκλήσεις που σχετίζονται με την αιτιότητα, περιπλέκοντας τη διαφοροποίηση μεταξύ παραγόντων που αφορούν την κατάσταση της ασθένειας και τα επιφαινόμενα της - όπως τα αποτελέσματα της θεραπείας, η χρονιότητα της νόσου και η συννοσηρότητα—από τους υποκείμενους μηχανισμούς που επισπεύδουν την ασθένεια. Οι φαρμακολογικές έρευνες των ψυχογενών και αντιψυχωσικών φαρμάκων έχουν τονώσει θεωρίες σχετικά με τις διεργασίες των νευροδιαβιβαστών. Ο εντοπισμός των γενετικών παραγόντων κινδύνου έχει ωθήσει τη διενέργεια ερευνών για τους μηχανισμούς, καθώς τα γονίδια που συνδέονται με τον κίνδυνο συμβάλλουν εν μέρει στις υποκείμενες διαδικασίες της διαταραχής. Ενώ οι κληρονομικοί συσχετισμοί και οι χημικές αλλαγές στον ιστό παρέχουν πληροφορίες για τα θεμελιώδη συστήματα του εγκεφάλου, η σχιζοφρένεια έχει συνδεθεί με μία επιβράδυνση στην επεξεργασία των πληροφοριών (Kahnetal, 2015).

1.3 Ιατρικό Ιστορικό και Φυσική Εξέταση

Η σχιζοφρένεια ταξινομείται ως ψυχωτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη γνωστική λειτουργία, τη συναισθηματική απόκριση και τη συμπεριφορά και περιλαμβάνεται στο κεφάλαιο του DSM για το Φάσμα Σχιζοφρένειας και Άλλες Ψυχωτικές Διαταραχές (Hurley, 2022). Το DSM-5 οριοθετεί τα κριτήρια για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας τονίζοντας ότι τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα πρέπει να επιμένουν για ελάχιστη διάρκεια ενός μήνα, με τουλάχιστον ένα σύμπτωμα να ταξινομείται ως 1, 2 ή 3:

- Παραληρητικές ιδέες
- Αντληπτικές παραμορφώσεις
- Διαταραγμένη ομιλία
- Χαοτική ή κατατονική συμπεριφορά
- Δυσμενείς εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης της λιγότερης συναισθηματικής εκφραστικότητας

Συχνά προκαλείται επιδείνωση σε έναν πρωτεύοντα τομέα -της λειτουργικότητας- με παρατεταμένη διάρκεια από την έναρξη της διαταραχής και αφορά τη επαγγελματική απόδοση, τις διαπροσωπικές σχέσεις ή την αυτοσυντήρηση (Hurley, 2022).

Ορισμένα συμπτώματα της νόσου πρέπει να επιμένουν για συνεχή διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών. Η εξάμηνη διάρκεια πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον έναν μήνα συμπτωμάτων (ή λιγότερο εάν αντιμετωπιστεί) που πληρούν τα κριτήρια Α (συμπτώματα ενεργούς φάσης) και μπορεί επίσης να ενσωματώνει διαστήματα υπολειπόμενων συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια των υπολειμματικών φάσεων, μπορεί να εκδηλωθούν μόνο ή κυρίως αρνητικά συμπτώματα (Hurley, 2022). Η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και η διπολική ή καταθλιπτική νόσος με ψυχωσικά συμπτώματα έχουν αποκλειστεί εάν:

- Δεν εμφανίστηκαν σημαντικά επεισόδια κατάθλιψης ή μανίας ταυτόχρονα με συμπτώματα ενεργού φάσης.
- Επεισόδια διάθεσης (καταθλιπτικά ή μανιακά) που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της ενεργού φάσης ήταν παρόντα για μια μειοψηφία της συνολικής διάρκειας τόσο της ενεργού όσο και της υπολειπόμενης φάσης της νόσου.
- Η διαταραχή δεν αποδίδεται στις επιπτώσεις ενός φαρμάκου ή άλλης ιατρικής κατάστασης. (Hurley, 2022).

Άλλα σχετικά συμπτώματα

Διάφορα άλλα συμπτώματα συμβάλλουν στη διάγνωση της σχιζοφρένειας, όπως:

- Απρόσφορο συναίσθημα (γέλιο χωρίς εξωτερικό ερέθισμα)
- Διαταραγμένο πρότυπο ύπνου
- Δυσφορική διάθεση (μπορεί να εκδηλωθεί ως θλίψη, άγχος ή οργή)
- Αγχώδεις διαταραχές και φοβίες
- Αποπροσωποποίηση (αίσθημα αποχωρισμού ή αποσύνδεσης από τον εαυτό του)
- Αποπραγματοποίηση (μια αίσθηση ότι το περιβάλλον στερείται πραγματικότητας)
- Γνωστικές διαταραχές που επηρεάζουν τη γλώσσα, την επεξεργασία, την εκτελεστική λειτουργία ή/και τη μνήμη
- Ανεπαρκής κατανόηση της κατάστασης
- Μείωση της κοινωνικής γνώσης (Hurley, 2022).

Τα γνωστικά ελλείμματα που προκύπτουν από την ασθένεια μπορεί να διαρκέσουν ακόμη και όταν άλλα συμπτώματα βρίσκονται σε ύφεση. Αυτό οδηγεί σε ελλείμματα στην επαγγελματική απόδοση, στις διαπροσωπικές σχέσεις και στην ικανότητα για επαρκή αυτοφροντίδα. (Hurley, 2022).

Σύμφωνα με τη διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD-10) ο ασθενής πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα σταθερά για διάρκεια ενός μήνα ή περισσότερο:

- Ηχοποίηση της σκέψης, μετάδοση της σκέψης ή επιβολή σκέψης από άλλους
 - Παραληρητικές ιδέες που περιλαμβάνουν την πεποίθηση ότι κάποιος έχει τον έλεγχο των εξωτερικών γεγονότων, μπορεί να επηρεάσει άλλους ή ότι ελέγχεται από εξωτερικές δυνάμεις.
 - Ο ασθενής βιώνει ακουστικές ψευδαισθήσεις
 - Διαρκείς παραληρητικές ιδέες που είναι πολιτισμικά ασύμβατες ή απίθανες
- Εναλλακτικά, μπορεί να παρατηρηθούν τουλάχιστον δύο από τα καθορισμένα συμπτώματα για διάρκεια ενός μήνα ή περισσότερο (Davisetal, 2016).
- Παρατεταμένες ψευδαισθήσεις σε οποιαδήποτε μορφή όταν συνοδεύονται από παραληρητικέςιδέες
 - Διαταραχές στη ροή της σκέψης που οδηγούν σε ασυνάρτησία

Το ICD-10 ταξινομεί τη σχιζοφρένεια σε πέντε τύπους, την παρανοϊκή, της ηβηφρενικής, την κατατονική, την υπολειμματική σχιζοφρένεια και την απλή σχιζοφρένεια. Αυτή είναι μια διάκριση που έχει καταργηθεί στο DSM-5.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με τα παρακάτω:

1. Ιατρικό ιστορικό, ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής και οικογενειακό ιστορικό
2. Ιστορικό σχετιζόμενο με την ενασχόλησή του ατόμου με ουσίες όπως τα ναρκωτικά και το αλκοόλ
3. Το βίωμα πρόσφατων νευρολογικών διαταραχών, όπως αλλαγές στη συνείδηση ή τη μνήμη, τραύμα στο κεφάλι, εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις, απώλεια συνείδησης, ζάλη, προβλήματα όρασης, σημαντικό τρόμο ή μυϊκή ακαμψία
4. Πιθανοί οργανικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ψύχωση περιλαμβάνουν τη νόσο του Πάρκινσον, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, τη σύφιλη, το AIDS, τις εγκεφαλικές βλάβες, τη δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα, το παραλήρημα, τις μεταβολικές/ενδοκρινικές διαταραχές και διάφορες μορφές άνοιας όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η μετωποκροταφική άνοια και η άνοια από σωματίδια του Lewy .

Είναι απαραίτητο να διεξαχθεί μια ολοκληρωμένη εκτίμηση για την αξιολόγηση του πιθανού κινδύνου για τον εαυτό του και τους άλλους. Η αρχική έναρξη της σχιζοφρένειας συνήθως εκδηλώνεται κατά τα πρώτα στάδια της ενηλικίωσης ή τα τελευταία στάδια της εφηβείας. Σε αυτό το στάδιο, πολλά άτομα δεν έχουν εναισθησία

και ως εκ τούτου, μόνο λίγα θα αναζητήσουν ενεργά βοήθεια για τα ψυχωσικά τους συμπτώματα. Τα τυπικά σημάδια αυτής της πάθησης περιλαμβάνουν ένα μέλος της οικογένειας που παρατηρεί το άτομο να απομονώνεται περισσότερο κοινωνικά, να βιώνει αλλαγές στην προσωπικότητά του ή να επιδεικνύει ασυνήθιστη συμπεριφορά. Άλλοι δείκτες μπορεί να περιλαμβάνουν σκόπιμο αυτοτραυματισμό ή απόπειρα αυτοκτονίας, επικοινωνία με την αστυνομία για να αναφέρουν παραληρητικά συμπτώματα ή παραπομπή μέσω του συστήματος ποινικής δικαιοσύνης. Εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου όπως COPS (Κριτήρια Πρόδρομων Συνδρόμων), (Κριτήρια Πρόδρομων Συνδρόμων), SIPS (Δομημένη Συνέντευξη για Πρόδρομα Σύνδρομα) και PACE (Κλινική Προσωπικής Αξιολόγησης και Αξιολόγησης Κρίσεων) έχουν αποδειχθεί ότι ενισχύουν την αναγνώριση της σχιζοφρένειας στα πρώιμα στάδια της. Ωστόσο, υπάρχει συζήτηση σχετικά με το εάν η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει σε αυτό το στάδιο (Jablensky, 2010).

1.4 Εκτίμηση

Μετά από μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ψυχιατρικού υπόβαθρου του ασθενούς, είναι κρίσιμο να πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των συστημάτων του σώματος και μια εξέταση ψυχικής κατάστασης. Αυτή η εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της εμφάνισης, της συμπεριφοράς, της διάθεσης, της ομιλίας, της γνώσης και της διορατικότητας του ασθενούς. Επιπλέον, είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν ενδείξεις αντιληπτικών και διαταραχών της σκέψης. Ενώ η σχιζοφρένεια διαγιγνώσκεται κυρίως μέσω κλινικής αξιολόγησης, ορισμένες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών:

- Ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού ή υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω μη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ορού.
- Εξετάσεις για τη λειτουργία του θυρεοειδούς αποκαλύπτουν ότι η κατάθλιψη συνδέεται με έναν υπολειτουργικό θυρεοειδή και μπορεί να εκδηλωθεί με ψυχωσικά συμπτώματα. Επιπλέον, η σοβαρή υπερδραστήρια λειτουργία του θυρεοειδούς σχετίζεται επίσης με αλλαγές στην ψυχική κατάσταση.

Τόσο ο υπερκορτιζολισμός (σύνδρομο Cushing) όσο και η ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων (νόσος του Addison) μπορούν να προκαλέσουν ψυχιατρικά συμπτώματα. Για τη διάγνωση αυτών των καταστάσεων, πραγματοποιείται 24ωρη δοκιμή συλλογής κορτιζόλης.

- Πραγματοποιείται 24ωρη συλλογή κατεχολαμινών και 5-Υδροξυινδολεοξικό οξύ (5-HIAA - 5-Hydroxyindoleacetic Acid) όταν υπάρχει υποψία φαιοχρωμοκυτώματος ή καρκινοειδούς συνδρόμου.
- Τοξικολογική εξέταση ούρων - ανιχνεύει την παρουσία ψυχοτρόπων , συμπεριλαμβανομένης της κάνναβης.
- CT κεφαλής/MRI -
- Ορολογικός έλεγχος για HIV/σύφιλη - έλεγχος και για τις δύο λοιμώξεις καθώς και οι δύο μπορεί να οδηγήσουν σε ψυχιατρικά συμπτώματα (Hanyetal, 2024).

1.5 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Για να αντιμετωπιστεί αρχικά η οξεία ψύχωση, συνιστάται ένα από του στόματος αντιψυχωτικό δεύτερης γενιάς (SGA) όπως αριπιπραζόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη ή παλιπεριδόνη. Περιστασιακά, εάν υπάρχει κλινική αναγκαιότητα, μια βενζοδιαζεπίνη όπως η διαζεπάμη, η κλοναζεπάμη ή η λοραζεπάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για τη διαχείριση διαταραχών συμπεριφοράς και μη οξύ άγχους. Μετά την επιτυχή διαχείριση της οξείας φάσης, συνεχίζεται η θεραπεία με το αντιψυχωτικό με το οποίο επιτεύχθηκε η ύφεση των συμπτωμάτων. Κάποιες φορές προτιμάται η συνέχιση της θεραπείας με ενέσιμα μακράς δράσης αντιψυχωτικά. Αυτή η προσέγγιση ενισχύει τη συμμόρφωση του ασθενούς στο φάρμακο, οδηγώντας σε καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας και μειωμένα περιστατικά υποτροπής.

Η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT) και η ενσωμάτωση καλλιτεχνικών και θεατρικών θεραπειών μετριάζουν αποτελεσματικά τα δυσμενή συμπτώματα της νόσου, και βοηθούν στην πρόληψη της υποτροπής.

Η κλοζαπίνη συνταγογραφείται για περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία, ειδικά όταν υπήρξε ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά αντιψυχωτικά φάρμακα. Είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε εβδομαδιαίες εξετάσεις αίματος για τους πρώτους έξι μήνες, ακολουθούμενες από εξετάσεις δύο φορές την εβδομάδα για τους επόμενους έξι μήνες και στη συνέχεια μηνιαίες εξετάσεις. Αυτές οι εξετάσεις

πραγματοποιούνται για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων λόγω του πιθανού κινδύνου ακοκκιοκυττάρωσης. (Καραμπάς,2023)

Η προφύλαξη και η αποκατάσταση πίσω στην κοινότητα αποτελούν κρίσιμες προτεραιότητες κατά τη φάση της συντήρησης. Επιπλέον, είναι σημαντικό να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Η μεταψυχωτική κατάθλιψη επηρεάζει περίπου το 30% των ασθενών. Εάν υπάρχει δυσφορική διάθεση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης αντιψυχωσικών φαρμάκων, χορήγηση αντικαταθλιπτικών ή αγχολυτικών.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια προβαίνουν συχνά σε κατάχρηση ουσιών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας συνδυασμός ψυχοκοινωνικών και φαρμακοθεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της εξάρτησης. Η κλοζαπίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με χρόνια και σοβαρή κατάχρηση ουσιών. Η διαχείριση ατόμων που προσδιορίζεται ότι ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης (High risk for psychosis persons) αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και διαφωνίας.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι για να πληρούν τις προϋποθέσεις ως ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης, τα άτομα που αναζητούν βοήθεια πρέπει να βρίσκονται εντός του ηλικιακού εύρους αυξημένου κινδύνου για ψύχωση (όψιμος έφηβος έως πρώιμη ενήλικη ζωή) και να πληρούν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: 1) Εξασθενημένα Ψυχωτικά Συμπτώματα (APS): υποκατώτατο όριο θετικές ψυχωσικές εκδηλώσεις που εμφανίστηκαν τους τελευταίους 12 μήνες· 2) Σύντομα περιορισμένα διαλείποντα ψυχωτικά συμπτώματα (BLIPS): εμφανή ψυχωτικά συμπτώματα που διαρκούν λιγότερο από μία εβδομάδα που υποχωρούν αυθόρμητα. 3) Γενετική ευαλωτότητα (Trait) – να πληρεί τα κριτήρια για τη Σχιζοτυπική Διαταραχή Προσωπικότητας ή να έχει συγγενή πρώτου βαθμού που έχει διαγνωστεί με ψυχωσική διαταραχή. Κάθε κριτήριο κινδύνου πρέπει να συνδέεται με μείωση της λειτουργικότητας ή επίμονα κακή λειτουργικότητα. (McHugh et al., 2018).

Οι συνυπάρχουσες διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ατομική Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία (CBT) και οικογενειακή παρέμβαση. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών στην πρόληψη ενός ψυχωσικού επεισοδίου ή στη μείωση της σοβαρότητάς του (Keepersetal, 2020).

1.6 Διαφορική διάγνωση από άλλες ψυχιατρικές διαταραχές

Αναφερθήκαμε προηγουμένως στη διαφορική διάγνωση της σχιζοφρένειας από παθολογικές/νευρολογικές παθήσεις που μπορεί να δώσουν παρόμοια συμπτώματα. Εδώ θα περιοριστούμε στη διαφορική διάγνωση της σχιζοφρένειας από άλλες ψυχιατρικές παθήσεις

Τα ψυχωτικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε διάφορες άλλες ψυχικές διαταραχές, με αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα πιθανών διαγνώσεων για σχιζοφρένεια. Μερικά από αυτά περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε:

- Ψυχωτική διαταραχή που προκαλείται από ουσίες
- Ψυχωτικά συμπτώματα που συνοδεύουν τις διαταραχές της διάθεσης
- Παραληρηματική διαταραχή
- Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας
- Σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας
- Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή.

Κεφάλαιο 2^ο: Οι Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στη σχιζοφρένεια

2.1 Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι ζωτικής σημασίας μόρια -σηματοδοτικές πρωτεΐνες- του ανοσοποιητικού συστήματος που έχουν δράσεις τόσο στο σώμα όσο και στον

εγκέφαλο. Οι κυτοκίνες συντίθενται τόσο από κύτταρα του ανοσοποιητικού όσο και από μη ανοσοποιητικά κύτταρα και ασκούν τις δράσεις τους ενώ προσκολλώνται σε συγκεκριμένους υποδοχείς σε διάφορα κύτταρα στόχους. Υπάρχουν επιπλέον διαλυτοί τύποι υποδοχέων κυτοκίνης, όπως ο διαλυτός υποδοχέας IL-2 (sIL-2 R) και ο διαλυτός υποδοχέας IL-6 (sIL-6 R), οι οποίοι μπορεί είτε να αναστείλουν είτε να ενισχύσουν τη βιολογική δραστηριότητα των κυτοκινών. Επιπλέον, υπάρχουν ενδογενείς ανταγωνιστές υποδοχέα κυτοκίνης, όπως ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 (IL-1RA), που ανταγωνίζονται άμεσα τις κυτοκίνες για τη σύνδεση με τους υποδοχείς της μεμβράνης. Οι κυτοκίνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας φλεγμονής, η οποία είναι μια περίπλοκη αλλά ουσιαστική βιολογική απόκριση που επηρεάζει όλα τα συστήματα οργάνων. Οι κυτοκίνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των δραστηριοτήτων τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας, καθώς και πολλών άλλων φυσιολογικών διεργασιών στο σώμα (Florencio-Silva et al, 2015; Ingman and Robertson, 2009).

Οι Miller et al (2011) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 40 μελετών και διαπίστωσαν ότι υπήρχαν συγκρίσιμες αλλαγές στα επίπεδα κυτοκινών στο αίμα, τόσο ως προς το μέγεθος όσο και ως προς την κατεύθυνση, σε ασθενείς με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο ΠΥΕ (FEP) και σε ασθενείς με υποτροπή και χρόνια σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Κατά τη διάρκεια μιας έξαρσης των συμπτωμάτων, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν αυξημένα επίπεδα των ιντερλευκινών IL-1 β , IL-6 και Tumor Growth Factor β (TGF- β) στο αίμα σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες υγιειών που εντάχθηκαν στις μελέτες.

Ωστόσο, με τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων, τα επίπεδα αυτά μειώθηκαν. Αυτό δείχνει ότι αυτές οι κυτοκίνες μπορεί να χρησιμεύσουν ως πιθανοί βιοδείκτες – trait markers – των υποτροπών της νόσου. Αντίθετα, τα επίπεδα των κυτοκινών IL-12, ιντερφερόνης- γ (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) και του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (soluble Interleukin-2 Receptor- sIL-2 R) στο αίμα ήταν σταθερά υψηλότερα σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) και σε ασθενείς με χρόνια νόσο, ανεξάρτητα από για το εάν εμφάνιζαν συμπτωματική επιδείνωση ή κλινική σταθερότητα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα μπορούν να θεωρηθούν ως state markers. Οι Upthegrove et al (2014) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 23 μελετών σε άτομα με ψύχωση πρώτου επεισοδίου χωρίς φαρμακευτική αγωγή (drug-naïve FEP). Η έρευνα αποκάλυψε σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα των IL-1 β , IL-6, sIL-2 R και TNF- α στο αίμα σε αυτά τα άτομα σε

σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα IFN- γ μεταξύ των δύο ομάδων. Πολύ λιγότερες έρευνες έχουν διεξαχθεί για μέτρηση επιπέδων κυτοκινών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 16 μελετών, τα άτομα με σχιζοφρένεια εμφάνισαν σημαντική αύξηση των επιπέδων IL-1 β , IL-6 και IL-8 και σημαντική πτώση στα επίπεδα sIL-2 R σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες ελέγχου (Wang και Miller, 2016). Μια πρόσφατη μελέτη βρήκε υψηλότερα επίπεδα mRNA για κυτοκίνες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (όπως η IL-6) και μεταγραφικούς παράγοντες (όπως ο πυρηνικός παράγοντας- κ B) στον προμετωπιαίο φλοιό ατόμων με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με υγιή άτομα. (Volketal., 2015). Σε έρευνα που χρησιμοποιεί ζωικά μοντέλα έχει δείξει αλλαγές στα επίπεδα κυτοκινών στους απογόνους μητέρων που εκτέθηκαν σε ανοσολογικές προκλήσεις (Giovanoli et al, 2016).

Οι διαταραχές των κυτοκινών δεν συμβαίνουν μόνο για τη σχιζοφρένεια. Επιπλέον της σχιζοφρένειας, -η διπολική διαταραχή και η -μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) έχουν επίσης συνδεθεί με μη φυσιολογικά επίπεδα κυτοκινών στο αίμα.

Τα επίπεδα δύο κυτοκινών, IL-6 και TNF- α , ενός διαλυτού υποδοχέα κυτοκίνης, sIL-2 R και ενός ανταγωνιστή υποδοχέα κυτοκίνης, του IL-1RA, ήταν σημαντικά αυξημένα σε βαριές περιπτώσεις ασθενών με σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Επιπλέον, τα επίπεδα αυτών των κυτοκινών παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές μετά τη θεραπεία της οξείας φάσης της νόσου. Τα επίπεδα της IL-6 ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με χρόνιες ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) . Τα επίπεδα της IL-1 β και της sIL-2 R ήταν σημαντικά αυξημένα τόσο στη χρόνια σχιζοφρένεια όσο και στην διπολική διαταραχή. Οι κοινές διαταραχές των κυτοκινών που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή , τόσο σε οξεία όσο και χρόνια στάδια των ασθενειών, υποδηλώνουν την παρουσία των ίδιων- ή παρόμοιων- υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Οι αλλαγές στα επίπεδα των κυτοκινών σε άλλες ομάδες ασθενών, όπως εκείνες με πρόδρομη ψύχωση και ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, δεν έχουν μελετηθεί και κατανοηθεί επαρκώς. Δύο έρευνες ανακάλυψαν αυξημένα επίπεδα IL-6 στο αίμα ατόμων σε κίνδυνο για εμφάνιση ψύχωσης σε κίνδυνο (Stojanovic et al, 2014) και υπερυψηλού κινδύνου (UHR) για ψύχωση (Zeni-Graiff et al, 2016). Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Hayes et al (2014), φάνηκε ότι τα άτομα με ARMS (At-Risk Mental State= Ψυχική Κατάσταση Υψηλού Κινδύνου) είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα

IL-6 R, TGF- α και TNF-R2 στο ENY, αλλά τα επίπεδά της IL-8 ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η North American Prodrome Longitudinal Study μελέτησε μια ομάδα 15 κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1 β και IL-7, σε μία προσπάθεια να διαφοροποιήσει άτομα υψηλού κινδύνου που αργότερα ανέπτυξαν ψύχωση από εκείνα που δεν ανέπτυξαν ψύχωση κατά τη διάρκεια 2 ετών. Η μελέτη Perkins et al. (2015) έδειξε ότι ένα πολυπαραγοντικό πάνελ βιοδεικτών μπορεί να προβλέψει τη μετάπτωση σε ψύχωση σε άτομα υψηλού κινδύνου, με την IL-7 να συμβάλλει στη διακριτική ικανότητα, ενώ η IL-1 β αποκλείστηκε λόγω τεχνικών περιορισμών (η συγκέντρωση της IL-1 β στο πλάσμα ήταν πολύ χαμηλή). Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει αλλαγές στα επίπεδα κυτοκινών σε μικρές ομάδες ατόμων με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία. σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα IL-1 β και IL-6 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοζαπίνη σε σύγκριση με άτομα ελέγχου. Ωστόσο, υπήρξαν ορισμένες περιπτώσεις όπου αυτά τα ευρήματα δεν επαναλήφθηκαν (Chen et al, 2008; Haack et al, 1999; O'Connell et al, 2014; Schmitt et al, 2005). Τουλάχιστον δύο μελέτες που εξέτασαν ασθενείς πριν και μετά την έναρξη της κλοζαπίνης έδειξαν ότι η θεραπεία συνδέεται με σημαντικές αυξήσεις των sIL-2 R και IL-6. Η επίδραση της κλοζαπίνης στον TNF- α είναι μεταβλητή, όπως αναφέρεται από τους Ajami et al (2014) και Löffler et al (2010a, 2010b).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο TNF- α εμπλέκεται στον έλεγχο της νευροφλεγμονής και στην αυτοανοσία, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της ανάπτυξης, της επιδιόρθωσης, της ανάδρασης σήματος, της διαφοροποίησης των νευρογλοιακών κυττάρων κατά την πρώιμη ανάπτυξη και της διατήρησης του φυσιολογικού σχήματος του εγκεφάλου. Η σηματοδότηση TNF- α αποστέλλεται από δύο κύριους υποδοχείς: TNF- α RI και TNF- α RII. Η ενεργοποίηση του TNF- α υποδοχέα I επάγει νευροεκφυλιστικές συνέπειες, ενώ η ενεργοποίηση του TNF- α υποδοχέα II προσδίδει νευροπροστασία. Πολλαπλές μελέτες σύμφωνα με τους Lin et al (2021) έχουν δείξει ότι ο TNF- α και τα σχετικά μονοπάτια σηματοδότησης μπορεί να διαδραματίσουν ζωτικό ρόλο στα παθοφυσιολογικά αίτια της σχιζοφρένειας.

Πρόσθετες ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της κλοζαπίνης έχουν εξεταστεί σε άλλες μελέτες (Røge et al, 2012).

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της σχιζοφρένειας και των μη φυσιολογικών επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών. Αυτές οι μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει την επίδραση των γενετικών παραλλαγών στα γονίδια των κυτοκινών τόσο

στον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας όσο και στα επίπεδα των κυτοκινών στο αίμα. Οι μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν από τους Gao et al (2014), Hudson and Miller (2016), Quin et al (2013), Shibuya et al (2014) και Xu et al (2010) έχουν εξερευνήσει αυτές τις σχετικές γενετικές παραλλαγές. Τα γονίδια για IL-1β, IL-6, sIL-6R και IL-10 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας, αλλά τα γονίδια για IL-2, IL-4, TGF-β1 και TNF-α δεν έχουν δείξει καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο σχιζοφρένειας. Αυτές οι γενετικές παραλλαγές είναι σημαντικές για μελλοντικές έρευνες ανοσολογικών δεικτών στη σχιζοφρένεια.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ένα είδος πρωτεΐνης που ονομάζεται πρωτεΐνη οξείας φάσης. Παράγεται από το ήπαρ ως αντίδραση στη φλεγμονή, η οποία προκαλείται από τις κυτοκίνες, ιδιαίτερα την IL-6. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών που διεξήχθη από τους Miller et al το 2014, το 28% των ασθενών με σχιζοφρένεια και συναφείς διαταραχές είχαν υψηλό επίπεδο CRP στο αίμα, το οποίο ορίστηκε ως άνω των 5 mg/l. Οι Fernandes et al (2016) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση σε 26 έρευνες σχετικές με τα επίπεδα της CRP – Ανακαλύφθηκε ένα μεσαίο έως μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($ES=0,60$), υποδεικνύοντας σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP στο αίμα σε άτομα με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τις ομάδες των υγιών. Το μέγεθος επίδρασης (ES) ήταν συγκρίσιμο σε έρευνες που διεξήχθησαν σε άτομα με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP). Επιπλέον, δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες αλλαγές στα επίπεδα της CRP στο αίμα μετά την έναρξη της αντιψυχωσικής θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αυξημένη CRP είναι χαρακτηριστικός βιο-δείκτης της σχιζοφρένειας. Η ανάλυση αποκάλυψε ότι η σχέση μεταξύ σχιζοφρένειας και CRP επηρεάστηκε από τρεις παράγοντες: μεγαλύτερος δείκτης μάζας σώματος ($\Delta MΣ$), νεότερη ηλικία και υψηλότερες τιμές θετικών συμπτωμάτων.

Στη μελέτη τους, οι Labad et al (2015) παρατήρησαν ότι τα επίπεδα CRP στο αίμα δεν ήταν σημαντικά αυξημένα σε άτομα υψηλού κινδύνου που δεν εκδήλωσαν ψύχωση. Αντίθετα, τα επίπεδα της CRP στο αίμα δεν μειώθηκαν σημαντικά σε άτομα υψηλού κινδύνου που εκδήλωσαν σε ψύχωση σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τρεις προηγούμενες έρευνες έχουν εξετάσει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) σε άτομα που έχουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία για τη σχιζοφρένεια και τα ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει παροδική αύξηση στα επίπεδα της CRP όταν ξεκινά η φαρμακευτική αγωγή με κλοζαπίνη σύμφωνα με τους Carrizo et al (2008), και Löffler et al (2010a, 2010b).

2.2 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

Τα περιφερικά λευκοκύτταρα, όπως τα κοκκιοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς, τα Β λεμφοκύτταρα και τα Τ λεμφοκύτταρα, έχουν σημαντικές λειτουργίες τόσο στην συγγενή όσο και στην επίκτητη ανοσία. Επιπλέον, χρησιμεύουν ως κρίσιμοι παραγωγοί κυτοκινών. Μια μετα-ανάλυση 16 μελετών που εξέτασαν τα λεμφοκύτταρα του αίματος βρήκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα των CD4 και CD56 σε άτομα με οξεία σχιζοφρένεια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Miller et al., 2013). Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (FEP) παρουσίασαν σημαντική αύξηση στον απόλυτο αριθμό των ολικών λεμφοκυττάρων, των CD3 κυττάρων, των CD4 κυττάρων και της αναλογίας CD4/CD8, αλλά το CD3 ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η αναλογία CD4/CD8 παρουσίασε σημαντική πτώση, ενώ τα απόλυτα επίπεδα CD56 παρουσίασαν αύξηση μετά τη χορήγηση αντιψυχωτικής θεραπείας για οξεία ψύχωση.

Λόγω περιορισμένου αριθμού ερευνών, δεν έχει διεξαχθεί ολοκληρωμένη διερεύνηση του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος του αίματος. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να συμβάλει στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας σε ορισμένα άτομα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει αλλαγές στην απελευθέρωση ή τη δημιουργία κυτοκινών από μονοκύτταρα του αίματος (τόσο στη φυσική τους κατάσταση όσο και όταν διεγείρονται) σε άτομα με σχιζοφρένεια, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου (Kowalski et al, 2001; Krause et al, 2012; Krause et al, 2012b, Müller et al, 2012). Στη μελέτη τους, οι Drexhage et al (2010) ανακάλυψαν ενδείξεις ενός προτύπου γονιδιακής έκφρασης που σχετίζεται με φλεγμονή στα μονοκύτταρα ατόμων που είχαν πρόσφατα αναπτύξει σχιζοφρένεια. Επιπλέον, μια ενδεδειγμένη εξέταση διαδοχικών δειγμάτων αίματος αποκάλυψε ότι η αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων συνδέθηκε με επιδείνωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, σε ορισμένους ασθενείς, η αύξηση των μονοκυττάρων αντιστράφηκε όταν η αντιψυχωτική θεραπεία τους τροποποιήθηκε ενώ νοσηλεύονταν (Dimitrov, 2011). Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ανωμαλίες σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Οι Nikkila et al. (2001) ανακάλυψαν ότι μια ομάδα είδε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό των μακροφάγων του ENY και των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων. Εντόπισαν μια

στατιστικά σημαντική αύξηση στην αναλογία των μακροφάγων του ENY σε ασθενείς με οξεία ψύχωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Nikkila et al., 1999).

2.3 Το σύστημα του συμπληρώματος

Η έρευνα που διεξήχθη από τους Sekar et al (2016) για το συμπλήρωμα C4, το οποίο ελέγχεται στους ανθρώπους από δύο ξεχωριστά γονίδια, το C4A και το C4B, έχει αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τη συμμετοχή του συστήματος συμπληρώματος σε άτομα με σχιζοφρένεια. Το σύστημα του συμπληρώματος παίζει ρόλο τόσο στις φυσικές όσο και στις επίκτητες ανοσοαποκρίσεις. Αποτελείται από περίπου 35 πρωτεΐνες που βρίσκονται στο πλάσμα και στην επιφάνεια των κυττάρων. Αυτές οι πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν ξένες ουσίες ή αλλαγές στα υλικά του ίδιου του σώματος. Μετά την ταυτοποίηση ξένων μορίων, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος δρουν ως στόχοι για τα φαγοκύτταρα που διαθέτουν υποδοχείς συμπληρώματος. Η πρόσθετη ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στο σχηματισμό συμπλεγμάτων πολλαπλών πρωτεϊνών ικανών να προκαλέσουν την καταστροφή των κυττάρων-στόχων. Υπάρχουν τρεις μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να συμβεί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος: κλασικά, εναλλακτικά και μονοπάτια λεκτίνης (Mayilyan et al, 2008).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αλλαγές στα επίπεδα C1, C3 και C4 στο αίμα σε άτομα με σχιζοφρένεια. Ωστόσο, υπήρξαν ορισμένες περιπτώσεις όπου αυτά τα ευρήματα δεν ήταν δυνατό να αναπαραχθούν (Arakely et al, 2011· Boyajyan et al, 2010· Kano et al, 2011· Kucharska-Mazur et al, 2014· Mayilyan et al, 2008· Severance et al, 2012, SantosSória et al, 2012). Οι Jiang και συνεργάτες (2003) διεξήγαγαν μελέτη δειγμάτων ENY και βρήκαν μικρές αλλαγές στα επίπεδα C3 του συμπληρώματος μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και της ομάδας ελέγχου. Στη μελέτη τους, οι Sekar et al (2016) ανακάλυψαν ότι σε δείγματα ανθρώπινου εγκεφάλου μετά θάνατον, η έκφραση RNA των C4A και C4B βρέθηκε αυξημένη σε άμεση συσχέτιση με τον αριθμό αντιγράφων των C4A και C4B. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι τα επίπεδα έκφρασης του C4A ήταν δύο έως τρεις φορές υψηλότερα από αυτά του C4B. Διαπίστωσαν ότι ο αριθμός αντιγράφων της μακράς φόρμας C4, που περιλαμβάνει μια εισαγωγή ενός ανθρώπινου ενδογενούς ρετροϊού, επηρέασε την αναλογία της έκφρασης C4A προς C4B, με αποτέλεσμα αύξηση του λόγου C4A/C4B. Σε άτομα με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με

υγιείς, οι ερευνητές ανακάλυψαν 1-4 φορές αύξηση στην έκφραση του C4A RNA σε πέντε περιοχές του εγκεφάλου. Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία ότι οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος μπορεί να επηρεάσουν το συναπτικό κλάδεμα (pruning) σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, αυτό σημαίνει ένα σημαντικό πεδίο μελέτης για το μέλλον.

Το οξειδωτικό στρες αναφέρεται σε μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και της ικανότητας του σώματος να τα εξουδετερώνει με αντιοξειδωτικά.

Το οξειδωτικό στρες είναι η κατάσταση όπου υπάρχει άνιση ποσότητα ελεύθερων ριζών, συγκεκριμένα αντιδρώντα είδη οξυγόνου και αζώτου, που παράγονται από σωματικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων νευροδιαβιβαστών που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια όπως η ντοπαμίνη και το γλουταμικό οξύ, καθώς και από άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η αδυναμία της αντιοξειδωτικής άμυνας να αποτρέψει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οδηγεί σε βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες. Αυτή η βλάβη μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία που μπορεί να επηρεάσει τη νευροδιαβίβαση και τελικά, τα συμπτώματα που βιώνουν ορισμένα άτομα με σχιζοφρένεια (Yao and Keshavan, 2011). Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες διεγείρουν αμοιβαία το ένα το άλλο σε έναν βρόχο θετικής ανάδρασης (Bitanhirwe and Woo, 2011). Ενώ η ακριβής αιτία των ανωμαλιών του φλεγμονώδους και του οξειδωτικού στρες στη σχιζοφρένεια δεν είναι ακόμη γνωστή, έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες. Αυτά περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας (Monji et al, 2009), την εξασθενημένη αντιοξειδωτική άμυνα (Yao and Keshavan, 2011), την αναπτυξιακή διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ρύθμισης (Do et al, 2009) και την εξασθενημένη σύνθεση της γλουταθειόνης (Gysin et al, 2007).

Οι ασθενείς με πρόσφατη έναρξη νόσου έχει βρεθεί ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα της αντιοξειδωτικής υπεροξειδικής δισμουτάσης-1 (SOD1) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τους (ENY) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Είναι ενδιαφέρον ότι η ομάδα πρόσφατης έναρξης είχε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα SOD1 από τους ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (Coughlin et al, 2013).

Οι Flatow et al (2013) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 44 μελετών και ανακάλυψαν στοιχεία που υποδεικνύουν την παρουσία δεικτών αίματος που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες σε άτομα με διάγνωση σχιζοφρένειας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βίωσαν το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης (FEP). Όπως το παρατηρούμενο πρότυπο για τις κυτοκίνες, τη CRP και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος,

υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν την παρουσία δεικτών (Trait markers), χαρακτηριστικών της σχιζοφρένειας. Τα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης, καταλάσης ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και νιτρώδους πλάσματος αποδείχθηκαν πιθανοί δείκτες οξείας ψύχωσης. Αυτά τα επίπεδα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε άτομα που εμφάνισαν πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (FEP), αλλά σημαντικά υψηλότερα μετά τη λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων ή σε εξωτερικούς ασθενείς που ήταν κλινικά σταθεροί. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα του RBCSOD (υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Red Blood Cells – RBCs)). φάνηκε να μειώνονται δραματικά τόσο κατά τη διάρκεια της συμπτωματικής επιδείνωσης όσο και κατά τις περιόδους κλινικής σταθερότητας, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να χρησιμεύσει ως χαρακτηριστικός δείκτης για τη σχιζοφρένεια.

Ως εκ τούτου, αντιοξειδωτικά όπως η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC - *N*-acetylcysteine), η βιταμίνη C και η βιταμίνη E έχουν μελετηθεί ως πρόσθετες επιλογές θεραπείας για τη σχιζοφρένεια. Μια ολοκληρωμένη ανάλυση 22 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που διερεύνησαν τα αντιοξειδωτικά αποκάλυψε μέτριες αν και αξιοσημείωτες μειώσεις στην ψυχοπαθολογία σε διάστημα 8 εβδομάδων κατά μέσο όρο. Ωστόσο, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων θεωρήθηκε χαμηλού επιπέδου (Magalhães et al, 2016). Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) έχουν δείξει δυνατότητες ως συμπληρωματική θεραπεία για τη σχιζοφρένεια μειώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και ενισχύοντας τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Μια μετα-ανάλυση 10 μελετών ανακάλυψε ότι η προσθήκη ωμέγα-3 PUFA στη διατροφή είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ψυχωτικού επεισοδίου σε άτομα με σε άτομα με πρόδρομα συμπτώματα. Οδήγησε επίσης σε μείωση των μη ψυχωσικών συμπτωμάτων και της δοσολογίας των αντιψυχωσικών φαρμάκων, καθώς και σε βελτίωση των ποσοστών απόκρισης της θεραπείας σε άτομα με ΠΨΕ (FEP). Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (Chen et al., 2015). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα ωμέγα-3 PUFA μπορεί να έχουν πιθανή αποτελεσματικότητα στις πρώτες φάσεις της νόσου.

2.4 Απεικόνιση νευροφλεγμονής στη σχιζοφρένεια

Η νευροφλεγμονή στη σχιζοφρένεια υποστηρίζεται έντονα από στοιχεία (Najjaretal, 2013). Προτείνεται να είναι ένας πιθανός μηχανισμός για τη διαταραχή της δομικής

και λειτουργικής συνδεσιμότητας στον εγκέφαλο. Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης πυκνότητας και ενεργοποίησης των κυττάρων της μικρογλοίας,, που είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στον εγκέφαλο, σε διαφορετικά στάδια της νόσου (Laskarisetal, 2016; Schmittetal, 2011). Οι Najjar και Pearlman (2015) διεξήγαγαν μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση 15 ερευνών και διαπίστωσαν ότι τα ευρήματα πέντε νευροπαθολογικών και δύο νευροαπεικονιστικών μελετών έδειξαν ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια κυρίως στις περιοχές της λευκής ουσίας σε σύγκριση με τις περιοχές της φαιάς ουσίας. Ιστολογική μελέτη σε εγκεφάλους ασθενών με σχιζοφρένεια έδειξε την παρουσία ενεργοποιημένης μικρογλοίας παράλληλα με μορφολογικές διαταραχές, διαταραχές στην πυκνότητα των ολιγοδενδροκυττάρων, καθώς και απομυελινωτικούς και δυσμυελινωτικούς νευράξονες αλλά και διογκωμένη και κενοτοπιώδη αστρογλοία, ειδικά σε άτομα με σχιζοφρένεια και όχι στην ομάδα ελέγχου. Μια νευροπαθολογική έρευνα σε μία ομάδα ατόμων με σχιζοφρένεια και μία ομάδα ελέγχου αποκάλυψε ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια που είχαν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών είχαν αυξημένη νευρωνική πυκνότητα στη λευκή ουσία του μετωπιαίου φλοιού (Fung et al., 2014). Η αστρογλοίωση ήταν σταθερά απύουσα.

Επιπλέον, αρκετές έρευνες έχουν διερευνήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών φλεγμονής στο περιφερικό αίμα και του μεγέθους του εγκεφάλου. Τρεις έρευνες, συμπεριλαμβανομένης μιας για την ψύχωση του πρώτου επεισοδίου, παρέχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη σύνδεση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 στο αίμα και του μειωμένου μεγέθους του ιππόκαμπου (Kalmady et al, 2014· Miller et al, 2014· Mondelli et al, 2011). Ωστόσο, μια έρευνα δεν μπόρεσε να αναπαράγει αυτήν τη συσχέτιση (Hoseth et al, 2016).

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη δέσμευση της TSPO (Translocator Protein) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια παρέχει αντικρουόμενα ευρήματα.. Ως εκ τούτου, συνιστάται η επιστημονική κοινότητα να ερμηνεύει προσεκτικά τα αποτελέσματα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου ότι η πλειονότητα των μελετών που χρησιμοποιούν προηγμένους ραδιοϊχνηλάτες έχουν δώσει αρνητικά αποτελέσματα και δεν ανευρίσκει αυξημένη δέσμευση TSPO σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο. Η TSPO βρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων των νευρογλοιακών κυττάρων (Coughlin et al, 2016). Η TSPO αυξάνεται σε ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα, υποδεικνύοντας μια πιθανή συσχέτιση με την εγκεφαλική φλεγμονή (Ilioroulou et al, 2021).

Υπάρχει μια υπόθεση ότι η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί να έχει μεγαλύτερη σημασία σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου και μπορεί ενδεχομένως να χρησιμεύσει ως δείκτης της σοβαρότητας της ασθένειας. Ωστόσο, η χρήση διαφορετικών μεθόδων και τεχνικών στις διάφορες σχετικές έρευνες δυσχεραίνει την σύγκριση των ευρημάτων. Επιπλέον, μόνο οι τρεις πιο πρόσφατες μελέτες έχουν λάβει υπόψη τον πολυμορφισμό rs6971 στο γονίδιο TSPO, το οποίο ενδέχεται να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη δέσμευση (Bloomfield et al, 2016, Coughlin et al, 2016; Kenk et al, 2015). Η έκφραση TSPO μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε μερικώς ενεργοποιημένη μικρογλοία, η οποία είναι ένα άλλο στοιχείο που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση (Marshall et al, 2013). Επιπλέον, η TSPO υπάρχει και σε άλλους τύπους κυττάρων εκτός από τη μικρογλοία, συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων,

2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας και της σημασίας της επιστημονικής έρευνας για την ανοσολογική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια.

Το σώμα της έρευνας για την ανοσολογική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια εκτείνεται σε πολλές δεκαετίες. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στον υπάρχοντα όγκο έρευνας όσον αφορά τα αποτελέσματα, ακόμη και με καλά τεκμηριωμένους δείκτες (όπως τα επίπεδα IL-6 στο αίμα) να δείχνουν αρνητικά αποτελέσματα σε ορισμένες μελέτες. Αρκετοί ανοσολογικοί δείκτες δείχνουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με μικρά έως μέτρια μεγέθη επιδράσεων (effect sizes). Εναλλακτικά, διαφαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει ανισορροπία στο ανοσοποιητικό σύστημα μιας υποομάδας ατόμων με σχιζοφρένεια. Ένα από τα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι απαιτείται πρόσθετη μελέτη είναι το εύρημα ότι τα αρχικά επίπεδα κυτοκινών στο αίμα εφόσον ήταν υψηλά θα προέβλεπαν να ανταποκρίνονταν σε συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή ΜΣΑΦ (Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) (Laan et al, 2010; Muller et al, 2004). Μια μελέτη που προκαλεί σκέψη (Manu et al, 2014) εξέτασε τα στοιχεία που συνδέουν τη φλεγμονή και τη σχιζοφρένεια χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Bradford Hill. Αυτά τα κριτήρια, τα οποία επισημαίνονται παρακάτω, περιλαμβάνουν διάφορους παράγοντες και χρησιμεύουν ως επιδημιολογικό εργαλείο για την αξιολόγηση των

ενδείξεων αιτιώδους συνάφειας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν ισχυρά και σταθερά στοιχεία που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και σχιζοφρένειας. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα που υποστηρίζουν την αληθοφάνεια αυτής της σχέσης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει έλλειψη στοιχείων που να υποστηρίζουν μια βιολογική κλίση (οι βιολογικές κλίσεις, όπως αυτές των συγκεντρώσεων ιόντων, οξυγόνου και πρωτεϊνών, σχετίζονται με τη διαρκή δημιουργία και διάχυση μέσα στα κύτταρα και τους ιστούς. Οι κλίσεις που σχηματίζονται από την έκκριση ή το μεταβολισμό μορφογόνων διευκολύνουν την περίπλοκη διαμόρφωση. Ελλείψει αυτών των κλίσεων, οι κυτταρικές λειτουργίες σταματούν, εμποδίζοντας την ανάπτυξη εξελιγμένων οργανισμών. Οι κλίσεις διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην απόκριση σε βλάβες και διαταραχές που αφορούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως φαίνεται από τη χημειοταξία τους προς τις χημοκίνες - Cell guidance systems, 2021) και την παροδικότητα που αφορά τη σειρά της αιτίας και τους αποτελέσματος. Είναι σημαντικό ότι παρατήρησαν ότι η συσχέτιση στερείται ειδικότητας λόγω του γεγονότος ότι η φλεγμονή συνδέεται επίσης με άλλες σημαντικές ψυχικές ασθένειες όπως η διπολική διαταραχή και η MDD. Αυτή η προσέγγιση έχει ευρύτερη σχέση με όλες τις πτυχές της ανοσολογικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια. Υπάρχουν πολυάριθμοι σημαντικοί περιορισμοί που εμποδίζουν να βγάλουμε σταθερά συμπεράσματα σχετικά με μια πιθανή αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της ανοσολογικής δυσλειτουργίας και της σχιζοφρένειας. Ενδεχομένως σημαίνει ότι οι τρεις αυτές διαταραχές μοιράζονται κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Η αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών είναι ζωτικής σημασίας για μελλοντική έρευνα.

Είναι σημαντικό να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία δεδομένων για μεμονωμένους ανοσολογικούς δείκτες λόγω του περιορισμένου αριθμού ερευνών και σωρευτικού μεγέθους δείγματος που είναι διαθέσιμο για πολλές συγκρίσεις. Δεν έχουμε πληροφορίες τόσο για το συγκεκριμένο είδος όσο και για τη διάρκεια της φαρμακολογικής παρέμβασης που χρησιμοποιείται στις θεραπευτικές μελέτες για πολλούς δείκτες. Σημαντικοί πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως η φυλή, το κάπνισμα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η αϋπνία, η κατάσταση νηστείας και οι διατροφικοί παράγοντες, η μεθοδολογία ανάλυσης, το επίπεδο και ο τύπος ψυχοπαθολογίας και η γενετική ετερογένεια, δεν έχουν αντιμετωπιστεί ή ληφθεί επαρκώς υπόψη (Koola, 2016, Milleretal, 2011, O'Connoretal, 2009).

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τις σχέσεις μεταξύ των ανοσολογικών δεικτών και των δημογραφικών στοιχείων.. Συνολικά, υπάρχουν λίγες μελέτες που συγκρίνουν διαταραχές κυτοκινών στα διάφορα στάδια της πάθησης, όπως η πρόδρομη, η ψύχωση πρώτου επεισοδίου, η υποτροπή, η κλινικά σταθερή και η ανθεκτική στη θεραπεία ψύχωση. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εξετάσει κυρίως δείκτες στο περιφερικό αίμα, ενώ υπάρχει έλλειψη έρευνας για αλλαγές στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή μεταθανάτιες τροποποιήσεις, απεικόνιση νευροφλεγμονής και τη σχέση μεταξύ δεικτών ανοσολογικής δυσλειτουργίας στην περιφέρεια και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, προηγούμενες έρευνες δεν έχουν κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς με βάση διαταραχές στους ανοσολογικούς δείκτες για να καθορίσουν εάν τα άτομα με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού έχουν ένα ιδιαίτερο δημογραφικό ή κλινικό προφίλ. Απαιτείται μια σημαντική στρατηγική για την αξιολόγηση της ιδέας ενός ανοσοφαινοτύπου της σχιζοφρένειας.

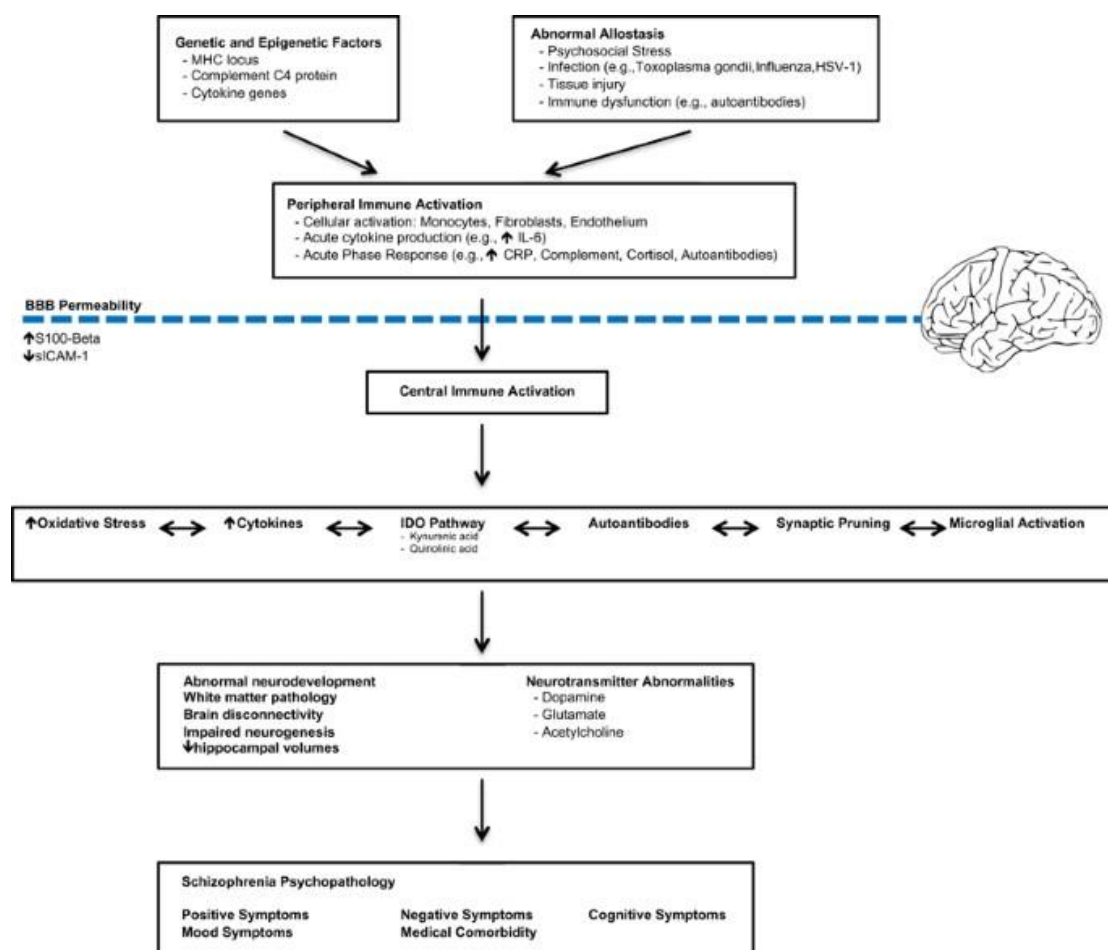
Αν και εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά ερωτήματα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πιο πειστικά στοιχεία για μια πιθανή αιτιώδη σύνδεση μεταξύ της ανοσολογικής δυσλειτουργίας και της σχιζοφρένειας. Για παράδειγμα, η έρευνα που διεξήχθη από τους Sekar et al (2016) παρουσιάζει πειστικά στοιχεία ότι το γονίδιο C4 θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σχιζοφρένειας επηρεάζοντας τη διαδικασία του συναπτικού κλαδέματος σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου.

2.6 Θεμελιώδεις διαδικασίες

Είναι σημαντικό να διερευνάται η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο ασθένειας και στις υποκείμενες διεργασίες σε ορισμένα άτομα με σχιζοφρένεια. Το παρακάτω σχήμα παρουσιάζει τις πιθανές οδούς μέσω των οποίων η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ασθένειας και την παθογένεση σε ορισμένα άτομα με σχιζοφρένεια. Αυτό το μοντέλο δεν έχει σκοπό να είναι εξαντλητικό, αλλά μάλλον να διεγείρει την κριτική σκέψη και να παρέχει πιθανές οδούς για περαιτέρω μελέτη. Το μοντέλο στοχεύει να είναι ευρέως εφαρμόσιμο, καθώς λαμβάνει υπόψη τόσο τους παράγοντες που επηρεάζουν τη νευροανάπτυξη και τροποποιούν μόνιμα το «σημείο ρύθμισης» του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και τους παράγοντες που επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας σε ορισμένους ασθενείς. Η μη φυσιολογική αλλόσταση (δηλαδή η μη φυσιολογική διεργασία του οργανισμού να

επιτύχει σταθερότητα, ή ομοιόσταση στο σώμα) όταν συνδυάζεται με γενετικές και/ή επιγενετικές μεταβλητές, οδηγεί σε περιφερειακή ανοσολογική ενεργοποίηση. Αυτή η ενεργοποίηση χαρακτηρίζεται από την κυτταρική δραστηριότητα, την έκλυση κυτοκινών καθώς και μια απόκριση οξείας φάσης. Συγκεκριμένες γενετικές μεταβλητές, όπως το συμπλήρωμα C4, μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τη διαδικασία του συναπτικού κλαδέματος σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω της ενεργοποίησης της μικρογλοίας. Στο πλαίσιο της αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, υπάρχει επίσης ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό περιλαμβάνει την αυξημένη διέλευση κυτοκινών από την περιφέρεια, το οξειδωτικό στρες, την παρουσία αυτοαντισωμάτων, τη διάσπαση της τρυπτοφάνης σε καταβολίτες μέσω της οδού της ινδολεαμίνης 2,3-διοξυγενάσης (IDO) και την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων. Συλλογικά, αυτές οι ανοσολογικές μεταβλητές έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα μια σειρά διεργασιών, όπως η παθολογική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, η βλάβη στη λευκή ουσία στον εγκέφαλο, οι διαταραχές στις εγκεφαλικές συνδέσεις, η παρεμπόδιση της παραγωγής νέων εγκεφαλικών κυττάρων και οι διαταραχές στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Ως αποτέλεσμα, παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη συμπτωμάτων σχιζοφρένειας. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Για παράδειγμα, όταν το επίπεδο της IL-6 στο αίμα αυξάνεται σε ενήλικα ποντίκια, επηρεάζει τον κύκλο εργασιών της ντοπαμίνης και τα καθιστά πιο ευαίσθητα στην δράση που προκαλείται από την αμφεταμίνη (Zalcmanetal, 1994, Zalcmanetal, 1999). Από την άλλη πλευρά, το IDO, το οποίο είναι το ένζυμο που ελέγχει τον ρυθμό διάσπασης της τρυπτοφάνης, υπάρχει στα αστροκύτταρα και τα μικρογλοία. Η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου μπορεί να επηρεαστεί από τις κυτοκίνες. Η ενεργοποίηση της IDO οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση κυνουρενίνης, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε κυνουρενικό οξύ (KYN-A), έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα NMDA, στα αστροκύτταρα. Η παθογένεση της σχιζοφρένειας έχει συνδεθεί με τη μειωμένη δραστηριότητα των υποδοχέων NMDA (Gasparetal, 2009; Martin et al, 2004). Προηγούμενη έρευνα ανακάλυψε αυξημένα επίπεδα KYN-A στο αίμα (Chiappelli et al, 2014; Ravikumaretal, 2000), εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Erhardt et al, 2001; Kegel et al, 2014; Nilsson et al, 2005; Schwieler et al, 2015) και στον εγκέφαλο μετά το θάνατο (SathyaSaikumar et al, 2011· Schwarcz et al, 2001) ατόμων που έχουν

διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας IDO σε αυτούς τους ασθενείς (Barryetal, 2009).



Επισκόπηση πιθανών οδών μέσω των οποίων η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο ασθένειας και παθοφυσιολογίας σε ορισμένα άτομα με σχιζοφρένεια.

Συγκεκριμένα, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συμβάλλει σε ορισμένες κατηγορίες συμπτωμάτων, όπως αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα. Η φλεγμονή μπορεί να παίζει ρόλο στις παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν σε συμπτώματα, συγκεκριμένα, μειωμένα κίνητρα και μειωμένη ανταπόκριση στην ανταμοιβή. Μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου έχουν διαπιστωθεί ότι το κοιλιακό ραβδωτό σώμα εμπλέκεται στην επεξεργασία των ανταμοιβών. Αυτή η περιοχή του εγκεφάλου παρουσιάζει μη φυσιολογική δραστηριότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, η δραστηριότητα στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα επηρεάζεται από τη χορήγηση ορισμένων φλεγμονωδών ουσιών σε ψυχικά υγιή άτομα. Μάλιστα, η

φλεγμονή είναι υπεύθυνη για βλάβες στις αντικειμενικές αξιολογήσεις κινήτρων, όπως φαίνεται από τη μειωμένη δαπάνη προσπάθειας σε πειραματόζωα, συμπεριλαμβανομένων των πρωτευόντων πλην του ανθρώπου (Felgeretal, 2007; Salamoneetal, 1994; Vichayaetal, 2014). Η σχέση μεταξύ ελλείψεων κινήτρων και ασθενών με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD) και υψηλών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) έχει αποδειχθεί από τους Felger et al. (2015). Η παρουσία τέτοιων συστημάτων μπορεί να οδηγήσει στην έλειψη κινήτρων που παρατηρείται σε άτομα με σχιζοφρένεια.

Η φλεγμονή στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα μπορεί να προκαλέσει ψυχοκινητική επιβράδυνση, όπως παρατηρείται σε πειραματόζωα (ή LPS – lipopolysaccharide-λιποπολυσακχαρίτης; Frenois et al, 2007; Lenczowski et al, 1999) και σε υγιή άτομα που εκτίθενται σε φλεγμονώδεις παράγοντες (όπως η IFN -α, ενδοτοξίνη, τυφοειδές εμβόλιο) σύμφωνα με τους Haroon et al (2015), Majer et al (2010) και τους Raison et al (2010). Αυτή η επαγόμενη από τη φλεγμονή ψυχοκινητική επιβράδυνση μπορεί επίσης να συμβεί σε άτομα με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, μολυσματικά παθογόνα μπορεί δυνητικά να διαδραματίσουν ρόλο στην πρόκληση ψυχοκινητικής επιβράδυνσης σε άτομα με σχιζοφρένεια. Μελέτες των Havlicek et al. (2001), Hutchisonetal. (1980) και Witting (1979) έδειξαν ότι οι αρουραίοι και οι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί με *Toxoplasma gondii* και έχουν αντισώματα στο αίμα τους παρουσιάζουν μείωση της ψυχοκινητικότητας. Άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια και είναι ταυτόχρονα οροθετικά για το *T. gondii* εμφανίζουν επιβράδυνση στην επεξεργασία των πληροφοριών σε ένα παράδειγμα ακουστικής έκπληξης, όπως φαίνεται από τους Pearce et al. το 2013. Το τοξόπλασμα μπορεί να επηρεάσει την ψυχοκινητικότητα μέσω πολλών διαφορετικών οδών. Το *T. gondii* έχει δύο γονίδια για την υδροξυλάση της τυροσίνης, η οποία είναι το ένζυμο που ελέγχει τον ρυθμό σύνθεσης της ντοπαμίνης. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι το *T. gondii* μπορεί να ενισχύσει την παραγωγή ντοπαμίνης (Gaskelletal, 2009; WebsterandMcConkey, 2010). Το *T. gondii* βασίζεται στην τρυπτοφάνη για την αναπαραγωγή του, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί το μονοπάτι IDO και οδηγεί σε αύξηση της KYN-A. Η χορήγηση της πρόδρομης ουσίας κυνουρενίνης, γνωστής ως KYN-A σε αρουραίους κατά την περίοδο από τα εμβρυϊκά έως τα μεταγεννητικά στάδια οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων KYN-A που επιμένει και στην ενήλικη ζωή. Επιπλέον, αυτή η χορήγηση έχει ως αποτέλεσμα μείωση της έκφρασης των άλφα-7 νικοτινικών υποδοχέων και των γλουταμινεργικών υποδοχέων σε επίπεδο mRNA καθ' όλη την ενήλικη ζωή. Προκαλεί μείωση της πυκνότητας των

δενδριτικών κυττάρων και μείωση της απελευθέρωσης γλουταμικού (Pershing et al., 2015). Επιπρόσθετα, αυτοί οι αρουραίοι έχουν παρουσιάσει βλάβες στην προσοχή (Alexander et al., 2013) και στην μνήμη εργασίας (Pocivavsek et al., 2012). Η σχιζοφρένεια συνδέεται με μια συγκεκριμένη γενετική παραλλαγή στο γονίδιο της 3-μονοοξυγενάσης της κυνουρενίνης. Αυτή η παραλλαγή συνδέεται με δυσκολίες στην οπτικοχωρική μνήμη εργασίας. Τα παρόντα ευρήματα αναφέρθηκαν από τους Aoyama et al το 2006 και από τους Wonodi et al το 2011 και το 2014. Οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να λάβουν υπόψη αυτές τις θεωρητικές διαδικασίες που εξηγούν διαφορετικές κατηγορίες συμπτωμάτων στη σχιζοφρένεια.

2.7 Επιπτώσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και της ανοσοθεραπείας.

Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης (add-on) αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Οι Nitta et al (2013) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση σε οκτώ μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 774 ασθενείς. Αυτές οι μελέτες διερεύνησαν τη χρήση προσθήκης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), με έξι δοκιμές να επικεντρώνονται στη celecoxib και δύο δοκιμές στην ασπιρίνη. Συγκεκριμένα, τρεις από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση δεν είχαν δημοσιευθεί προηγουμένως. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι τα ΜΣΑΦ συνδέονταν με μια μικρή μείωση στη συνολική βαθμολογία PANSS, αλλά αυτή η συσχέτιση έφτασε μόνο σε ένα επίπεδο τάσης (μέγεθος επίδρασης effect size = -0,24). Επιπλέον, υπήρξε μια μικρή αλλά σημαντική πτώση στη βαθμολογία θετικής υποκλίμακας PANSS (μέγεθος επίδρασης-effect size = -0,19).

Σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η νοσηλεία και η ύπαρξη πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου επηρέασε την αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών ΜΣΑΦ σε αυτή τη μετα-ανάλυση. Από το εύρημα αυτό συνάγεται ότι πιθανόν οι ΜΣΑΦ να είναι περισσότερο αποτελεσματικοί ως συμπληρωματική θεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι Sommer et al (2014) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 26 διπλών τυφλών μελετών για διαφορετικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η μελέτη αποκάλυψε σημαντικά οφέλη για την ασπιρίνη, τα οιστρογόνα και το NAC (N-ακετυλοκυστεΐνη), αλλά όχι

για τη celecoxib, τη davunetide, τα λιπαρά οξέα και τη μινουκυκλίνη. Μελέτη που διεξήχθη από τους Kantrowitz et al. (2015) διαπίστωσε ότι η χρήση της D-σερίνης σε ασθενείς με κλινικό υψηλό κίνδυνο για ψύχωση είχε θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων σε αυτήν την ομάδα ατόμων. .

Η έρευνα για εναλλακτικές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες για τη σχιζοφρένεια έχει περιοριστεί σοβαρά. Οι Levine et al (1997) διεξήγαγαν μια μελέτη όπου δοκίμασαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης του ανοσοκατασταλτικού αζαθειοπρίνης ως πρόσθετης θεραπείας για άτομα με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία και υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων κατά των αιμοπεταλίων. Από το σύνολο των έντεκα ασθενών, οι δύο είδαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στα συμπτώματα μέσα σε διάστημα 7 εβδομάδων, ενώ επτά παρατήρησαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων κατά των αιμοπεταλίων. Σε μια μελέτη που διήρκεσε 12 εβδομάδες, οι Chaudry et al. (2015) διερεύνησαν τη χρήση της μεθοτρεξάτης ως συμπληρωματικής θεραπείας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες παίζουν ρόλο στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν δείξει κάποια θεραπευτικά οφέλη ενώ η μεθοτρεξάτη είναι ένας αναγνωρισμένος ανοσοκατασταλτικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας.

Επί του παρόντος, έχουν διεξαχθεί δύο μελέτες για την ανοσοθεραπεία με βάση τις κυτοκίνες στη σχιζοφρένεια. Δύο ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία για παρανοϊκή σχιζοφρένεια εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στη συνολική ψυχοπαθολογία όταν έλαβαν θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IFN- γ -1b ως συμπληρωματική θεραπεία. Η θεραπεία περιελάμβανε εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενες από σταδιακή μείωση σε διάστημα 2-3 εβδομάδων (Grüber et al, 2014). Στη μελέτη των Miller et al (2016) αναμενόταν ότι η συμπληρωματική tocilizumab - ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6 - θα ενίσχυε τη γνωστική απόδοση στη σχιζοφρένεια, έναν κρίσιμο παράγοντα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής και τη συνολική λειτουργικότητα. Στη μελέτη πήραν μέρος 5 άτομα. Οι εγχύσεις ήταν καλά ανεκτές, χωρίς σχετικές κλινικές παρενέργειες. Σε σχέση με την αρχική τιμή, υπήρξε αξιοσημείωτη βελτίωση στη λεκτική ευχέρεια BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) στις 4 εβδομάδες. κωδικοποίηση ψηφιακών συμβόλων στις 2, 4 και 8 εβδομάδες και σύνθετη βαθμολογία στις 4 και 8 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στις αξιολογήσεις ψυχοπαθολογίας, τα επίπεδα hsCRP ή κυτοκίνης και οι βασικές ανοσολογικές μετρήσεις δεν αποτελούσαν προβλεπτικούς παράγοντες μεταβολών γνωστική

λειτουργία. Οι κύριοι λόγοι για αυτές τις δυσμενείς σχέσεις είναι το περιορισμένο μέγεθος δείγματος και το γεγονός ότι πέντε στα έξι άτομα είχαν μη ανιχνεύσιμα βασικά επίπεδα IL-6. Το tocilizumab, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-6, οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα IL-6 από την έναρξη, με 4 από τους 6 συμμετέχοντες να εμφάνισαν μετρήσιμα επίπεδα IL-6 μετά την έγχυση, πιθανώς ενδεικτικά της ενδογενούς σύνθεσης IL-6—

2.8 Η Υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια

2.8.1 Η Διαταραχή της ισορροπίας Th1-Th2

Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, ανακαλύφθηκε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών Th-2, συγκεκριμένα ιντερλευκίνης 10, και χαμηλότερα επίπεδα κυτταροκινών Th 1, ειδικά ιντερλευκινών 2 και 12. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη της πρώτης υπόθεσης των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια, σύμφωνα με την οποία υποστηρίχθηκε ότι η εμφάνιση της σχιζοφρένειας θα μπορούσε να οφείλεται στην επίκτητη ανοσία στην Th2 σε αντίθεση με την T1.

Η ανεύρεση αυξημένων Th-2 κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 10 και μειωμένων Th1, όπως οι ιντερλευκίνες 2 και 12, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οδήγησε στις αρχές του 2000 στη διατύπωση της πρώτης θα λέγαμε υπόθεσης των ιντερλευκινών στη σχιζοφρένεια, σύμφωνα με την οποία υπήρχε μια στροφή προς την Th2 επίκτητη ανοσία έναντι της Th1 που ενεχόταν στην εμφάνιση της νόσου. Η έννοια της ανισορροπίας μεταξύ των ανοσοαποκρίσεων Th1 και Th2 στη σχιζοφρένεια υποστηρίχθηκε περαιτέρω από την εικαζόμενη μειωμένη εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (παλαιότερα θεωρούνταν ασθένεια Th1) σε άτομα με σχιζοφρένεια. Η υπόθεση ότι οι ιντερλευκίνες παράγονται αποκλειστικά από τα κύτταρα Th1 και Th2 αμφισβητήθηκε από την ανακάλυψη άλλων υποτύπων T βοηθητικών κυττάρων. Επιπλέον, η κατηγοριοποίηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ως διαταραχής Th17 έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση της ανισορροπίας Th1/Th2. Τα μεταγενέστερα ερευνητικά ευρήματα έχουν επίσης εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την υπόθεση και τη στροφή προς μια ανοσοαπόκριση Th2 (Na et al., 2014). Οι Potvin et al. (2008) διεξήγαγε την πρώτη έρευνα, η οποία αποκάλυψε αυξημένα επίπεδα IL-1RA σε ασθενείς τόσο πριν όσο και μετά τη λήψη αντιψυχωσικής θεραπείας. Επιπλέον, παρατήρησαν υψηλότερα επίπεδα IL-6 πριν από τη θεραπεία και αυξημένα επίπεδα IL-2R μόνο μετά από αντιψυχωτική θεραπεία (Καραμπάς et al, 2023).

2.8.2 Η Υπόθεση της μικρογλοίας

Μία μέθοδος για την απεικόνιση της μικρογλοιακής δραστηριότητας και για τη μελέτη της νευροφλεγμονής στη σχιζοφρένεια είναι η χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) (Laskaris et al, 2016). Τα μικρογλοιακά είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στον εγκέφαλο που προέρχονται από μυελοειδή πρόδρομα κύτταρα. Αντιδρούν σε επιβλαβή ερεθίσματα ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως περιγράφεται από τους Ginhoux et al (2010) και Kettenmann et al (2011).

Η μικρογλοία σε κατάσταση ηρεμίας παρακολουθεί ενεργά τον εγκέφαλο για σημεία βλάβης ή φλεγμονής (Nimmerjahn et al, 2005). Κατά τη διέγερση, τα μικρογλοία υφίστανται μια ταχεία μεταμόρφωση στη φυσική τους δομή, μεταβαίνοντας σε μια ενεργοποιημένη κατάσταση. Στη συνέχεια κινούνται προς τη θέση του παθογόνου και απελευθερώνουν μια σειρά από κυτοκίνες και άλλους μοριακούς μεσολαβητές, όπως, γλουταμικό, αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1), νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται

από τον εγκέφαλο (brain-derived neurotrophic factor) και κυκλοοξυγενάση 1. Αυτές οι χημικές ουσίες έχουν την ικανότητα τόσο να διεγείρουν μια φλεγμονώδη απόκριση (φαινότυπος M1) όσο και στην καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης (φαινότυπος M2; Réus et al, 2015). Ενώ αρκετές μεταθανάτιες μελέτες έχουν δείξει αυξημένες συγκεντρώσεις μικρογλοιακών κυττάρων σε διαφορετικά μέρη του εγκεφάλου, άλλες έρευνες δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια και εκείνων χωρίς πάθηση (Laskaris et al, 2016). Επιπλέον, νέα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα ελέγχονται με δυναμικό τρόπο σε πολλές χρονικές φάσεις, καθεμία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από διαφορετικά ρυθμιστικά κυκλώματα. Αυτές οι πληροφορίες μπορεί να είναι σημαντικές για την κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους το ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρά με τη μικρογλοία στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας επομένως τον κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας (Matcovitch-Natan et al, 2016).

Τα μικρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν μόνο την πρωτεΐνη μεταφορέα (TSPO) στην ενεργό κατάσταση. Η απεικόνιση PET της ενεργοποιημένης μικρογλοίας καθίσταται δυνατή από τους ραδιοσυνδέτες TSPO (Chingetal, 2012). Η έρευνα με συνδέτες TSPO PET βρίσκεται ακόμη στα αρχικά της στάδια. Τρεις προηγούμενες έρευνες έχουν χρησιμοποιήσει έναν συνδέτη PET (R)-[11C]PK11195 σε μικρές κοόρτες, που αποτελούνται από λιγότερους από 25 ασθενείς συνολικά. Οι Van Berckel et al (2008) παρατήρησαν αύξηση του δυναμικού δέσμευσης σε ολόκληρη τη φαιά ουσία σε άτομα με πρόσφατη έναρξη (μέσα στα πρώτα 5 χρόνια) σχιζοφρένειας σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη τους, οι Banati και Hickie (2009) ανακάλυψαν ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια, τόσο πρόσφατες όσο και χρόνιες περιπτώσεις, είχαν αυξημένη δέσμευση σε 15 από τις 28 προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος. Αυτή η αύξηση ήταν ιδιαίτερα εμφανής στο δεξί ημισφαίριο του εγκεφάλου. Οι Doorduyn et al (2009) ανακάλυψαν ότι τα άτομα σε ύφεση του ψυχωτικού επεισοδίου είχαν μεγαλύτερη δέσμευση στον ιππόκαμπο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Πρόσφατη έρευνα, η οποία περιελάμβανε λίγους ασθενείς (λιγότερους από 30 συμμετέχοντες συνολικά), χρησιμοποίησε ραδιοσυνδέτες δεύτερης γενιάς που εμφανίζουν ισχυρότερη δέσμευση στο TSPO σε σύγκριση με το (R)-[11C]PK11195. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν ως επί το πλείστον αρνητικά. Η μελέτη που διεξήχθη από τους Takano et al. (2010) διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά στο δυναμικό δέσμευσης μεταξύ των ατόμων που είχαν διαγνωστεί με χρόνια σχιζοφρένεια και της ομάδας ελέγχου όταν χρησιμοποιούσαν τον

ραδιοσυνδέτη [11C]-DAA1106. Ωστόσο, η προαναφερθείσα έρευνα βρήκε μια ουσιαστική συσχέτιση μεταξύ της ολικής δέσμευσης του φλοιού και των συμπτωμάτων καθώς και της διάρκειας της ασθένειας. Οι Kenk et al(2015) δεν παρατήρησαν καμία διαφορά στη δέσμευση του συνδέτη [18F]-FEPPA μεταξύ των ατόμων με διάγνωση χρόνιας σχιζοφρένειας και της ομάδας ελέγχου. Οι Coughlin et al (2016) χρησιμοποίησαν τον συνδέτη [11C]DPA-713 για να διερευνήσουν τα χαρακτηριστικά δέσμευσης σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη σχιζοφρένειας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη δεν αποκάλυψε καμία διαφορά στη δέσμευση μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα IL-6 τόσο στο αίμα όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Αντίθετα, οι Bloomfield et al (2016) ανακάλυψαν ότι η δέσμευση του [11C]-PBR28 ήταν υψηλότερο σε άτομα με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο (UHR) για ψύχωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, συγκεκριμένα στη συνολική μετωπιαία φαιά ουσία. Επιπλέον, υπήρχε συσχέτιση μεταξύ δέσμευσης και ψυχωτικών συμπτωμάτων στην ομάδα UHR, αλλά όχι στους ασθενείς που είχαν και συμπτώματα κατάθλιψης. Ωστόσο, αυτά τα μεθοδολογικά ζητήματα υποδεικνύουν την ανάγκη για περισσότερη συνέπεια στο πεδίο σχετικά με την προσέγγιση της μελέτης και της ερμηνείας της έρευνας για την απεικόνιση της νευροφλεγμονής στη σχιζοφρένεια.

Αξίζει να τονιστεί ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στο ΚΝΣ (Καραμπάς, 2023). Τα μικρογλοιακά κύτταρα αποτελούν περίπου το 20% των κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και υπάρχουν σε υψηλότερες ποσότητες στον ιππόκαμπο, τα βασικά γάγγλια και τη μέλαινα ουσία. Τα κύτταρα που αναφέρονται παίζουν σημαντικό ρόλο στις περισσότερες ανοσολογικές αποκρίσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Na et al., 2014). Τυπικά, τα κύτταρα της μικρογλοίας παραμένουν ανενεργά, διατηρώντας μια κατάσταση ισορροπίας μέσω ανασταλτικών και ρυθμιστικών σημάτων. Όταν δεν είναι ενεργοποιημένα, έχουν ψευδοπόδια που προεξέχουν πολύ πέρα από το κύριο μέρος του κυττάρου. Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ενεργή κατάσταση, το κυτταρικό σώμα υφίσταται διόγκωση, τα ψευδοπόδια υφίστανται συρρίκνωση και η συνολική εμφάνιση του κυττάρου μοιάζει με εκείνη μιας αμοιβάδας. Η μικρογλοία μπορεί να εμφανίζει τρεις λειτουργικές καταστάσεις: ευεργετική, επιζήμια ή ανενεργή. Η μορφή M2, μόλις ενεργοποιηθεί, απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν τη δημιουργία νέων νευρώνων και το σχηματισμό συνάψεων. Η μορφή M1, εάν πυροδοτηθεί, απελευθερώνει προφλεγμονώδεις και προαποπτωτικές ουσίες που οδηγούν σε

νευρωνικό θάνατο. Τα σε ηρεμία ευρισκόμενα μικρογλοιακά κύτταρα παρέχουν στα νευρωνικά κύτταρα πρόσδρομα μόρια για να διατηρήσουν την ενεργειακή τους ισορροπία και να διευκολύνουν τη νευροδιαβίβαση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ενεργοποίηση του M2 μπορεί να έχει επιβλαβή αποτελέσματα, όπως τον σχηματισμού όγκων. Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση του M1 μπορεί να είναι επιζήμια σε αυτοάνοσες ασθένειες αλλά επωφελής για την εξάλειψη περιττών νευρώνων κατά τη νευροανάπτυξη ή νευρώνων που έχουν μολυνθεί από ιούς (Kleinetal., 2015). Με την ανίχνευση φλεγμονής από τα κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), τα μικρογλοιακά κύτταρα υφίστανται μετασχηματισμό σε ενεργοποιημένη μορφή. Αυτός ο μετασχηματισμός περιλαμβάνει μια αύξηση στην έκφραση των υποδοχέων τους και την παραγωγή σημαντικών ποσοτήτων προφλεγμονωδών κυτοκινών (Na et al., 2014). Σε αντίθεση με τη συστηματική φλεγμονή, οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) έχουν ποικίλη λειτουργία, συμβάλλοντας στη συναπτογένεση, τη νευροδιαβίβαση, τη νευρογένεση και τις φλεγμονώδεις διεργασίες (Naetal., 2014). Κατά τη διάρκεια ανοσολογικών αντιδράσεων, οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες και η μικρογλοία μπορεί να έχουν ευεργετικές και επιβλαβείς επιδράσεις στο νευρικό σύστημα, το οποίο είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που περιγράφεται ως δόκοπο μαχαίρι στη μελέτη του Ekdahl (2009). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν την ικανότητα να προστατεύουν και να βλάπτουν το νευρικό σύστημα, ανάλογα με τα περίπλοκα σήματα που υπάρχουν στο περιβάλλον τους (Na et al., 2014). Για παράδειγμα, ο TNF-α μπορεί να εμφανίζει είτε νευροτοξικές είτε νευροπροστατευτικές επιδράσεις με βάση τον συγκεκριμένο υποδοχέα στον οποίο συνδέεται, είτε στον υποδοχέα 1 είτε στον υποδοχέα 2 (TNF-R1, TNF-R2) (Naetal. 2014). Η προσκόλληση στο TNF-1R έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα, ενώ η προσκόλληση στον TNF-2R οδηγεί σε προστασία του νευρικού συστήματος. Η διάκριση μεταξύ των δύο υποδοχέων έγκειται στη μοριακή τους σύνθεση. Το TNF-1R έχει ένα δομικό χαρακτηριστικό γνωστό ως «νεκρή δομή» (death domain) που συνδέεται με νευρωνικό θάνατο. Αυτή η περιοχή απουσιάζει στον TNF-2R (Marchettietal., 2004). Επιπλέον, πολλά ερεθίσματα χαμηλής έντασης έχουν την ικανότητα να διεγείρουν τη μικρογλοία, οδηγώντας σε ενισχυμένη ανοσολογική απόκριση. Μια μικρή συστηματική φλεγμονή μπορεί να διεγείρει την υπερευαίσθητη μικρογλοία, οδηγώντας σε αύξηση του πληθυσμού τους και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Κατά συνέπεια, αυτό μπορεί να επιδεινώσει την ανοσολογική απόκριση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το Kindling ή η ευαισθητοποίηση αναφέρεται στο φαινόμενο όπου μια

αρχική ανοσολογική απόκριση σε ένα ερέθισμα, όπως το στρες ή η φλεγμονή, μεταβάλλει το κατώφλι απόκρισης για επακόλουθη έκθεση σε ένα συγκρίσιμο ερέθισμα. Η έννοια της πυροδότησης (triggering) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξηγήσει τη θεωρία ότι μια παιδική ασθένεια μπορεί να ευαισθητοποιήσει και να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή κυτοκινών κατά την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από μεταγενέστερη μόλυνση (Muller, 2018). Όταν ενεργοποιούνται τα μικρογλοιακά κύτταρα, προκαλείται αύξηση των επιπέδων του κυνουρενικού οξέος. Αυτή η αύξηση του κυνουρενικού οξέος οδηγεί στη συνέχεια σε υπερδραστηριότητα στο μεσοφλοιώδες / μεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Αυτή η υπερδραστηριότητα συνδέεται με την ανάπτυξη ψυχωσικών συμπτωμάτων, όπως αναφέρθηκε από τους Erhardt και Engberg το 2002. Τα αυξημένα επίπεδα κυνουρενικού έχουν κατασταλτική επίδραση στους υποδοχείς NMDA, οι οποίοι πιστεύεται ότι συνδέονται με τα αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Naetal., 2014). Επιπλέον, εκτός από την αρνητική τους επίδραση στην ενεργοποιημένη μικρογλοία, οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες μπορεί να βλάψουν άμεσα τη νευρογένεση. Για παράδειγμα, η IL-1β πυροδοτεί σοβαρή φλεγμονή στην περιοχή του ιππόκαμπου, με αποτέλεσμα την απώλεια των νευροβλαστών (Naetal., 2014).

Κεφάλαιο 3ο: Ο ρόλος των χεμοκινών στη σχιζοφρένεια και το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

3.1 Ο ρόλος των χεμοκινών

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες σηματοδότησης που παίζουν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης και ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού (Becher et al, 2017).

Οι χεμοκίνες είναι ένα υποσύνολο κυτοκινών που λειτουργούν κυρίως για να στρατολογήσουν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σημείο της φλεγμονής (Καραμπάς, 2023).

Πολλές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας (SZ), συνδέονται με διαταραχές των κυτοκινών και των χεμοκινών (Ermakov et al, 2022). Παρόλα αυτά, οι

χημοκίνες έχουν συγκεντρώσει λιγότερη προσοχή σε σύγκριση με τις προ- και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο πλαίσιο της έρευνας στη SZ. Οι χημοκίνες αναγνωρίζονται ως ισχυρά χημειοελκτικές δρώσες -κυτοκίνες που προσελκύουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στη θέση της φλεγμονής (Stuart & Baune, 2014). Οι χημοκίνες μπορεί να έχουν ρόλο στη νευροτροποποίηση, τη νευροδιαβίβαση και τη νευρογένεση εκτός από τις χημειοτακτικές τους δράσεις. Ως εκ τούτου, οι χημοκίνες φαίνεται να έχουν κάποιο ρόλο σε αρκετούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να συνδέονται με ψυχικές ασθένειες (Ermakov et al, 2023).

Οι χημοκίνες ταξινομούνται σε τέσσερις υποοικογένειες ανάλογα με τη θέση και την απόσταση των κυστεϊνών στην αλληλουχία αμινοξέων: CC (C-C μοτίβο χημοκίνης υποκαταστάτες-CCL), CXC (C-X-C μοτίβο chemokineligands-CXCL), CX3C (C-X3-C μοτίβο χημοκίνης ligands chemokine —CX3CL), και C (συνδετήρες μοτίβου C—XCL) χημοκίνες (Laing&Secombes, 2004). Οι υποδοχείς χημοκίνης, που κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις υποτύπους σύμφωνα με την υποοικογένεια των συνδετών χημοκίνης που ενεργοποιούν, έχουν εντοπιστεί κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων του ανοσοποιητικού (Proudfoot, 2002). Η απορρύθμιση των χημοκινών συνδέεται με την ανάπτυξη αυτοάνοσων και νευρολογικών διαταραχών. Οι νευροφλεγμονώδεις διαταραχές χαρακτηρίζονται από αύξηση των χημοκινών του αίματος (Kothur et al, 2016). Οι χημοκίνες παρουσιάζουν πλειοτροπία, εντείνουν τη φλεγμονή, και πιθανότατα παίζουν σημαντικό ρόλο στη νευροφλεγμονή στη σχιζοφρένεια.

3.2 Αυξημένα επίπεδα χημοκίνης CCL22 ορού στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο: συσχετίσεις με συμπτώματα, περιφερική ανοσολογική κατάσταση και in vivo λειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου

Η CCL22 αρχικά χαρακτηρίστηκε ως χημοκίνη που προέρχεται από μακροφάγα (MDC)42 και συντίθεται τόσο από μακροφάγα όσο και από δένδριτικά κύτταρα (DCs)43. Οι CCL22 και CCL17 είναι και οι δύο χημοκίνες που συνδέονται με τον ίδιο υποδοχέα, τον υποδοχέα χημοκίνης C-C τύπου 4 (CCR4). Η CCR4 υπάρχει σε

βοηθητικά T κύτταρα τύπου 2 (Th2) και ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs). Η αλληλεπίδραση μεταξύ CCL22 και CCR4 οδηγεί στη διέγερση και τον έλεγχο της κίνησης των T κυττάρων από τους λεμφαδένες στους ιστούς. Η ενεργοποίηση και η εξειδίκευση διαφόρων υποομάδων Th κυττάρων συμβαίνει στους λεμφαδένες μετά την αλληλεπίδραση μεταξύ του υποδοχέα T-κυττάρων (TCR) και του συμπλέγματος αντιγόνου-MHC τάξης II στην επιφάνεια των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο, δηλαδή των δενδριτικών κυττάρων (DCs) (Jenkins et al, 2001).

Η CCL22 σχετίζεται με διάφορες ανοσολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιών, του άσθματος και της ατοπικής δερματίτιδας, μέσω ενός μηχανισμού που διαμεσολαβείται από τα Th2. Σε μερικές αυτοάνοσες ασθένειες η ενεργοποίηση της Tregs από τη CCL22 έχει προστατευτικό αντίκτυπο, όπως φαίνεται από τις μελέτες των Bischoff et al (2015) και των Eby et al (2015) ενώ δε διαφάνηκε να είναι προστατευτική η ενεργοποίηση της Tregs στις μελέτες των Ushio et al. (2018); Molineros et al. (2017); Rump et al (2017) και Fujii et al (2004).

Επιπλέον, τόσο τα καρκινικά κύτταρα όσο και τα μακροφάγα που διεισδύουν στους όγκους παράγουν την CCL22, που διεγείρει τη μετανάστευση των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) στον ιστό του όγκου. Η χημοκίνη CCL22 διαδραματίζει διττό ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση, καθώς προσελκύει ρυθμιστικά T-κύτταρα (Tregs) που καταστέλλουν την ανοσολογική απόκριση έναντι του καρκίνου, με αποτέλεσμα δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένη πιθανότητα μετάστασης. Παράλληλα, η παρουσία της CCL22 είναι κρίσιμη για την αποφυγή υπερβολικής φλεγμονής, διατηρώντας την ανοσολογική ισορροπία. Αυτή η μετανάστευση των Tregs παρεμποδίζει την αντικαρκινική ανοσοαπόκριση, με αποτέλεσμα δυσμενέστερη πρόγνωση και μεγαλύτερη πιθανότητα μετάστασης. Τα ποντίκια που δεν έχουν CCL22 έχουν ενισχυμένη απόκριση T-κυττάρων μετά τον εμβολιασμό τους με CCL22 και αυξημένη αντικαρκινική ανοσία. Ωστόσο, εμφανίζουν επίσης αυξημένη ευαισθησία σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η σηματοδότηση CCL22 έχει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ισορροπίας και στη ρύθμιση ασθενειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (Rapp et al, 2019).

Στις συγχρονικές έρευνες των Dimitrov et al (2013) και των Hong et al (2017) καταδείχθηκε ότι η σηματοδότηση CCR4 παίζει ρόλο στην ψύχωση. Ασθενείς με ΠΨΕ ή σχιζοφρένεια έχουν δείξει υψηλότερα επίπεδα CCL22.

Επιπλέον, η έρευνα των Hong et al (2017) βρήκε αυξημένα επίπεδα CCL17 στη σχιζοφρένεια. Μια πρόσφατη έρευνα που διεξήγαγαν οι Malmqvist et al (2019) σε άτομα με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) ανακάλυψε αυξημένα επίπεδα CCL17, αλλά όχι CCL22. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα CCL22 αποδείχθηκαν ότι αποτελούν προγνωστικό παράγοντα υποτροπής σε άτομα με σχιζοφρένεια (Schwarz et al, 2012). Ωστόσο, η παρουσία του CCL22 δεν λειτούργησε ως δείκτης για την ανάπτυξη ψύχωσης σε κλινική δοκιμή με άτομα υψηλού κινδύνου. Η χεμοκίνη CCL22 έχει προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στα φάρμακα σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Ο ρόλος των CCL17, CCL22 και του υποδοχέα τους CCR4 στη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS- Multiple Sclerosis,) έχει διερευνηθεί ευρέως. Έχει προταθεί ότι το CCL22 απελευθερώνεται από τη μικρογλοία M2, η οποία αποτελείται από ενεργοποιημένα αντιφλεγμονώδη κύτταρα στον εγκέφαλο. Αυξημένες συγκεντρώσεις CCL22 και CCL17 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με MS. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του CCL22 στο ENY έχει αποδειχθεί ότι είναι ενδεικτικά της ανάπτυξης νέων βλαβών της MS. Τα δεδομένα υποστηρίζουν σταθερά τη συμμετοχή των CCL17, CCL22 και CCR4 στο πειραματικό μοντέλο αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας του MS. Ο άξονας CCL17-CCL22-CCR4 χεμοκίνης-υποδοχέας θεωρείται ως ένας πολλά υποσχόμενος νέος στόχος για τη θεραπεία και την πρόληψη αυτοάνοσων νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sheu et al, 2017).

Οι Laurikainen et al (2020) υποστήριξαν ότι πολλές μελέτες παρέχουν στοιχεία για απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ψυχωσικές διαταραχές. Ωστόσο, είναι ακόμα αβέβαιο εάν οι αλλαγές στους ανοσολογικούς δείκτες που παρατηρούνται στο περιφερικό αίμα συσχετίζονται και πώς συνδέονται με τη λειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων. Ως εκ τούτου πραγματοποίησαν μία διαχρονική έρευνα που στόχευε να εξετάσει εάν υπάρχουν αλλαγές στις λειτουργίες του περιφερειακού ανοσοποιητικού συστήματος κατά τα πρώιμα στάδια των ψυχωσικών ασθενειών. Η μελέτη διερεύνησε επίσης εάν αυτές οι αλλαγές συνδέονται με τη συμπτωματολογία, την ύφεση των συμπτωμάτων, τη λειτουργία των εγκεφαλογλοιακών κυττάρων και εάν συνεχίζουν να παραμένουν διαταραγμένες σε μια περίοδο παρακολούθησης ενός έτους. Συνολικά 129 ασθενείς με ΠΨΕ και 130 άτομα της ομάδας ελέγχου αξιολογήθηκαν σε δύο ξεχωριστές ομάδες. Οι αξιολογήσεις έγιναν στην αρχή και ένα χρόνο αργότερα. Τα επίπεδα των κυτο-/χεμοκινών στον ορό προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας μια ανάλυση 38-plexLuminex. Τόσο στην αρχή όσο και μετά από 12

μήνες, οι ασθενείς με ΠΨΕ εμφάνισαν σημαντική αύξηση των επιπέδων της χεμοκίνης CCL22 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αφού ελήφθησαν υπόψη παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το κάπνισμα και η αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, η διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Τα αυξημένα επίπεδα CCL22 στο αίμα συσχετίστηκαν με τις παραληρητικές ιδέες και την αποδιοργάνωση της συμπεριφοράς, καθώς και με χειρότερη λεκτική ικανότητα). Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας των νευρογλοιακών κυττάρων σε ομάδα 15 υγιών μαρτύρων και 14 ασθενών με ΠΨΕ. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ο ραδιοϊχνηλάτης [11C]PBR28. Επιπλέον, ελήφθησαν τιμές CCL22/CCL17 ορού και για τις δύο ομάδες. Ο όγκος κατανομής (VT) του [11C]PBR28 αποδείχθηκε μικρότερος στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επιπλέον, υπήρχε αντίστροφη σχέση μεταξύ του όγκου κατανομής VT και των επιπέδων CCL22 και CCL17 στο αίμα.

Πιο αναλυτικά καταδείχθηκε ότι η συγκέντρωση της χεμοκίνης CCL22 ήταν σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ΠΨΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα του CCL22 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα σημαντικά και στα δείγματα ατόμων HEPS (Helsinki Early Psychosis Study) και TEPS (Turku Early Psychosis Study). Αφού εξαιρέθηκαν οι ασθενείς και οι μάρτυρες από το HEPS που συμπεριλήφθηκαν σε προηγούμενη δημοσίευσή, διαπιστώσαν οι ερευνητές ότι η διαφορά στο επίπεδο CCL22 μεταξύ των υπολοίπων 48 ασθενών και 32 υγείων από το HEPS ήταν ακόμα στατιστικά σημαντική.

Το επίπεδο CCL22 στον ορό έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με την παχυσαρκία, το κάπνισμα και τη χρήση ολανζαπίνης σε ασθενείς. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με το φύλο, ή τη χρήση άλλων αντιψυχωσικών φαρμάκων εκτός της ολανζαπίνης καθώς και με τη χρήση κάνναβης. Η μεταβλητή δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, τον χρόνο που παρακολουθούνταν το δείγμα ή τη δόση του αντιψυχωτικού σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης στους ασθενείς.

Εξετάστηκε το δίκτυο κυτταρο- και χημειοκινών σε ασθενείς και μάρτυρες FEP. Τα επίπεδα του CCL22 εμφάνισαν ισχυρότερες συσχετίσεις με άλλες κυτταρο- και χημειοκίνες στους μάρτυρες σε σύγκριση με τους ασθενείς με FEP. Γενικά, το προφίλ δικτύου κυτοκίνης-χεμοκίνης εμφάνισε ορισμένες παραλλαγές μεταξύ των ομάδων FEP και ελέγχου. Σύμφωνα με τις αναλύσεις στους υγιείς το πιο σημαντικό στοιχείο του ελέγχου ήταν οι κυτοκίνες T-κυττάρων του επίκτητου ανοσοποιητικού

συστήματος, ενώ στους ασθενείς με ΠΨΕ, οι πιο σημαντικές ήταν οι κυτοκίνες φυσικής ανοσίας και οι αυξητικοί παράγοντες. Τα επίπεδα του CCL22 εμφάνισαν μια πιο έντονη συσχέτιση με τις κυτοκίνες Th1 (IFN γ) και Th17 (IL-17) τόσο στους ασθενείς με FEP όσο και στους μάρτυρες. Ωστόσο, μόνο ασθενείς συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των επιπέδων CCL22 και των κυτοκινών Th2 (IL-4, IL-5 και IL-13) στους μάρτυρες. Για να διερευνηθούν οι πιθανοί παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων CCL22 και τις επιπτώσεις του στο ανοσοποιητικό σύστημα, ταξινομήθηκε η υψηλή συγκέντρωση CCL22 ως η συγκέντρωση που υπερβαίνει τη διάμεση τιμή της ομάδας ασθενών FEP, η οποία είναι 1277,5 pg/mL. Σύμφωνα με τη μελέτη, το 49,6% των ασθενών με FEP και το 18,5% των μαρτύρων ταξινομήθηκαν ως μέρος της ομάδας υψηλής CCL22. Η διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα, σύγκριση των κατανομών άλλων κυτοκινών και χημειοκινών σε ασθενείς με ΠΨΕ και σε υγιή άτομα, με βάση την κατηγοριοποίησή τους ως άτομα με υψηλά ή χαμηλά επίπεδα CCL22. Οι συγκεντρώσεις διαφόρων κυτοκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων βρέθηκε να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα CCL22 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με υψηλά επίπεδα CCL22. Αυτές περιελάμβαναν CX3CL1, FGF-2, FLT-3L, IFN- α 2, IL-1b, IL-7, IL-2, IL-12p70, IFN-g και IL-17. Αυτό υποδηλώνει ότι παρά τα υψηλά επίπεδα CCL22 στους ασθενείς, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού τους συστήματος είναι πιο περιορισμένη.

Αναφορικά με τις μεταβολές στις τιμές των υπό μελέτη κυτοκινών και χημειοκινών ελήφθησαν δείγματα από 58 ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) και 55 άτομα ως ομάδα ελέγχου από την ύφεση των συμπτωμάτων μετά από ένα χρόνο. Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα CCL22 με την πάροδο του χρόνου τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Μεταξύ των ασθενών με FEP, σημειώθηκε αξιοσημείωτη μείωση της IFN- α 2, IFN- γ , και αξιοσημείωτη αύξηση στις τιμές της CCL22. Μεταξύ της ομάδας ελέγχου, υπήρξε σημαντική μείωση στα επίπεδα του TGF- α . Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν διατήρησαν στατιστική σημαντικότητα μετά τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni. Μόνο τα υψηλότερα επίπεδα της CCL22 στους ασθενείς με FEP σε σύγκριση με τους μάρτυρες διατήρησαν στατιστική σημαντικότητα (Laurikainen et al, 2020).

Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω έρευνα από τους Laurikainen et al (2020) για να διαπιστωθεί εάν το να είσαι μέλος της ομάδας υψηλού CCL22 συνδέθηκε με σταθερά υψηλά επίπεδα CCL22 σε ασθενείς με FEP μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης.

Ελέχθηκε επίσης εάν τα αυξημένα επίπεδα άλλων κυτοκινών και χεμοκινών που παρατηρήθηκαν στην ομάδα με υψηλό CCL22 στην αρχή της μελέτης παρέμειναν αυξημένα. Κατά την παρακολούθηση ενός έτους, οι ασθενείς με FEP με υψηλή αρχική τιμή CCL22 είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CCL22 σε σύγκριση με ασθενείς με FEP με χαμηλή αρχική τιμή CCL22 (διάμεση τιμή 1309,6 έναντι 979,6 pg/mL). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε επτά άλλους δείκτες φλεγμονής. Η μελέτη διαπίστωσε ότι σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP), υπήρχε σύσχετιση μεταξύ των επιπέδων του CCL22 στο αίμα τους και συμπτωμάτων όπως ψευδαισθήσεις, εννοιολογική αποδιοργάνωση και χειρότερη λεκτική απόδοση. Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CCL22 και των συμπτωμάτων όπως παραληρητικές ιδέες, αμβλύτητα συναισθημάτων, επίπεδο λειτουργικότητας (όπως μετράται από την κλίμακα SOFAS). Η ομάδα ελέγχου δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της γνωστικής απόδοσης και της Κλίμακας SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale). Πληροφορίες για την κατάσταση ύφεσης 79 ασθενών που είχαν το πρώτο τους επεισόδιο ψύχωσης (FEP) ελήφθησαν κατά την παρακολούθηση ενός έτους. Από αυτούς τους ασθενείς, 44 (55,7%) βρέθηκαν σε ύφεση. Το επίπεδο CCL22 στην παρακολούθηση ήταν 1080,2 pg/mL για όσους βρίσκονται σε ύφεση και 1169,1 pg/mL για άτομα που δεν βρίσκονται σε ύφεση.

Όπως μπορεί να γίνει κατανοητό τα επίπεδα έναρξης και παρακολούθησης ενός έτους αναφορικά με την περιεκτικότητα της χεμοκίνης CCL22 στο αίμα ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) σε σύγκριση με μια σταθμισμένη ομάδα ελέγχου. Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του αρχικού επιπέδου του CCL22 και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων καθώς και της χειρότερης απόδοσης σε γνωστικά τεστ που αξιολογούν τις γλωσσικές ικανότητες. Ο ιχνηθέτης (VT) που βασίζεται σε Voxel του [11C]PBR28, ένας βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της δραστηριότητας των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου, εμφάνισε χαμηλότερη τιμή σε άτομα με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (HCs). Οι χεμοκίνες που σηματοδοτούν μέσω CCR4, CCL17 και CCL22 αποδείχθηκε ότι συσχετίζονται με μειωμένη [11C]PBR28 VT στην έρευνα PET, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) και υγιών μαρτύρων (HCs) (Laurikainen et al, 2020).

Αν και η μελέτη των Laurikainen et al (2020) είχε ένα σημαντικό μέγεθος δείγματος, δεν εμφανίστηκαν οι παρατηρηθείσες σε άλλες μελέτες αυξημένες συγκεντρώσεις στα

επίπεδα IL-1β και IL-6 σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP). Σε συμφωνία με προηγούμενη μετα-ανάλυση, τα επίπεδα του TNF-α αποδείχθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Zhang et al, 2016). Ο λόγος για αυτό μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές στη στατιστική ανάλυση. Η ομαλοποίηση της IL-1β και της IL-6 έχει αποδειχθεί με αντιψυχωτική θεραπεία, η οποία μπορεί να εξηγήσει την απουσία οποιωνδήποτε παρατηρούμενων αυξήσεων σε αυτούς τους δείκτες. Ωστόσο, είναι επίσης εύλογο ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές στις ομάδες ελέγχου σε διαφορετικές έρευνες.

Επιπλέον, δεν υπήρχαν ευδιάκριτες διαφορές στη χρήση αλκοόλ ή κάναβης μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Αν και η ηλικία των ασθενών και των δειγμάτων της ομάδας ελέγχου αντιστοιχούσαν, υπήρχε άνιση κατανομή των φύλων. Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του φύλου και των επιπέδων του CCL22 και αυτή η απόκλιση δεν επηρέασε σταθερά τα αποτελέσματα.

3.3 Διερεύνηση της δραστηριότητας των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου σε έναν ζωντανό οργανισμό και της αλληλεπίδρασής του με τις χημειοκίνες που υπάρχουν στην κυκλοφορία του αίματος.

Οι κοόρτες κατέδειξαν μειωμένη λειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου σε ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, κάτι που είναι σύμφωνο με μια προηγούμενη μετα-ανάλυση. Η μέση διάρκεια της ψύχωσης στην υπό έρευνα ομάδα ήταν περίπου 4 μήνες,. Κάθε άτομο υποβλήθηκε σε έλεγχο για να διαπιστωθεί εάν επί του παρόντος χρησιμοποιούσε ουσίες, συγκεκριμένα βενζοδιαζεπίνες που έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη δέσμευση [11C]PBR2882, καθώς και έλεγχος για τυχόν ενεργές σωματικές ασθένειες. Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στη δραστηριότητα του ιχνηθέτη ή στις συγκεντρώσεις των ενεργών μεταβολιτών μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, η χρήση του όγκου διακύμανσης VT (distribution volume) ως μέτρησης έκβασης για το [11C]PBR28 ακυρώνει τυχόν πιθανές διακυμάνσεις στη συγκέντρωση του ιχνηθέτη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το [11C]PBR28 έχει ισχυρή συγγένεια με το TSPO σε υγιή άτομα, αλλά η ειδικότητά του στη δέσμευση στο FEP δεν έχει αποδειχθεί. Εδώ, η πολύ χαμηλή συνολική VT του ατόμου FEP με τον γονότυπο LAB

υποδηλώνει ότι η ψύχωση δεν συνδέεται με σημαντική μη ειδική δέσμευση. Τα άτομα στην ομάδα FEP ήταν, κατά μέσο όρο, νεότερα από αυτά της ομάδας HC. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σχέσεις μεταξύ TSPO VT και ηλικίας. Λαμβάνοντας υπόψη τους συγχυτικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου και του ΔΜΣ, οι οποίοι δεν είχαν καμία επίδραση στα αποτελέσματα, η ερμηνεία των ευρημάτων παρέμεινε αμετάβλητη.

Μόνο μια προηγούμενη έρευνα περιελάμβανε άτομα με ΠΨΕ που είχαν μέση διάρκεια νόσου μικρότερη από ένα έτος. Στην έρευνα που διεξήχθη από τους Collste et al., έδειξε ότι οι ασθενείς με ΠΨΕ που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιψυχωσικά φάρμακα είχαν χαμηλότερα επίπεδα πρόσληψης [11C]PBR28 VT σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, στην τρέχουσα έρευνα, τα περισσότερα από τα άτομα με ΠΨΕ λάμβαναν ήδη αντιψυχωσικά φάρμακα. Ωστόσο, δεν ανευρέθησαν συσχετίσεις μεταξύ του [11C]PBR28 VT και των ασντιψυχωτικών φαρμάκων, ομογενοποιημένων σε ισοδύναμα ημερήσιων δόσεων χλωροπρομαζίνης στην ομάδα ασθενών με ψύχωση πρώτου επεισοδίου (FEP). Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με προηγούμενη έρευνα που χρησιμοποιούσε ιχνηθέτες TSPO δεύτερης γενιάς, οι οποίοι δεν είδαν καμία επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, μια μελέτη σε ζώα έδειξε ότι η θεραπεία με αλοπεριδόλη, σε δόσεις που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη, δεν αλλάζει την έκφραση TSPO σε αρουραίους. Λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο να μεταβάλλεται η έκφραση της TSPO, είναι εύλογο ότι οι διαφορές στη διάρκεια της νόσου μπορεί να ευθύνονται για διαφορές που παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα των διαφόρων σχετικών ερευνών (Raikainen et al, 2020).

Υπήρξε μεγάλη διαμάχη πρόσφατα σχετικά με τη συγκεκριμένη κυτταρική πηγή επιλεκτικής δέσμευσης των ιχνηθετών TSPO. Αν και η ιδέα ότι η υπερέκφραση TSPO συνδέεται με αλλαγές στη λειτουργική κατάσταση της μικρογλοίας έχει οδηγήσει στην πεποίθηση ότι η έκφραση TSPO μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για την μικρογλοιακή ανοσολογική ενεργοποίηση, περαιτέρω έρευνες ανοσοϊστοχημείας σε αρουραίους και ανθρώπους έχουν εγείρει αμφιβολίες σχετικά με αυτήν την προοπτική. Οι δείκτες TSPO βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από την ανοσοχρώση των νευρογλοιακών κυττάρων, δηλαδή των μικρογλοίων και των αστροκυττάρων. Παρατηρούνται επίσης σε μικρότερο βαθμό σε ενδοθηλιακά κύτταρα και νευρώνες (Betlazar et al., 2018). Το επίπεδο έκφρασης TSPO στο ενδοθήλιο του φυσιολογικού ανθρώπινου εγκεφάλου είναι σχετικά χαμηλό. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στον

ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν περισσότερα γλοιακά κύτταρα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός που επηρεάζει το μέγεθος του σήματος TSPO από τα ενδοθηλιακά και νευρωνικά κύτταρα κατά τη μέτρηση με PET σε μακροανατομική κλίμακα. Ωστόσο, η πιθανότητα παθογόνων αλλαγών στην αγγειακή έκφραση TSPO88 δεν μπορεί να αγνοηθεί εντελώς. Εκτός από την πολυπλοκότητα, πολλά αντισώματα TSPO εμφανίζουν διακριτές εκλεκτικότητες για TSPO σε διάφορες κυτταρικές σειρές (Cosenza-NashatM, et al., 2009). Η ανοσοαντιδραστικότητα TSPO μπορεί να εκδηλωθεί ως αυξημένη ή μειωμένη έκφραση σε αστροκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα σε απόκριση σε ορισμένα ανοσολογικά ερεθίσματα, αλλά όχι απαραίτητα σε όλα. Μια πρόσφατη έρευνα διεξήγαγε μια σύγκριση μεταξύ των σαρώσεων TSPO PET ατόμων με σχιζοφρένεια και μιας ομάδας ελέγχου. Η μελέτη ανέλυσε επίσης τα επίπεδα IL1β, IFNγ, IL-10, IL-6 και TNF-α τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η έρευνα που διεξήχθη από τους Coughlin et al. έδειξε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του μειωμένου σήματος TSPOPET στους εγκεφάλους ατόμων με σχιζοφρένεια και των επιπέδων των κυτοκινών στο πλάσμα ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η επακόλουθη ανάλυση που διεξήχθη από τους Coughlinetal. στόχευε στην επικύρωση αυτών των ευρημάτων χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σχιζοφρένειας σε ποντίκια που προκαλείται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης TSPO και της ήπιας φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, πρότειναν ότι η μείωση των επιπέδων TSPO, που δεν σχετίζεται με τις ανοσολογικές αποκρίσεις, μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ήπιας φλεγμονής μειώνοντας τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του TSPO (Bae et al, 2014).

Η έρευνα των Raikainen et al (2020) επίσης δείχνει ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ των χημειοκινών CCL17 και CCL22 που σχετίζονται με το CCR4 και της λειτουργίας των νευρογλοιακών κυττάρων ή αντίστροφα, όπως φαίνεται από τις παραλλαγές πρόσληψης στο [11C]PBR28 VT. Πιθανοί μοριακοί λόγοι για τη μεταβολή της νευρογλοιακής λειτουργίας κατά την ωριμότητα περιλαμβάνουν τον περιφερικό μεταβολισμό και το ανοσολογικό περιβάλλον κατά την ανάπτυξη, καθώς έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τη λειτουργία ή την ποσότητα των νευρογλοιακών κυττάρων. Τα ευρήματα της μελέτης, τα οποία υποδεικνύουν ένα σχετικά χαμηλή έκφραση της TSPO σε FEP, δεν υποστηρίζουν την ιδέα ότι η αυξημένη έκφραση TSPO μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κεντρικής φλεγμονής στην ψύχωση. Αυτά τα

αποτελέσματα, σε συνδυασμό με προηγούμενες μελέτες των Notter et al.(2018), Collste et al. (2017) και Plavén-Sigray et al. (2018), υποδηλώνουν ότι η έναρξη της ψύχωσης μπορεί είτε να μην σχετίζεται με νευροφλεγμονή είτε να σχετίζεται με μια ήπια μορφή νευροφλεγμονής που χαρακτηρίζεται με χαμηλότερα επίπεδα του TSPO δεύτερης γενιάς ιχνηθέτη VT. Αν και οι ασθενείς με ΠΨΕ είχαν υψηλές τιμές CCL22 στο περιφερικό δίκτυο CCL22, αυτό δε συνδυαζόταν με ενδείξεις αυξημένης νευροφλεγμονής στην ομάδα ελέγχου (υγιής ομάδα) με υψηλά επίπεδα CCL22 (Laurikainen et al, 2020).

Κεφάλαιο 4^ο: Ο ρόλος των απολιπο-πρωτεϊνών και ΠΨΕ

Μη φυσιολογικά επίπεδα απολιποπρωτεϊνών πλάσματος έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με σχιζοφρένεια και ψύχωση πρώτου επεισοδίου FEP (Sabherwal et al., 2016). Πιο συγκεκριμένα, έξι ξεχωριστές έρευνες (Sabherwal et al., 2016) ανακάλυψαν μείωση στα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης A1 (apoA1) στο πλάσμα σε άτομα με σχιζοφρένεια που δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και είχαν διεγνωστεί ΠΨΕ. Η μειωμένη apoA1 είναι ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ενδεχομένως, η μείωση αυτή να σχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα με σχιζοφρένεια, δεδομένου ότι οι μελέτες αφορούν και άτομα με ΠΨΕ. Επτά επιπλέον απολιποπρωτεΐνες έχουν βρεθεί διαταραγμένες σε άτομα με σχιζοφρένεια χωρίς φάρμακα και ΠΨΕ (μειωμένη apoA-2, apoA-4, apoC-1, apoC-3 και apoL-1, αυξημένη apoD και apoH). Οι χαμηλές τιμές σε σχέση με υγιείς μάρτυρες των τιμών των apoA2 και apoH έχουν επιβεβαιωθεί σε πολλαπλές μελέτες (Levin et al., 2010; Jaros et al., 2012; Domenici et al., 2010; Chan et al., 2015; Sabherwal et al., 2016 Ramsey et al., 2013, Li et al., 2012). Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, μια πρόσφατη έρευνα που αναλύει τις πρωτεΐνες στο πλάσμα του αίματος ατόμων που εμφάνισαν ψυχωσικά συμπτώματα στην ηλικία των 18 διαπίστωσε ότι τέσσερις απολιποπρωτεΐνες είχαν διαταραγμένες τιμές απολιποπρωτεϊνών. Πιο συγκεκριμένα η apoA2 βρέθηκε να έχει χαμηλότερες τιμές ενώ οι, apoH, ApoJ και apoA4 αυξημένες σε σχέση με τιμές της ομάδας ελέγχου (English et al., 2018). Οι Perkins et al. (2015) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της apoD ήταν υψηλότερα σε άτομα με χρόνιο υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας CHR (Clinical High Risk) που ανέπτυξαν ψύχωση σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν αναπτύξει.. Οι παρατηρούμενες αλλαγές

υποδεικνύουν ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ της διαταραχής της απολιποπρωτεΐνης του πλάσματος και μιας αυξημένης πιθανότητας μελλοντικής ψύχωσης.

Οι απολιποπρωτεΐνες είναι τα κύρια πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των χυλομικρών, λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), λιποπρωτεΐνης μέσης πυκνότητας (IDL), λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και λιποπρωτεΐνης (α) . Διάφορες απολιποπρωτεΐνες συνδέονται συχνά με συγκεκριμένες λιποπρωτεΐνες και έτσι παίζουν ρόλο στη μεταφορά λιπιδίων είτε για καταστροφή (π.χ. η apoA1 συνδεδεμένη με HDL) είτε για εναπόθεση (π.χ. η apoB συνδεδεμένη με την LDL).

Στον εγκέφαλο, οι απολιποπρωτεΐνες χρησιμεύουν ως μεταφορείς λιπιδίων, παρόμοια με τη λειτουργία τους στους περιφερικούς ιστούς. Ωστόσο, έχουν επίσης πρόσθετες δράσεις σε σχέση με την απόκριση σε τραυματισμό, τη διατήρηση της ομοιόστασης της μυελίνης, την προστασία από το οξειδωτικό στρες και την προώθηση της συναπτογένεσης. Η ApoE αναγνωρίζεται ως η κύρια απολιποπρωτεΐνη στον εγκέφαλο και χρησιμεύει ως ο κύριος φορέας της χοληστερόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα επίπεδα της ApoA1 και της ApoJ είναι τα δεύτερα υψηλότερα σε αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Υπάρχει μια κοινή πεποίθηση ότι ο εγκέφαλος δεν παράγει apoA-I και ότι τα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης στον εγκέφαλο προέρχονται από την κυκλοφορία. Τα επίπεδα της apoA1/HDL στο πλάσμα είναι ενδεικτικά των επιπέδων αυτής της πρωτεΐνης στον εγκέφαλο (Elliott et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, φαίνεται ότι η ποσότητα της apoE που διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι αρκετά μικρή (Shayo et al., 1997).

Διεξήχθη έρευνα από τους Sabherwal et al (2019) σε παιδιά που πάσχουν από συνεχιζόμενα ψυχωτικά συμπτώματα από την πρώιμη (ηλικία 12) έως την όψιμη παιδική ηλικία (ηλικία 18), εστιάζοντας στην έκφραση των απολιποπρωτεϊνών στο αίμα τους. Οι ερευνητές συνέκριναν τα επίπεδα 11 απολιποπρωτεϊνών. Τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ηλικίας 12 ετών και ανέφεραν ψυχωτικές εμπειρίες τόσο στην ηλικία των 12 όσο και στην ηλικία των 18 ετών (n=37) και συγκρίθηκαν με μια ομάδα ατόμων σταθμισμένη ως προς την ηλικία που βίωσαν ψυχωτικές εμπειρίες μόνο στην ηλικία των 12 ετών (n=38). Η έρευνα κατέδειξε ότι η ApoE, μια πρωτεΐνη που παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης στον εγκέφαλο, αποδείχθηκε ότι αυξάνεται σε άτομα με επίμονα ψυχωτικά επεισόδια. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η υψηλότερη apoE του πλάσματος σε παιδιά 12 ετών που έχουν ψυχωτικά επεισόδια συνδέεται με την επιμονή αυτών των εμπειριών.

Η απολιποπρωτεΐνη A1 (ApoA1) και η απολιποπρωτεΐνη B (ApoB) είναι κρίσιμα συστατικά των απολιποπρωτεϊνών (Apos) και έχουν σημαντική λειτουργία στη μεταφορά λιπιδίων. Η ApoA1 είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) και χρησιμεύει ως βιοδείκτης για καρδιαγγειακές παθήσεις. Από την άλλη πλευρά, η ApoB είναι μια κύρια πρωτεΐνη που βρίσκεται στα χυλομικρά του πλάσματος, στις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και στην LDL. Τα καθιερωμένα όρια για τα επίπεδα ApoA1 και ApoB σε ενήλικες (> 18 ετών) ορίστηκαν σε τουλάχιστον 120 mg/dL και 100 mg/dL για τους άνδρες και σε ελάχιστο 140 mg/dL και 100 mg/dL για τις γυναίκες. Τα επίπεδα ApoA1 και ApoB σε υγιή άτομα από διαφορετικές εθνοτικές ομάδες ήταν τα εξής: Αφρικανοί - ApoA1: 1,19 g/L, ApoB: 0,86 g/L; Άραβες - ApoA1: 1,15 g/L, ApoB: 0,98 g/L; Κινέζοι - ApoA1: 1,23 g/L, ApoB: 0,83 g/L; Ευρωπαίοι - ApoA1: 1,26 g/L, ApoB: 0,95 g/L; Λατινοαμερικανοί - ApoA1: 1,18 g/L, ApoB: 0,95 g/L; Νότιοι Ασιάτες - ApoA1: 1,07 g/L, ApoB: 0,92 g/L; Νοτιοανατολικοί Ασιάτες - ApoA1: 1,29 g/L, ApoB: 0,96 g/L (Paré et al, 2019).

Σύμφωνα με τον Rao et al (2021) αρκετές έρευνες έχουν αναφέρει διαφορετικά ευρήματα σχετικά με τα επίπεδα ApoA1 και ApoB σε άτομα με σχιζοφρένεια. Σε ορισμένες μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα ApoA1 ή ApoB, τα οποία ενδέχεται να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για τη σχιζοφρένεια. Αντίθετα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερα επίπεδα ApoA1 ή ApoB σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, οι παραλλαγές στο γονίδιο ApoE ενδέχεται να επηρεάσουν τις ποσότητες έκφρασης ApoA1 και ApoB. Για παράδειγμα η έρευνα των Song et al (2012) ανακάλυψε ότι τα άτομα με το αλληλόμορφο ApoE ε4 είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ApoB σε μια κοινοτική κοόρτη ηλικιωμένων, ενώ στην έρευνα των Han et al (2016) αποκάλυψε ότι τα άτομα με το αλληλόμορφο ApoE ε2 είχαν δραματικά μειωμένα επίπεδα ApoB στον πληθυσμό Χαν της Κίνας. (Περίεργως, τα άτομα με νόσο Alzheimer που έχουν το αλληλόμορφο ApoE ε4 έχουν χαμηλότερα επίπεδα ApoA1 αλλά μεγαλύτερα επίπεδα ApoB. Επιπλέον, μια έρευνα που διεξήχθη στη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου βρήκε αλλαγές στα επίπεδα βιοδεικτών (όπως χοληστερόλη, LDL και ApoB) για κάθε γονότυπο ApoE σε σύγκριση με το ε3ε3).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι ο πολυμορφισμός ApoErs429358 μπορεί να παίζει ρόλο στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας, καθώς και στη σύνδεση μεταξύ των κλινικών συμπτωμάτων και των επιπέδων της ApoA1 ή της ApoB σε άτομα με σχιζοφρένεια. Οι πρωταρχικοί στόχοι αυτής της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού ApoErs429358 και της

σχιζοφρένειας, η εξέταση της σύνδεσης μεταξύ των επιπέδων ApoA1 ή ApoB και των κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η διερεύνηση στο εάν επηρεάστηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ApoA1 ή ApoB στον ορό αλλά και των κλινικών συμπτωμάτων από τον πολυμορφισμό ApoErs429358.

4.1 Η αλληλόμορφη απολιποπρωτεΐνη E-ε4 προβλέπει την κλιμάκωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην ύστερη ενήλικη ζωή

Η εκτεταμένη μελέτη επικεντρώθηκε στον εντοπισμό των παραγόντων που θα μπορούσαν να προβλέψουν τη μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου σε άτομα με σχιζοφρένεια (Ram et al., 1992). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σταθερά ότι η νεότερη ηλικία έναρξης, το αντρικό φύλο, το ιστορικό προνοσηρής προσωπικότητας, η μεγαλύτερη διάρκεια της ψύχωσης χωρίς θεραπεία, η παρουσία αρνητικών συμπτωμάτων και η επιμονή των συμπτωμάτων μετά το πρώτο επεισόδιο είναι όλοι οι δείκτες κακής πρόγνωσης (Austin et al., 2013; Haro et al., 2011; Harrison et al., 2001). Ωστόσο, αυτοί οι προγνωστικοί παράγοντες παρέχουν πολύ περιορισμένη κατανόηση των μηχανισμών που κρύβονται πίσω από τη νόσο. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει μια αυξανόμενη έμφαση στην έρευνα για την ανάπτυξη βιοδεικτών που υποδεικνύουν την πιθανότητα και την πρόοδο ασθενειών. Η ανακάλυψη τέτοιων δεικτών θα παρείχε στους επαγγελματίες ψυχικής υγείας ένα μέσο για να προβλέψουν τις υποτροπές ή την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση και να σχεδιάσουν μια κατάλληλη πορεία δράσης.

Δύο χρόνια μετά την αρχική δημοσίευση που καταδεικνύει τη σημασία του APOE-ε4 ως κρίσιμου παράγοντα κινδύνου για τη νόσο του Alzheimer οι Strittmatter et al., (1993) παρείχαν δεδομένα που δείχνουν τη συσχέτισή της με τη σχιζοφρένεια επίσης. Μια περαιτέρω μετα-ανάλυση 17 μελετών που δημοσιεύθηκαν από το 1995 έως το 2004 επιβεβαίωσε ότι υπάρχει υψηλότερη εμφάνιση σχιζοφρένειας σε άτομα με παραλλαγή γονιδίου ε4. Ωστόσο, η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των μελετών (Xu et al., 2006). Η τελευταία μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε 28 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου που έγιναν από το 1995 έως το 2011, δεν βρήκε καμία συσχέτιση Μεταξύ του γονιδίου που ε4 και της σχιζοφρένειας (González-Castro et al., 2015).

Το συμπέρασμα όμως δεν υπάρχει σύνδεση μεταξύ του APO E-ε4 και της σχιζοφρένειας είναι πρόωρο για δύο λόγους. Οι συνέπειες του APOE-ε4 επηρεάζονται από την ηλικία, όπως φαίνεται από τη συσχέτισή του με τη νόσο του Alzheimer. Είναι σημαντικό να εξεταστεί εάν η ηλικία επηρεάζει τη σχέση μεταξύ του APOE-ε4 και της διάγνωσης της σχιζοφρένειας, λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ φάσμα ηλικιών που παρατηρείται στα δείγματα. Αυτό πρέπει να γίνει πριν αγνοηθεί η συσχέτιση.

Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα το APOE-ε4 να επηρεάσει την εμφάνιση ή την ανάπτυξη ορισμένων συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια (American Psychiatric Association, 2013; Blanchard and Cohen, 2006; Kring et al., 2013 Strauss et al., 2013, 2012). Η εμφάνιση και η ένταση αυτών των συμπτωμάτων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, αλλά και μεταξύ των ατόμων με την πάροδο του χρόνου. Αρκετές συγχρονικές μελέτες έχουν διερευνήσει εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του APOE-ε4 και ορισμένων συμπτωμάτων ή διαγνωστικών υποτύπων. Δύο μελέτες βρήκαν συνδέσεις μεταξύ του APOE-ε4 και των αρνητικών συμπτωμάτων (Martorell et al., 2001; Pickar et al., 1997). Μια άλλη ερευνητική ομάδα ανακάλυψε μια συσχέτιση μεταξύ των θετικών συμπτωμάτων (Al-Asmary et al., 2015). Η πλειονότητα των μελετών δεν έχει βρει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του APOE-ε4 και των διαγνωστικών υποτύπων της πάθησης (Akanji et al., 2009; Arnold et al., 1997; Durany et al., 2000; Jönsson et al., 1996; Kecmanovic et al., 2010). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αξιοπιστία των διαγνωστικών υποτύπων θεωρείται χαμηλή, γεγονός που μπορεί να περιορίσει την εγκυρότητα αυτών των ευρημάτων (Tandon et al., 2013). Παρ'όλα αυτά, δεν έχει υπάρξει προηγούμενη έρευνα που να διερευνά την πιθανή συσχέτιση μεταξύ του APOE-ε4 και της εξέλιξης των συμπτωμάτων καθώς τα άτομα μεγαλώνουν.

Η έρευνα των Jonas et al (2019) διερεύνησε την επίδραση της ηλικίας στη σύνδεση μεταξύ APOE-ε4 και σχιζοφρένειας.

Αυτό έγινε αναλύοντας πρώτα πώς το APOE-ε4 σχετίζεται με τα μοτίβα των συμπτωμάτων (ψευδαισθήσεις/παραληρητικές ιδέες, αποδιοργάνωση, συναισθηματική άμβλυνση και αβουλησία) σε μια περίοδο 20 ετών μετά την πρώτη νοσηλεία. Η υπόθεσή των ερευνητών ήταν ότι καθώς τα άτομα γερνούν, η επίδραση του APOE-ε4 θα γίνεται πιο εμφανή. Επιπλέον, οι ερευνητές ανέλυσαν 29 προηγούμενες σχετικές μελέτες. Ο στόχος ήταν να διερευνηθεί εάν η ηλικία ευθύνεται για τη διακύμανση των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκε σε προηγούμενη έρευνα σχετικά με τη σχέση μεταξύ APOE-ε4 και σχιζοφρένειας. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν

συσχέτιση μεταξύ του APOE-ε4 και των συμπτωμάτων. Αργότερα οι Jonas et al (2019) πραγματοποίησαν μια μετά – ανάλυση που αποκάλυψαν μια σημαντική επίδραση στην ηλικία: η συσχέτιση μεταξύ APOE-ε4 και σχιζοφρένειας δεν ανευρέθηκε σε νεότερα άτομα, αλλά εντάθηκε με την ηλικία, με αποτέλεσμα μια αύξηση 10% στις πιθανότητες διάγνωσης κάθε δεκαετία που σχετίζεται με το APOE-ε4.

4.2 Αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης D στο πλάσμα στη σχιζοφρένεια και η θεραπεία και η έκβασή της

Η ApoD ταξινομείται ως «άτυπη» απολιποπρωτεΐνη, καθώς η μοριακή της δομή την τοποθετεί στην υπεροικογένεια των λιποκαλινών. Η ανθρώπινη ApoD ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά και περιγράφηκε σε μεγάλο βαθμό από τους McConathy και Alaupovic το 1973 από HDL του πλάσματος και αργότερα από τους Albers et al. το 1981. Ωστόσο, βρίσκεται σε πολλούς ιστούς σε όλο το ανθρώπινο σώμα, όπως φαίνεται από τους Drayna et al. το 1986. Οι επιστήμονες ανακάλυψαν την παρουσία του ApoDmRNA σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, του ήπατος, των νεφρών, του εντέρου, του παγκρέατος, του πλακούντα, του σπλήνα, των επινεφριδίων και των δακρυϊκών αδένων. Εκτός από το πλάσμα, η ApoD έχει εντοπιστεί και σε άλλα ανθρώπινα υγρά, συμπεριλαμβανομένων των δακρύων, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), του ιδρώτα και των ούρων. Οι θέσεις της N-γλυκοζυλίωσης ταυτοποιήθηκαν στα Asn45 (asparagine-ασπαραγίνη) και Asn78. Συγκεκριμένα, τα σχήματα γλυκοζυλίωσης του ApoD ποικίλλουν ανάλογα με τον ιστό, με αποτέλεσμα ένα μοριακό βάρος που μπορεί να κυμαίνεται από 29 έως 32 kDa, ανάλογα με την ποσότητα γλυκοζυλίωσης. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι σημαντικό επειδή ενώ 29 kDa ApoD παράγεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), η παραλλαγή των 32 kDa υπάρχει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στο πλάσμα. Έτσι, η παρουσία 29 kDa ApoD σε ανθρώπινα υγρά είναι μια σαφής ένδειξη ότι έχει περάσει από παθολογικά διαπερατό αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό καθιστά το ApoD ιδανικό βιοδείκτη για την ανίχνευση της βλάβης της διαπερατότητας (del Vale et al, 2023).

Η ApoD έχει δομή παρόμοια με λιποκαλίνη σε μοριακό επίπεδο, καθιστώντας την μια λιποπρωτεΐνη πυρήνα ικανή να δεσμεύει το αραχιδονικό οξύ (AA), τη χοληστερόλη και τα στεροειδή. Η ApoD έχει ισχυρή συγγένεια δέσμευσης με το αραχιδονικό οξύ (AA), την προγεστερόνη και τορετινοϊκό οξύ, αλλά δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένος συνδέτης. Έχει επίσης ασθενέστερη δεσμευτική συγγένεια με την πρεγνενολόνη και ορισμένα εικοσανοειδή (Dilley et al, 1990). Επιπλέον, η ApoD αλληλεπιδρά επίσης με το LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase), το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για τη μετατροπή της χοληστερόλης σε εστέρες χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος. Η ApoD έχει την ικανότητα να ελέγχει το μεταβολισμό της AA, περιορίζοντας επομένως τη μετατροπή της σε εστέρες χοληστερόλης (Morais Cabral, 1995). Η Apo D είναι τυπικά παρόν ως ένα μόνο μόριο πρωτεΐνης, αλλά έχει επίσης παρατηρηθεί σε μορφές που αποτελούνται από δύο ή τέσσερα μόρια πρωτεΐνης. Πράγματι, τα διμερή ApoD φαίνεται να σχετίζονται με τον αντιοξειδωτικό ρόλο αυτής της λιποκαλίνης, προστατεύοντας τα κύτταρα από τα λιπιδικά υδροϋπεροξειδία. Λόγω των λειτουργιών που εξαρτώνται από τη θέση της, η ApoD έχει ταξινομηθεί ως πρωτεΐνην πολλαπλών λειτουργιών (Rassart et al, 2020).

Η έκφραση της ApoD ελέγχεται από διάφορα ερεθίσματα λόγω της παρουσίας πολυάριθμων στοιχείων απόκρισης (οιστρογόνα, γλυκοκορτικοειδή, προγεστερόνη, βιταμίνη A και βιταμίνη D) στην περιοχή προαγωγέα του. Πειράματα που έγιναν σε ελεγχόμενο εργαστηριακό περιβάλλον έδειξαν ότι το γονίδιο ρυθμίζεται από στοιχεία που ανταποκρίνονται στον ορό όταν σταματά η κυτταρική ανάπτυξη. Η ApoD ρυθμίζεται από τις ισομορφές Apo E3 και Apo E4, αλλά όχι από την ApoE2. Οι ισομορφές E3 και E4 έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλουν τη δραστηριότητα του υποκινητή ApoD τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε αγχωτικές συνθήκες. Μια μελέτη έδειξε επίσης μια αρνητική σχέση μεταξύ της έκφρασης του ApoD και του ApoEmRNA στον εγκέφαλο του ποντικού, συγκεκριμένα στον φλοιό, τον ιππόκαμπο, το χοριοειδές πλέγμα και την παρεγκεφαλίδα, τόσο σε όλη την ανάπτυξη όσο και στην ενήλικη ζωή. Μια νέα περιοχή προαγωγέα έχει ταυτοποιηθεί στο γονίδιο ApoD, το οποίο πιστεύεται ότι λειτουργεί σε συνδυασμό με ένα 5'UTR (5' untranslated region). (Diez-Hermano et al, 2020).

4.2.1 Η ApoD στο Νευρικό Σύστημα

Η ApoD εκφράζεται έντονα στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Ωστόσο, κατά τις διαδικασίες νευρογένεσης και επαναμυελίνωσης, η ApoD παράγεται και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η ApoD, που λειτουργεί ως μεταφορέας λιπιδίων, μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά λιπιδίων κατά τη διαδικασία της αναγέννησης των νευραξόνων. Κατά τη φάση της αναγέννησης των νευραξόνων μετά από μια βλάβη, η ApoD, μαζί με τις Apo A-IV, Apo A-I και την Apo E, συσσωρεύεται στο ισχιακό νεύρο των αρουραίων. Αυτή η συσσώρευση είναι μέρος ενός σημαντικού συμπλέγματος που βοηθά στην κινητοποίηση και τη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Το 2010, οι Ganfornin et al. διεξήγαγε μια έρευνα στα ισχιακά νεύρα των ποντικών ApoD-KO και διαπίστωσε ότι η ApoD είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των περιβλημάτων της μυελίνης και τη διασφάλιση της σωστής λειτουργίας των αξόνων καθώς τα ποντίκια γερνούν. Αυτοί οι επιστήμονες επαλήθευσαν περαιτέρω ότι η ApoD είναι αυξημένη σε έκφραση μετά από νευρική βλάβη. Επί του παρόντος, το ApoD παίζει ρόλο στην αποκατάσταση της λειτουργίας του άξονα διευκολύνοντας τη μεταφορά των λιπιδίων τόσο στην εκφυλιστική όσο και στην αναγεννητική φάση. Επιπλέον, βοηθά στη ρύθμιση της έντασης και της διάρκειας της φλεγμονώδους απόκρισης στην πληγείσα περιοχή (García-Mateo et al, 2014).

Η ApoD βρίσκεται σε περιαγγειακά κύτταρα, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα και ορισμένους νευρώνες τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε μη φυσιολογικές καταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) των ανθρώπων. Αξίζει να αναφερθεί ότι το γονίδιο της ApoD έχει αποδειχθεί ότι είναι το γονίδιο που ενεργοποιείται περισσότερο σε ανθρώπους, ποντίκια, αρουραίους και μακάκους rhesus καθ' όλη τη διάρκεια της γήρανσης του εγκεφάλου. Επιπλέον, τα επίπεδα ApoD αυξάνονται ως απόκριση σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως η τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Franz et al, 1999).

4.2.2. Ο ρόλος του ApoD στις Νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια

Η αποολιγοπρωτεΐνη D (ApoD) έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας στη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας λόγω του ρόλου της στον μεταβολισμό λιπιδίων και την προστασία από οξειδωτικό στρες. Οι Thomas et al το 2001, σε έρευνα τους, έδειξαν σημαντική αύξηση των επιπέδων της ApoD σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές ασθενών με σχιζοφρένεια, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός (BA9, BA46), η αμυγδαλή

και ο θάλαμος, γεγονός που πιθανώς αντανακλά μια αντισταθμιστική νευροπροστατευτική απόκριση (Thomas et al., 2001). Παράλληλα, τα επίπεδα της ApoD στον ορό ήταν μειωμένα, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η τοπική υπερέκφρασή της στον εγκέφαλο αποσκοπεί στην εξισορρόπηση συστημικών λιπιδιακών διαταραχών. Επιπλέον, η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών, όπως η κλοζαπίνη (CLZ) και η ολανζαπίνη (OLZ), έχει συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση της ApoD, υποδηλώνοντας πιθανή συμβολή της στις θεραπευτικές τους επιδράσεις (Mahadik et al., 2002; Fyfe-Desmarais et al., 2023).

Η ApoD εξετάζεται επίσης ως πιθανός βιοδείκτης για τον εντοπισμό ατόμων, υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης (UHR -Ultra High Risk). Σε ορισμένες μελέτες, υψηλότερα επίπεδα ApoD στο αίμα συσχετίστηκαν με την εξέλιξη σε ψυχωσικό επεισόδιο σε ασθενείς με κλινικά υψηλό κίνδυνο (Perkins et al., 2015). Ωστόσο, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα, καθώς έρευνες σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή ιδρώτα δεν απέδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, πιθανώς λόγω περιορισμών στη μεθοδολογία και το μέγεθος δειγμάτων (Gupta et al., 2019; Raiszadeh et al., 2012). Παρά τις αβεβαιότητες, η δυνατότητα ανίχνευσης της ApoD σε περιφερικό αίμα καθιστά την περαιτέρω διερεύνησή της ως βιοδείκτη για τη σχιζοφρένεια ιδιαίτερα ελκυστική. (Gupta et al, 2019.)

4.3 Γονότυπος απολιποπρωτεΐνης E και σχιζοφρένεια

Η απολιποπρωτεΐνη E (apoE) είναι ένα πρωτεϊνικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών και έχει σημαντική λειτουργία στη μεταφορά της χοληστερόλης. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της apoE του πλάσματος παρουσιάζει πολυμορφισμό, με τρία κοινά αλληλόμορφα: $\hat{A}2$, $\hat{A}3$ και $\hat{A}4$. Μέσα στο ανθρώπινο σώμα, ο εγκέφαλος είναι η δεύτερη πιο σημαντική περιοχή για την παραγωγή της apoE. Η ApoE πιστεύεται ότι συμμετέχει στη μεταφορά της χοληστερόλης στη μυελίνη και τις νευρωνικές μεμβράνες και ότι έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη των νευρώνων και την απόκριση του κεντρικού νευρικού συστήματος σε βλάβη, συγκεκριμένα στην περιοχή του ιππόκαμπου (Poïrer, 1994).

Το αλληλόμορφο $\hat{A}4$ έχει επανειλημμένα συνδεθεί με αυξημένη ευαισθησία στη νόσο του Αλτσχάιμερ (AD). Ως αποτέλεσμα αυτής της γενετικής σύνδεσης, έχουν διεξαχθεί

αρκετές μελέτες για τη διερεύνηση της εμπλοκής του γονότυπου *apoE* σε διάφορες νευροψυχιατρικές ασθένειες. Σε έρευνα που διερευνά τη σχιζοφρένεια, οι Harrington et al. (1995) βρήκε υψηλότερη συχνότητα $\hat{A}4$ σε άτομα με σχιζοφρένεια, ενώ οι Howard et al. (1995) παρατήρησε χαμηλότερη συχνότητα $\hat{A}4$ σε ασθενείς με όψιμη εμφάνιση της νόσου. Μεταγενέστερη έρευνα έδειξε ότι δεν υπήρχαν διακυμάνσεις στις συχνότητες του γονότυπου *apoE* μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια και εκείνων χωρίς την πάθηση. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη ανακάλυψε ότι η εμφάνιση του αλληλόμορφου $B4$ μειώθηκε σημαντικά σε άτομα που είχαν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Για τη διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ του γονότυπου *apoE* και της σχιζοφρένειας ανέλυσαν τον γονότυπο *apoE* σε μια σημαντική ομάδα ατόμων που διαγνώστηκαν με σχιζοφρένεια (Igata et al, 1997).

Η έρευνα των Chen et al (1999) είναι η πιο εκτεταμένη έρευνα των γονότυπων *apoE* στη σχιζοφρένεια μέχρι τώρα. Παρατηρήθηκε μια ουσιαστική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων *apoE* μεταξύ των ατόμων που διαγνώστηκαν με σχιζοφρένεια και της ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα του δείγματός υποδεικνύουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου $B3$ και της σχιζοφρένειας. Από την άλλη πλευρά, τα αλληλόμορφα $\hat{A}2$ και $\hat{A}4$ φαινόταν να έχουν μια μικρή προστατευτική επίδραση. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τα αποτελέσματα της έρευνας που διεξήχθη από τους Igata et al. (1997) και διαφέρουν από την πλειονότητα των προηγούμενων δημοσιεύσεων σχετικά με αυτό το θέμα. Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί λόγοι για αυτήν την ασυνέπεια. Αρχικά, η απόκλιση μπορεί να προέκυψε από τα εγγενή χαρακτηριστικά του δείγματος. Τα άτομα στη μελέτη επιλέχθηκαν από μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας και μπορεί έπασχαν από πιο σοβαρές ψυχικές διαταραχές. Οι Pickar et al. (1997) διαπίστωσαν ότι τα άτομα που δεν έχουν το αλληλόμορφο $B4$ εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στη Σύντομη Ψυχιατρική Κλίμακα Βαθμολόγησης σε σύγκριση με εκείνα που έχουν το αλληλόμορφο $B4$. Αυτό δείχνει ότι η μειωμένη συχνότητα του αλληλόμορφου $B4$ στους ασθενείς μπορεί να αποδοθεί στον φαινότυπο τους και όχι στην ίδια την ασθένεια. Επιπλέον, είναι ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός προδιαθεσικών γονιδίων που μπορούν να ασκήσουν μικρές επιρροές στην εμφάνιση και την εξέλιξη της σχιζοφρένειας. Προηγούμενες μελέτες που δεν βρήκαν σύνδεση μεταξύ του γονότυπου *apoE* και της σχιζοφρένειας μπορεί να είχαν προκαλέσει σφάλματα τύπου II λόγω του περιορισμένου μεγέθους δείγματος (Town et al, 1997).

Επιπλέον, η επίδραση του γονότυπου apoE στη σχιζοφρένεια μπορεί να ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων. Τόσο αυτή η έρευνα όσο και η μελέτη που διεξήχθη από τους Igata-Yietal. (1997) διεξήχθησαν σε Ασιάτες, ενώ προηγούμενες μελέτες που δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου apoE και της σχιζοφρένειας διεξήχθησαν σε δυτικούς πληθυσμούς. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι μέσω των οποίων η apoE μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Εκτός από τη συμμετοχή της στη ρύθμιση των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα, η apoE πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην ανακατανομή των λιπιδίων σε όλη την περίοδο ανάπτυξης του νευρικού συστήματος (Pitas et al, 1987). Οι ισομορφές apoE παρουσιάζουν διακριτές παραλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων που ενδέχεται να επηρεάσουν την ανάπτυξη σχιζοφρένειας. Επιπλέον, υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων που υποδηλώνουν ότι η δυσλειτουργία των νευρώνων του εγκεφάλου που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Οι πρωτεΐνες ApoE έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν ρόλο στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Ωστόσο, το apoE4 έχει χαμηλότερο επίπεδο αποτελεσματικότητας στην καταπολέμηση των ελεύθερων ριζών σε σύγκριση με το apoE2 ή apoE3. Τα ευρήματά δείχνουν ότι όσοι έχουν το γονίδιο $\Delta 3$ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν σχιζοφρένεια. Επιπλέον, μια μελέτη που διεξήχθη από τους Nathanetal. (1994) αποκάλυψε ότι τα apoE3 και apoE4 μπορεί να έχουν διακριτές επιπτώσεις στους ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στον έλεγχο της επιμήκυνσης των νευριτών και των μοτίβων διακλάδωσης.. Μια ενδιαφέρουσα ανακάλυψη σε αυτήν την έρευνα είναι ότι η ομάδα της σχιζοφρένειας δεν είχε τον γονότυπο apoE4/4.(Oharaetal 1997).

Ο επιπολασμός των φορέων του αλληλόμορφου B4 στους ασθενείς ήταν χαμηλότερος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με ποσοστά 9,7% και 17,5%, αντίστοιχα.. Επιπλέον, υπάρχουν τέσσερις φορείς που έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με άτομα με διαφορετικούς γονότυπους apoE. Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια έχουν χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης σε σύγκριση με αυτά που δεν έχουν την πάθηση. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στο συγκριτικά χαμηλό ποσοστό των φορέων B4 μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια. Συνολικά, τα ευρήματα αυτής της έρευνας δείχνουν ότι ο γονότυπος apoE μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην εμφάνιση σχιζοφρένειας. Βεβαίως, απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να εξακριβωθεί η λειτουργική σημασία της apoE στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας (Boston et al, 1996).

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η σχιζοφρένεια, μια σοβαρή ψυχική πάθηση, επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η πάθηση χαρακτηρίζεται από μια σειρά συμπτωμάτων που συχνά εκδηλώνονται στα τέλη της εφηβείας ή στις αρχές της ενηλικίωσης και τείνει να είναι πιο συχνή στους άνδρες. Οι πιθανές αιτιολογίες περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς, νευροαναπτυξιακούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Τα εξατομικευμένα και ολοκληρωμένα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης αντιψυχωσικών φαρμάκων για τη στόχευση θετικών συμπτωμάτων και της βασισμένης σε στοιχεία ψυχοκοινωνικής θεραπείας, είναι απαραίτητα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αυτή η προσέγγιση διασφαλίζει ότι οι επαγγελματίες υγείας λαμβάνουν εκτεταμένες και λεπτομερείς γνώσεις σχετικά με την επιδημιολογία, τη γενετική, την κλινική παρουσίαση και τη διαχείριση της σχιζοφρένειας. Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει τη λειτουργία των χεμοκινών και των απολιποπρωτεϊνών στη σχιζοφρένεια και την πρώτη εμφάνιση ψύχωσης.

Για την επίτευξη του στόχου αυτής της εργασίας, διενεργήθηκε μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αξιολόγηση αναζητώντας σχετικές δημοσιεύσεις και έρευνες για το υπό εξέταση θέμα σε αξιόπιστες επιστημονικές βάσεις δεδομένων όπως το Pubmed, το Researchgate και το GoogleScholar.

Η έρευνα έχει δείξει ότι οι χεμοκίνες είναι ανοσορυθμιστικές πρωτεΐνες που παίζουν ρόλο στη χημειοταξία των λεμφοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, καθώς και στη νευροτροποποίηση, τη νευρογένεση και τη νευροδιαβίβαση. Διάφορα στοιχεία δείχνουν την παρουσία φλεγμονής στις περιφερικές περιοχές και στον εγκέφαλο σε τουλάχιστον 33% των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Ως εκ τούτου, οι χεμοκίνες μπορούν να συμμετέχουν ενεργά και να επηρεάσουν τους ασθενείς στο πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Ωστόσο, η παθολογική δράση των χεμοκινών στη σχιζοφρένεια και τη σύνδεση μεταξύ χεμοκινών και νευροφλεγμονής έχει εξεταστεί από έρευνες και έχει καταδειχθεί ότι υφίσταται μια γενετική σχέση μεταξύ των παραλλαγών των γονιδίων χεμοκίνης, υποδοχέα χεμοκίνης και της εμφάνισης σχιζοφρένειας. Επιπλέον, τα πιο αξιόπιστα δεδομένα, όπως επικυρώθηκαν από τα ευρήματα των μετα-αναλύσεων, έδειξαν αύξηση των επιπέδων CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1β και CCL11/eotaxin-1 στην κυκλοφορία του αίματος των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Αυξημένα επίπεδα CXCL8 έχουν ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αν και η διερεύνηση άλλων χημειοκινών ήταν

περιορισμένη. Αυξημένα/μειωμένα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης για τις χημειοκίνες και τους υποδοχείς τους έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου και στα περιφερειακά ανοσοκύτταρα. Η περιφερική κατάσταση της φλεγμονής μπορεί να επηρεάσει την έκφραση των χημοκινών αφού η έκφρασή τους ελέγχεται τόσο από προφλεγμονώδεις όσο και από αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η απορρύθμιση της έκφρασης της χημοκίνης μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη νευροφλεγμονής σε άτομα με σχιζοφρένεια καταδεικνύοντας έτσι το ρόλο των χημοκινών στους ανοσολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια.

Από την άλλη πλευρά, οι απολιποπρωτεΐνες, οι οποίες έχουν κρίσιμες λειτουργίες τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την έμφυτη ανοσία και τη συναπτική σηματοδότηση, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου ψύχωσης και σχιζοφρένειας και έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που καταδεικνύουν τον τρόπο που οι απολιποπρωτεΐνες συνιστούν παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, συμβάλλοντας στον εντοπισμό ενός συγκεκριμένου συνόλου ατόμων που χρειάζονται στενή παρακολούθηση και ειδικές θεραπείες, ιδιαίτερα κατά τη μέση έως την ύστερη ενήλικη ζωή.

Βιβλιογραφία

Abdeljaber MH, Nair MP, Schork MA, Schwartz SA (1994). Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients. *Immunol Invest***23**: 259–268.

Aguilar-Valles A, Flores C, Luheshi GN (2010). Prenatal inflammation-induced hypoferremia alters dopamine function in the adult offspring in rat: relevance for schizophrenia. *PLoS One***5**: e10967.

Ahokas A, Rimón R, Koskiniemi M, Vaheri A, Julkunen I, Sarna S (1987). Viral antibodies and interferon in acute psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry***48**: 194–196.

Ajami A, Abedian F, Hamzeh Hosseini S, Akbarian E, Alizadeh-Navaei R, Taghipour M (2014). Serum TNF- α , IL-10 and IL-2 in schizophrenic patients before and after treatment with risperidone and clozapine. *Iran J Immunol***11**: 200–209.

Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SN, Fatania HR, 2009. Apolipoprotein E polymorphism and clinical disease phenotypes in Arab patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 60 (2) 67–72.

Al-Asmary SM, Kadasah S, Arfin M, Tariq M, Al-Asmari A, 2015. Apolipoprotein E polymorphism is associated with susceptibility to schizophrenia among Saudis. *Arch. Med. Sci. AMS***11** (4) 869–876.

Albers, J.J.; Cheung, M.C.; Ewens, S.L.; Tollefson, J.H. (1981) Characterization and immunoassay of apolipoprotein D. *Atherosclerosis***1981**, 39, 395–409.

Alexander KS, Pocivavsek A, Qu HQ, Pershing ML, Schwarcz R, Bruno JP (2013). Early developmental elevations in brain kynurenic acid impair cognitive flexibility in adults: reversal with galantamine. *Neuroscience***238**: 19–28.

Allswede DM, Buka SL, Yolken RH, Torrey EF, Cannon TD (2016). Elevated maternal cytokine levels at birth and risk for psychosis in adult offspring. *Schizophr Res***S0920-9964**: 30077–30079.

American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. ed. Washington, DC.

Aoyama N, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Ishihara R, Ji X *et al* (2006). Association study between kynurenine 3-monooxygenase gene and schizophrenia in the Japanese population. *Genes Brain Behav*5: 364–368.

Arakelyan A, Zakharyan R, Khoyetsyan A, Poghosyan D, Aroutiounian R, Mrazek F *et al* (2011). Functional characterization of the complement receptor type 1 and its circulating ligands in patients with schizophrenia. *BMC Clin Pathol*11: 10.

Arnold SE, Joo E, Martinoli M-G, Roy N, Trojanowski JQ, Gur RE, Cannon T, Price RA, 1997. Apolipoprotein E genotype in schizophrenia: frequency, age of onset, and neuropathologic features. *Neuroreport*8 (6) 1523–1526.

Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M, Jensen H, Jeppesen P, Petersen L, Randers L, 2013. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr. Res*150 (1) 163–168.

Babenko VN, Afonnikov DA, Ignatieva EV, Klimov AV, Gusev FE, Rogaev EI. (2018) Haplotype analysis of APOE intragenic SNPs. *BMC Neurosci.* 2018;19(Suppl 1):16–16.

Bae KR, Shim HJ, Balu D, Kim SR, Yu SW. (2014) Translocator protein 18 kDa negatively regulates inflammation in microglia. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014;9:424–437.

Banati R, Hickie IB (2009). Therapeutic signposts: using biomarkers to guide better treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Med J Aust*190: S26.

Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG (2009). Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *J Psychopharmacol*23: 287–294.

Bauman MD, Iosif A, Smith SE, Bregere C, Amaral DG, Patterson PH (2014). Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biol Psychiatry*75: 332–341.

Becher B., Spath S., Gorman J. (2017) Cytokine Networks in Neuroinflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:49–59. doi: 10.1038/nri.2016.123.

Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E, Castillo AI, Romero J (2008). Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol***153**: 277–285.

Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB (2014). A Nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry***171**: 218–226.

Benros** ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry***168**: 1303–1310

Betlazar C, Harrison-Brown M, Middleton R, Banati R, Liu G-J. (2018) Cellular sources and regional variations in the expression of the neuroinflammatory marker translocator protein (TSPO) in the normal brain. *Int J. Mol. Sci.* 2018;19:2707.

Bilbo** SD, Schwarz JM (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front BehavNeurosci***3**: 14

Bischoff L, et al. Cellular mechanisms of CCL22-mediated attenuation of autoimmune diabetes. *J. Immunol.* 2015;194:3054–3064.

Bitanhirwe BK, Woo TU (2011). Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *NeurosciBiobehav Rev***35**: 878–893.

Blanchard JJ, Cohen AS, 2006. The structure of negative symptoms within schizophrenia: Implications for assessment. *Schizophr. Bull***32** (2) 238–245.

Bloomfield** PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR *et al* (2016). Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)c]pbr28 pet brain imaging study. *Am J Psychiatry***173**: 44–52

Børghlum AD, Demontis D, Grove J, Pallesen J, Hollegaard MV, Pedersen CB *et al* (2014). Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry***19**: 325–333.

Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996) Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry* 1996;169:682–689

Boyajyan A, Khojetsyan A, Chavushyan A (2010). Alternative complement pathway in schizophrenia. *Neurochem Res* 35: 894–898.

Brown AS, Derkits EJ (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 167: 261–280

Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V *et al* (2004). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 161: 889–895.

Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD (2008). Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 63: 1022–1029.

Buhimschi IA, Buhimschi CS, Weiner CP (2003). Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation. *Am J ObstetGynecol* 1881: 203–208.

Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH (2001). Maternal Cytokine Levels during Pregnancy and Adult Psychosis. *Brain BehavImmun* 15: 411–420.

Cannon, T.D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C.E., Cadenhead, K.S., Cornblatt, B.A., Heinssen, R., Jeffries, C.D., Mathalon, D.H., Mcglashan, T.H., Perkins, D.O., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Kattan, M.W., 2016. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am. J. Psychiatry* 173, 980–988.

Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivy JR, Crowe RJ *et al* (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alpha administration. *Arch Gen Psychiatry* 69: 1044–1053.

Carrizo E, Fernández V, Quintero J, Connell L, Rodríguez Z, Mosquera M (2008). Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic

treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res***103**: 83–93.

Chakrabarti N, Sinha V, Sinha BNP. (2004) A study of lipid profile and apolipoproteins A1 and B: Their relationship to aggression and psychopathology in male patients with psychosis. *J Forensic Psychiatry Psychol.* 2004;15(2):314–324.

Chan, M.K., Krebs, M.O., Cox, D., Guest, P.C., Yolken, R.H., Rahmoune, H., Rothermundt, M., Steiner, J., Leweke, F.M., Van Beveren, N.J., Niebuhr, D.W., Weber, N.S., Cowan, D.N., Suarez-Pinilla, P., Crespo-Facorro, B., Mam-Lam-Fook, C., Bourgin, J., Wenstrup, R.J., Kaldete, R.R., Cooper, J.D., Bahn, S., 2015. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl. Psychiatry* 5, e601.

Chaudhry IB, Husain N, ur Rahman R, Husain MO, Hamirani MM, Kazmi A *et al* (2015). A randomised double-blind placebo-controlled 12- week feasibility trial of methotrexate added to treatment as usual in early schizophrenia: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials***16**: 9.

Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Aug;35(8):1779-87.

Cell Guidance Systems (2021) Biological gradients Διαθέσιμο στο: <https://www.cellgs.com/blog/biological-gradients.html>

Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA (2015). A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry***27**: 289–296.

Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu EC, Wu CS *et al* (2012). Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Br J Psychiatry***200**: 374–380.

Chen, da C, Qi LY, Xiu MH, Cao LY, Wang F *et al* (2008). Elevated serum levels of tumor necrosis factor-alpha in clozapine-associated obesity in chronic schizophrenia. *Schizophr Res***106**: 367–368.

Chen, J.-Y., Hong, C.-J., Chiu, H.-J., Lin, C.-Y., Bai, Y.-M., Song, H.-L., ... Tsai, S.-J. (1999). *Apolipoprotein E Genotype and Schizophrenia*. *Neuropsychobiology*, 39(3), 141–143. doi:10.1159/000026573

Chiappelli J, Pocivavsek A, Nugent KL, Notarangelo FM, Kochunov P, Rowland LM *et al* (2014). Stress-induced increase in kynurenic acid as a potential biomarker for patients with schizophrenia and distress intolerance. *JAMA Psychiatry* **71**: 761–768.

Ching ASC, Kuhnast B, Damont A, Roeda D, Tavitian B, Dollé F (2012). Current paradigm of the 18-kDa translocator protein (TSPO) as a molecular target for PET imaging in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Insights Imaging* **3**: 111–119.

Choi GB, Kim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV *et al* (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* **351**: 933–939.

Clark, S.R., Baune, B.T., Schubert, K.O., Lavoie, S., Smesny, S., Rice, S.M., Schafer, M.R., Benninger, F., Feucht, M., Klier, C.M., McGorry, P.D., Amminger, G.P., 2016. Prediction of transition from ultra-high risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl. Psychiatry* **6**, e897.

Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Whittaker JC, Cannon M (2009). Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **166**: 1025–1030.

Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD *et al* (2015). Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* **173**: 373–384.

Collste K, et al. (2017) Lower levels of the glial cell marker TSPO in drug-naïve first-episode psychosis patients as measured using PET and [11C]PBR28. *Mol. Psychiatry*. 2017;22:850–856.

control study of the ALSPAC longitudinal birth cohort. *Schizophr. Bull.* **44**, 297–306.

Cosenza-Nashat M, et al. (2009) Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009;35:306–328.

Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, Morgan K, Natividad R, Morgello S *et al* (2009). Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology*35: 306–328.

Coughlin JM, et al. (2016) In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [¹¹C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl. Psychiatry.* 2016;6:e777–e777.

Coughlin JM, Ishizuka K, Kano SI, Edwards JA, Seifuddin FT, Shimano MA *et al* (2013). Marked reduction of soluble superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with recent-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry*18: 10–11.

Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, Ward RE, Minn I, Vranesic M *et al* (2016). *In vivo* markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [¹¹C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry*6: e777.

Coyle P, Tran N, Fung JN, Summers BL, Rofo AM (2009). Maternal dietary zinc supplementation prevents aberrant behavior in an object recognition task in mice offspring exposed to LPS in early pregnancy. *Behav Brain Res*197: 210–218.

Coyle JT, Ruzicka WB, Balu DT. (2020) Fifty Years of Research on Schizophrenia: The Ascendancy of the Glutamatergic Synapse. *Am J Psychiatry.* 2020 Dec 01;177(12):1119-1128

Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. (2016) A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *NeurosciBiobehav Rev.* 2016 Jun;65:185-94.

dbSNP (2021) Short Genetic Variations: reference SNP (rs) report. 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs429358?vertical_tab=true#frequency_tab. Released April 9, 2021.

del Valle, Eva, Nuria Rubio-Sardón, Carlota Menéndez-Pérez, Eva Martínez-Pinilla, and Ana Navarro. 2023. "Apolipoprotein D as a Potential Biomarker in Neuropsychiatric Disorders" *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 21: 15631. <https://doi.org/10.3390/ijms242115631>

Demontis D, Nyegaard M, Buttenschøn HN, Hedemand A, Pedersen CB, Grove J *et al* (2011). Association of GRIN1 and GRIN2A-D with schizophrenia and genetic interaction with maternal herpes simplex virus-2 infection affecting disease risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **156B**: 913–922.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Khushalani S, Yolken R (2014). Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull* **40**: 796–803.

Diez-Hermano, S.; Mejias, A.; Sanchez, D.; Gutierrez, G.; Ganfornina, M.D. (2020) Control of the neuroprotective Lipocalin Apolipoprotein D expression by alternative promoter regions and differentially expressed mRNA 5'UTR variants. *PLoS ONE* **2020**, 15, e0234857.

Dilley, W.G.; Haagenzen, D.E.; Cox, C.E.; Wells, S.A. (1990) Immunologic and steroid binding properties of the GCDFP-24 protein isolated from human breast gross cystic disease fluid. *Breast Cancer Res. Treat.* **1990**, 16, 253–260.

Dimitrov DH (2011). Correlation or coincidence between monocytosis and worsening of psychosis symptoms in veterans with schizophrenia? *Schizophr Res* **126**: 306–307.

Dimitrov DH, et al. (2013) Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: Potential role for IL-17 pathway. *Schizophr. Res.* 2013;151:29–35.

Do Carmo, S.; Jacomy, H.; Talbot, P.J.; Rassart, E. (2008) Neuroprotective effect of apolipoprotein D against human coronavirus OC43-induced encephalitis in mice. *J. Neurosci.* **2008**, 28, 10330–10338.

Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M (2009). Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* **19**: 220–230.

Domenici, E., Wille, D.R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., Mckeown, A., Brittain, C., Rujescu, D., Giegling, I., Turck, C.W., Holsboer, F., Bullmore, E.T., Middleton, L.,

Doorduyn J, de Vries EFJ, Willemsen ATM, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC (2009). Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med***50**: 1801–1807.

Drayna, D.; Fielding, C.; McLean, J.; Baer, B.; Castro, G.; Chen, E.; Comstock, L.; Henzel, W.; Kohr, W.; Rhee, L. (1986) Cloning and expression of human apolipoprotein D cDNA. *J. Biol. Chem.***1986**, 261, 16535–16539.

Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA *et al* (2010). Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol***13**: 1369–1381.

Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of blood lipid concentrations over the adult life course and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: observations from the Framingham Study over 35 years. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e011433.

Durany N, Riederer P, Cruz-Sánchez FF, 2000. Apolipoprotein E genotype in Spanish schizophrenic patients. *Psychiatr. Genet***10** (2) 73–77.

Eaton W, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E *et al* (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry***163**: 521–528.

Eaton W, Pederson M, Nielsen P, Mortensen P (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord***12**: 638–646.

Eby JM, et al. CCL22 to activate Treg migration and suppress depigmentation in vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 2015;135:1574–1580.

Eisenberg DT, Kuzawa CW, Hayes MG. (2010) Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *Am J Phys Anthropol.* 2010;143(1):100–111.

Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR (2010). Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry***68**: 748–754.

Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. (2009) Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience* 158; (2009): 1021-1029.

English, J.A., Lopez, L.M., O'Gorman, A., Focking, M., Hryniewiecka, M., Scaife, C.,

Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindstrom LH, Engberg G (2001). Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett***313**: 96–98.

Ermakov E.A., Melamud M.M., Buneva V.N., Ivanova S.A. (2022) Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front. Psychiatry*. 2022;13:880568. doi: 10.3389/fpsyt.2022.880568.

Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. (2023) Chemokine Dysregulation and Neuroinflammation in Schizophrenia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 22;24(3):2215. doi: 10.3390/ijms24032215. PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.

Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, Miller BJ (2013). A systematic quantitative review of blood autoantibody elevations in schizophrenia. *Schizophrenia Res***150**: 245–251.

Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM *et al* (2007). Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry***62**: 1324–1333.

Felger JC, Li Z, Haroon E, Woolwine BJ, Jung MY, Hu X *et al* (2015). Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry***21**: 1358–1365.

Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R (2007). Associations between Chlamydia infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry***12**: 264–272.

Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM *et al* (2016). C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry***21**: 554–564..

Flatow J, Buckley P, Miller B (2013). Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry***74**: 400–409.

Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Res Int***2015**: 421746.

Franz, G.; Reindl, M.; Patel, S.C.; Beer, R.; Unterrichter, I.; Berger, T.; Schmutzhard, E.; Poewe, W.; Kampfl, A. (1999) Increased expression of apolipoprotein D following experimental traumatic brain injury. *J. Neurochem.***1999**, 73, 1615–1625.

Frenois F, Moreau M, O'Connor J, Lawson M, Micon C, Lestage J *et al* (2007). Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology***32**: 516–531.

Fujii H, Shimada Y, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. (2004) Serum levels of a Th1 chemoattractant IP-10 and Th2 chemoattractants, TARC and MDC, are elevated in patients with systemic sclerosis. *J. Dermatol. Sci.* 2004;35:43–51.

Fung SJ, Joshi D, Fillman SG, Weickert CS (2014). High white matter neuron density with elevated cortical cytokine expression in schizophrenia. *Biol Psychiatry***75**: e5–e7.

Fyfe-Desmarais, G.; Desmarais, F.; Rassart, É.; Mounier, C. (2023) Apolipoprotein D in Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants***2023**, 12, 1027.

Gao L, Li Z, Chang S, Wang J (2014). Association of interleukin-10 polymorphisms with schizophrenia: a meta-analysis. *PLoS One***9**: e90407..

Garay PA, Hsiao EY, Patterson PH, McAllister AK (2013). Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain Behav Immun***31**: 54–68.

García-Mateo, N.; Ganfornina, M.D.; Montero, O.; Gijón, M.A.; Murphy, R.C.; Sanchez, D. (2014) Schwann cell-derived Apolipoprotein D controls the dynamics of post-injury myelin recognition and degradation. *Front. Cell. Neurosci.***2014**, 8, 374.

Gardner RM, Dalman C, Wicks S, Lee BK, Karlsson H (2013). Neonatal levels of acute phase proteins and later risk of non-affective psychosis. *Transl Psychiatry***19**: e228..

Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA (2009). A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One***4**: e4801.

Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H, Aboitiz F (2009). Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J Neurochem***111**: 891–900.

Gaughran F, O'Neill E, Sham P, Daly RJ, Shanahan F (2002). Soluble interleukin 2 receptor levels in families of people with schizophrenia. *Schizophr Res***56**: 235–239.

Gilvarry C, Sham P, Jones P, Cannon M, Wright P, Lewis SW *et al* (1996). Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr Res***19**: 33–40.

Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S *et al* (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science***330**: 841–845.

Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R *et al* (2013). Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science***339**: 1095–1099.

Giovanoli S, Weber-Stadbauer U, Scvhedlowski M, Meyer U, Engler H (2016). Prenatal immune activation causes hippocampal synaptic deficits in the absence of overt microglia anomalies. *Brain Behav Immun***55**: 25–38.

Girard S, Tremblay L, Lepage M, Sebire G (2010). IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *J Immunol***184**: 3997–4005.

Glöckner, F.; Ohm, T.G. (2003) Hippocampal apolipoprotein D level depends on Braak stage and APOE genotype. *Neuroscience***2003**, 122, 103–110.

Goldsmith D, Rapaport MH, Miller BJ (2016). Meta-analysis of cytokine alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Mol Psychiatry* In press.

González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, Fresán A, Juárez-Rojop IE, Ble-Castillo JL, López-Narváez L, Genis A, Hernández-Alvarado MM, 2015. No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis. *Schizophr. Res* 169 (1) 355–368.

González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, Fresán A, Juárez-Rojop IE, Ble-Castillo JL, López-Narváez L, Genis A, Hernández-Alvarado MM. (2015) No association between ApoE and schizophrenia: evidence of systematic review and updated meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;169(1):355–368.

Graham KL, Bodenheimer CM, Ezeoke A, Buckley PF, Miller BJ (2014). Urinary tract infections in acute relapse of psychosis. *J Clin Psychiatry***75**: 379–385.

Grüber L, Bunse T, Weidinger E, Reichard H, Müller N (2014). Adjunctive recombinant human interferon gamma-1b for treatment-resistant schizophrenia in 2 patients. *J Clin Psychiatry***75**: 266–267.

Gupta, A.K.; Pokhriyal, R.; Khan, M.I.; Kumar, D.R.; Gupta, R.; Chadda, R.K.; (2019) Ramachandran, R.; Goyal, V.; Tripathi, M.; Hariprasad, G. Cerebrospinal fluid proteomics for identification of α 2-macroglobulin as a potential biomarker to monitor pharmacological therapeutic efficacy in dopamine dictated disease states of Parkinson's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.***2019**, 15, 2853–2867.

Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, Conus P *et al* (2007). Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci USA***104**: 16621–16626.

Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A *et al* (1999). Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: Effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res***33**: 407–418.

Han S, Xu Y, Gao M, Wang Y, Wang J, Liu Y, Wang M, Zhang X. (2016) Serum apolipoprotein E concentration and polymorphism influence serum lipid levels in Chinese Shandong Han population. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(50):e5639.

Hany M, Rehman B, Rizvi A, et al. (2024) Schizophrenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

Haro JM, Novick D, Bertsch J, Karagianis J, Dossenbach M, Jones PB, 2011. Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br. J. Psychiatry*199 (3) 194–201.

Haroon E, Felger JC, Woolwine BJ, Chen X, Parekh S, Spivey JR *et al* (2015). Age-related increases in basal ganglia glutamate are associated with TNF, reduced motivation and decreased psychomotor speed during IFN-alpha treatment: preliminary findings. *Brain BehavImmun***46**: 17–22.

Harrington CR, Roth M, Xuereb JH, McKenna PJ, Wischik CM (1995) Apolipoprotein E type epsilon 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1995; 202:101–104.

Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube K, Ganey K, Giel R, Der Heiden W, 2001. Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *Br. J. Psychiatry*178 (6) 506–517.

Harrison NA, Voon V, Cercignani M, Cooper EA, Pessiglione M, Critchley HD (2015). A neurocomputational account of how inflammation enhances sensitivity to punishments versus rewards. *Biol Psychiatry***80**: 73–81.

Harvey L, Boksa P (2014). Additive effects of maternal iron deficiency and prenatal immune activation on adult behaviors in rat offspring. *Brain Behavior Immun***40**: 27–37.

Havlicek J, Gasova ZG, Smith AP, Zvara K, Flegr J (2001). Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology***122**: 515–520.

Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM *et al* (2014). Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schizophrenia Bulletin***40**: 963–972.

He H, Zhou Y, Yang M, Li X, Xiang Y-T, Luo J. (2018) Comparison of olanzapine versus other second-generation antipsychotics in the improvement of insight and medication discontinuation rate in schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2018;30(3):178.

Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295-301.

Hong S, et al. (2017) Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. *Schizophr. Res*. 2017;181:63–69.

Hoofnagle, A.N., Heinecke, J.W., 2009. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J Lipid Res* 50, 1967–1975.

Hoseth EZ, Westlye LT, Hope S, Dieset I, Aukrust P, Melle I *et al* (2016). Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand***133**: 53–62.

Howard R, Dennehey J, Lovestone S, Birkett J, Sham P, Powell J, Castle D, Murray R, Levy R (1995) Apolipoprotein E genotype and late paraphrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995;10:147–150.

Hudson ZD, Miller BJ (2016). Meta-Analysis of cytokine and chemokine genes in schizophrenia. submitted to *clinical schizophrenia & related psychoses*. (In press).

Hutchison WM, Aitken PP, Wells BW (1980). Chronic *Toxoplasma* infections and motor performance in the mouse. *Ann Trop Med Parasitol***74**: 507–510.

Hurley K., (2022) Schizophrenia: DSM-5 Definition Διαθέσιμο στο: <https://www.medcentral.com/behavioral-mental/schizophrenia/assessment-diagnosis-adherence-schizophrenia>

Iliopoulou SM, Tsartsalis S, Kaiser S, Millet P, Tournier BB. (2021) Dopamine and Neuroinflammation in Schizophrenia – Interpreting the Findings from Translocator Protein (18kDa) PET Imaging. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:3345-3357 <https://doi.org/10.2147/NDT.S334027>

Igata-Yi R, Igata T, Ishizuka K, Kimura T, Sakamoto S, Katsuragi S, Takamatsu J, Miyakawa T (1997) Apolipoprotein E genotype and psychosis. *Biol Psychiatry* 1997;41:906–908.

Ingman WV, Robertson SA (2009). The essential roles of TGFB1 in reproduction. *Cytokine Growth Factor Rev* **20**: 233–239.

Jablensky A. (2010) The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-87.

Jaros, J.A., Martins-De-Souza, D., Rahmoune, H., Rothermundt, M., Leweke, F.M., Guest, P.C., Bahn, S., 2012. Protein phosphorylation patterns in serum from schizophrenic patients and healthy controls. *J. Proteome* 76, 43–55 Spec No..

Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ (2022). Schizophrenia. *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):473-486.

Jenkins MK, et al. (2001) In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2001;19:23–45.

Jiang L, Lindpaintner K, Li H-F, Gu N-F, Langen H, He L *et al* (2003). Proteomic analysis of the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Amino Acids* **25**: 49–57.

Jonas K, Clouston S, Li K, Fochtmann LJ, Lencz T, Malhotra AK, Cicero D, Perlman G, Bromet EJ, Kotov R. (2019) Apolipoprotein E-ε4 allele predicts escalation of psychotic symptoms in late adulthood. *Schizophr Res.* 2019;206:82–88.

Jönsson E, Sedvall G, Lannfelt L, Engvall B, 1996. Lack of association between schizophrenia and the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 246 (4) 182–184.

Juckel G, Friedel E, Koslowski M, Witthaus H, Ozgurdal S, Gudlowski Y *et al* (2012). Ventral striatal activation during reward processing in subjects with ultra-high risk for schizophrenia. *Neuropsychobiology* 66: 50–56.

Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A *et al* (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, but not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology* 187: 222–228.

Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Shivakumar V, Gautham S, Subramaniam A, Jose DA *et al* (2014). Relationship between Interleukin-6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility? *PLoS One* 9: e96021.

Kaneko, N., Nakamura, A., Washimi, Y., Kato, T., Sakurai, T., Arahata, Y., Bundo, M., Takeda, A., Niida, S., Ito, K., Toba, K., Tanaka, K., Yanagisawa, K., 2014. Novel plasma biomarkers surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90, 353–364.

Kano S, Nwulia E, Niwa M, Chen Y, Sawa A, Cascella N (2011). Altered MHC class I expression in dorsolateral prefrontal cortex of nonsmoker patients with schizophrenia. *Neurosci Res* 71: 289–293.

Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, Cornblatt B, Corcoran CM, Chen H *et al* (2015). D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry* 2: 403–412.

Kecmanović M, Dobričić V, Dimitrijević R, Keckarević D, Savić-Pavićević D, Keckarević-Marković M, Ivković M, Romac S, 2010. Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population. *Int. J. Neurosci* 120 (7) 502–506.

Kecmanović M, Dobričić V, Dimitrijević R, Keckarević D, Savić-Pavićević D, Keckarević-Marković M, Ivković M, Romac S. (2010) Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population. *Int J Neurosci*. 2010;120(7):502–506.

Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH., (2020) (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 01;177(9):868-872.

Kegel ME, Bhat M, Skogh E, Samuelsson M, Lundberg K, Dahl ML *et al* (2014). Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia. *Int J Tryptophan Res*7: 15–22.

Kelleher, I., Connor, D., Clarke, M.C., Devlin, N., Harley, M., Cannon, M., 2012a. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol. Med.* 42, 1857–1863.

Kelleher, I., Keeley, H., Corcoran, P., Lynch, F., Fitzpatrick, C., Devlin, N., Molloy, C., Roddy, S., Clarke, M.C., Harley, M., Arseneault, L., Wasserman, C., Carli, V., Sarchiapone, M., Hoven, C., Wasserman, D., Cannon, M., 2012b. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br. J. Psychiatry* 201, 26–32.

Kenk M, Selvanathan T, Rao N, Suridjan I, Rusjan P, Remington G *et al* (2015). Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an *in-vivo* study with [18 F]-FEPPA. *Schizophr Bull*41: 85–93.

Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A (2011). Physiology of microglia. *Physiol Rev*91: 461–553.

Khandaker** GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*71: 1121–1128

Kirkpatrick B, Miller BJ (2013). Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull***39**: 1174–1179.

Klein HC, Doorduyn J, de Witte L, Vries EFJ. (2015) Microglia activation, herpes infection, and NMDA receptor inhibition: Common pathways to psychosis? (2015): 243-243.

Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM *et al* (2009). Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology***34**: 118–128.

Koola MM (2016). Methodological issues in cytokine measurement in schizophrenia. *Indian J Psychol Med***38**: 6–9.

Kothur K., Wienholt L., Brilot F., Dale R.C. CSF Cytokines/Chemokines as Biomarkers in Neuroinflammatory CNS Disorders: A Systematic Review. *Cytokine*. 2016;77:227–237. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.001.

Kowalski J, Blada P, Kucia K, Madej A, Herman ZS (2001). Neuroleptics normalize increased release of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha from monocytes in schizophrenia. *Schizophr Res*.**50**: 169–175.

Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M *et al* (2010). The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry***11**: 739–743.

Krause D, Wagner J, Matz J, Weidinger E, Obermeier M, Riedel M *et al* (2012b). Monocytic HLA DR antigens in schizophrenic patients. *Neurosci Res***72**: 87–93.

Krause DL, Wagner JK, Wildenauer A, Matz J, Weidinger E, Riedel M *et al* (2012a). Intracellular monocytic cytokine levels in schizophrenia show an alteration of IL-6. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci***262**: 393–401.

Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP, 2013. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *Am. J. Psychiatry***170** (2) 165–172.

Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Dołęgowska B, Budkowska M, Pędziwiatr D, Jabłoński M *et al* (2014). Novel evidence for enhanced stem cell trafficking in antipsychotic-naïve subjects during their first psychotic episode. *J Psychiatr Res***49**: 18–24.

Kahn RS. (2020) On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Apr 01;177(4):291-297.

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 15067. doi:10.1038/nrdp.2015.67

Lin C, Chen K, Yu J, Feng W, Fu W, Yang F, Zhang X, Chen D. (2021) Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry*. 2021 Nov 11;21(1):561. doi: 10.1186/s12888-021-03569-5. PMID: 34763685; PMCID: PMC8588730.

Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H (2010). Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry***71**: 520–527.

Labad J, Stojanovic-Pérez A, Montalvo I, Solé M, Cabezas Á, Ortega L *et al* (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J Psychiatr Res***60**: 163–169.

Labouesse MA, Dong E, Grayson DR, Guidotti A, Meyer U (2015). Maternal immune activation induces GAD1 and GAD2 promoter remodeling in the offspring prefrontal cortex. *Epigenetics***10**: 1143–1155.

Labouesse MA, Langhans W, Meyer U (2015). Long-term pathological consequences of prenatal infection: beyond brain disorders. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol***309**: R1–R12.

Lachance LR, McKenzie K (2014). Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res***152**: 521–527.

Laing K.J., Secombes C.J. (2004) Chemokines. *Dev. Comp. Immunol.* 2004;28:443–460. doi: 10.1016/j.dci.2003.09.006.

Laney D, Philip N, Miller BJ (2015). Recurrent urinary tract infections in acute psychosis. *Schizophr Res***164**: 275–276.

Lanté F, Meunier J, Guiramand J, De Jesus Ferreira MC, Cambonie G, Aimar R *et al* (2008). Late N-acetylcysteine treatment prevents the deficits induced in the offspring of dams exposed to an immune stress during gestation. *Hippocampus***18**: 602–609.

Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E *et al* (2016). Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol***173**: 666–680.

Laurikainen H, Vuorela A, Toivonen A, Reinert-Hartwall L, Trontti K, Lindgren M, Keinänen J, Mäntylä T, Paju J, Ilonen T, Armio RL, Walta M, Tuisku J, Helin S, Marjamäki P, Hovatta I, Therman S, Vaarala O, Linnaranta O, Kieseppä T, Salokangas RKR, Honkanen J, Hietala J, Suvisaari J. (2020) Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function. *Transl Psychiatry*. 2020 Mar 16;10(1):94. doi: 10.1038/s41398-020-0776-z. PMID: 32179746; PMCID: PMC7075957.

Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E (2010). Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci***102**: 1906–1910.

Lenczowski MJ, Bluthé RM, Roth J, Rees GS, Rushforth DA, van Dam AM *et al* (1999). Central administration of rat IL-6 induces HPA activation and fever but not sickness behavioral in rats. *Am J Physiol***276**: R652–R658.

Levin, Y., Wang, L., Schwarz, E., Koethe, D., Leweke, F.M., Bahn, S., 2010. Global proteomic profiling reveals altered proteomic signature in schizophrenia serum. *Mol. Psychiatry***15**, 1088–1100.

Levine J, Gutman J, Feraro R, Levy P, Kimhi R, Leykin I *et al* (1997). Side effect profile of azathioprine in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology***36**: 172–176.

Li W. (2021) Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophrenia Res Cognit.* 2021;23:100193.

Li, M.; Gao, Y.; Wang, D.; Hu, X.; Jiang, J.; Qing, Y.; Yang, X.; Cui, G.; Wang, P.; Zhang, J.; et al. Impaired Membrane Lipid Homeostasis in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2022**, 48, 1125–1135.

Li, Y., Zhou, K., Zhang, Z., Sun, L., Yang, J., Zhang, M., Ji, B., Tang, K., Wei, Z., He, G., Gao, L., Yang, L., Wang, P., Yang, P., Feng, G., He, L., Wan, C., 2012. Label-free quantitative proteomic analysis reveals dysfunction of complement pathway in peripheral blood of schizophrenia patients: evidence for the immune hypothesis of schizophrenia. *Mol. BioSyst.* 8, 2664–2671.

Linscott, R.J., Van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across

Liu L, Jia F, Yuan G, Chen Z, Yao J, Li H *et al* (2010). Tyrosine hydroxylase, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are overexpressed in peripheral blood mononuclear cells from schizophrenia patients as determined by semi-quantitative analysis. *Psychiatry Res* **176**: 1–7.

Liu W, Breen G, Zhang J, Li S, Gu N, Feng G, Bai S, Shen T, Yu A, Xue H, et al. (2003) Association of APOE gene with schizophrenia in Chinese: a possible risk factor in times of malnutrition. *Schizophr Res.* 2003;62(3):225–230.

Löffler S, Klimke A, Kronenwett R, Kobbe G, Haas R, Fehsel K (2010b). Clozapine mobilizes CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells and increases plasma concentration of interleukin 6 in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* **30**: 591–595.

Löffler S, Löffler-Engraber M, Fehsel K, Klimke A (2010a). Clozapine therapy raises serum concentrations of high sensitive C-reactive protein in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* **25**: 101–106.

Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY (1997). *In vivo* immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* **26**: 221–225.

Magalhães PV, Dean O, Andreazza AC, Berk M, Kapczinski F (2016). Antioxidant treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev***2**: CD008919.

Majer M, Welberg LA, Capuron L, Pagnoni G, Raison CL, Miller AH (2008). IFN- α induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain Behav Immun***22**: 870–880.

Mandal, P.K.; Gaur, S.; Roy, R.G.; Samkaria, A.; Ingole, R.; Goel, A. (2022) Schizophrenia, Bipolar and Major Depressive Disorders: Overview of Clinical Features, Neurotransmitter Alterations, Pharmacological Interventions, and Impact of Oxidative Stress in the Disease Process. *ACS Chem. Neurosci.***2022**, 13, 2784–2802.

Mäntylä T, et al. (2015) Altered activation of innate immunity associates with white matter volume and diffusion in first-episode psychosis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0125112.

Manu P, Correll CU, Wampers M, Mitchell AJ, Probst M, Vancampfort D *et al* (2014). Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry***13**: 189–192.

Marchetti I, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel UL. (2004) Tumor necrosis factor (TNF)- mediated neuroprotection against glutamate-induced neurotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF- κ B pathway. *J Biol Chem* 279; (2004):32869-81.

Marder SR, Cannon TD. (2019) Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1753-1761.

Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, Hopkins DM, Pauly JR, Nixon K (2013). Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: the importance of microglia phenotype. *Neurobiol Dis***54**: 239–251.

Martin LF, Kem WR, Freedman R (2004). Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)***174**: 54–64.

Martínez-Gras I, García-Sánchez F, Guaza C, Rodríguez-Jiménez R, Andrés-Esteban E, Palomo T *et al* (2012). Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res***200**: 1022–1025.

Martorell L, Virgos C, Valero J, Coll G, Figuera L, Joven J, Pocoví M, Labad A, Vilella E, 2001. Schizophrenic women with the APOE [straight epsilon]4 allele have a worse prognosis than those without it. *Mol. Psychiatry N. Y*6 (3) 307–10.

Massi P, Vaccani A, Parolaro D (2006). Cannabinoids, immune system and cytokine network. *Curr Pharm Des***12**: 3135–3146.

Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Aguilar SV, Spinrad A, Sarrazin S *et al* (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science***353**: aad8670.

Mahadik, S.P.; Khan, M.M.; Evans, D.R.; Parikh, V.V. Elevated plasma level of apolipoprotein D in schizophrenia and its treatment and outcome. *Schizophr. Res.* **2002**, *58*, 55–62

Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB (2008). The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect***21**: 200–210.

Malmqvist A, et al. Increased peripheral levels of TARC/CCL17 in first episode psychosis patients. *Schizophr. Res.* 2019;210:221–227.

McHugh, M. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Hickie, I. B., Thompson, A., de Haan, L., Nelson, B. (2018). The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*, 195, 543–548. doi:10.1016/j.schres.2017.09.003

Messias EL, Chen CY, Eaton WW. (2007) Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep;30(3):323-38.

McAdams C, Leonard BE (1993). Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry***17**: 971–984.

McConathy, W.J.; Alaupovic, P. (1973) Isolation and partial characterization of apolipoprotein D: A new protein moiety of the human plasma lipoprotein system. *FEBS Lett.***1973**, 37, 178–182.

McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD (2020) Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 01;77(2):201-210.

McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., BROMET, E.J., Browne, M.O., Caldas De Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., DeGirolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim, C.C., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006.

mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149.

Merlo-Pich, E., Alexander, R.C., Muglia, P., 2010. Plasma protein biomarkers for de-

Meyer U (2013). Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry***42**: 20–34.

Meyer U (2014). Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry***75**: 307–315

Miller B, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry***70**: 663–671

Miller B, Culpepper N, Rapaport M, Buckley P (2013). Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: a review of human studies. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry***42**: 92–100.

Miller B, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A (2013). Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry***73**: 993–999.

Miller B, Mellor A, Buckley P (2013). Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity c-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behavior Immun***31**: 82–89.

- Miller BJ, Bodenheimer CM, Culpepper NH, Graham KL, Buckley PF (2013). Differential white blood cell counts may predict urinary tract infection in acute non-affective psychosis. *Schizophr Res***147**: 400–401.
- Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH (2014). C-Reactive Protein in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses***7**: 223–230.
- Miller BJ, Graham KL, Bodenheimer CM, Culpepper NH, Waller JL, Buckley PF (2013). A prevalence study of urinary tract infections in acute relapse of schizophrenia. *J Clin Psychiatry***73**: 271–277.
- Miller BJ, Timonen M, Isohanni M (2014). Cytokine abnormalities, inflammation and psychosis in the northern finland 1966 birth cohort. *Eur Psychiatry***29**: S519.
- Miller** BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF (2016). An Open-Label, Pilot Trial of Adjunctive Tocilizumab in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry***77**: 275–276
- Moliner J, et al. (2017) Confirmation of five novel susceptibility loci for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and integrated network analysis of 82 SLE susceptibility loci. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26:ddx026.
- Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi Murri M, Di Forti M, Handley R, Hepgul N *et al* (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry***72**: 1677–1684
- Monji A, Kato T, Kanba S (2009). Cytokines and schizophrenia: microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci***63**: 257–265.
- Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ (2015). Meta-analysis of anti-toxoplasma gondii igm antibodies in acute psychosis. *Schizophr Bull***41**: 989–998.
- Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M (1997). Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res***71**: 11–17.

Morais Cabral, J.H.; Atkins, G.L.; Sánchez, L.M.; López-Boado, Y.S.; López-Otin, C.; Sawyer, L. (1995) Arachidonic acid binds to apolipoprotein D: Implications for the protein's function. *FEBS Lett.***1995**, 366, 53–56.

Muller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Möller HJ *et al* (2004). COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci***254**: 14–22.

Müller N, Wagner JK, Krause D, Weidinger E, Wildenauer A, Obermeier M *et al* (2012). Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res***198**: 341–346.

Muller N. (2018) Inflammation in schizophrenia: Pathogenic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* 44(5);(2018): 973-982.

Na KS, Jung HY, Kim YK. (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48; 277-286

Nabers, A., Perna, L., Lange, J., Mons, U., Schartner, J., Guldenhaupt, J., Saum, K.U., Janelidze, S., Holleczek, B., Rujescu, D., Hansson, O., Gerwert, K., Brenner, H., 2018. Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 10.

Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation***10**: 43.

Najjar** S, Pearlman DM (2015). Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res***161**: 102–112

Narendran R, Frankle WG (2016). Comment on Analyses and Conclusions of “Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [¹¹C]PBR28 PET brain imaging study”. *Am J Psychiatry***173**: 536–537.

Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE (1994) Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994;264:850–852.

Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK *et al* (2004). IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest***113**: 1271–1276.

Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, Bak N, Lublin H, Kapur S *et al* (2012). Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Biol Psychiatry***71**: 898–905.

Nielsen PR, Agerbo E, Skogstrand K, Hougaard DM, Meyer U, Mortensen PB (2015). Neonatal levels of inflammatory markers and later risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry***77**: 548–555.

Nielsen PR, Benros ME, Mortensen PB (2014). Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: a population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull***40**: 1526–1532.

Nielsen PR, Meyer U, Mortensen PB (2016). Individual and combined effects of maternal anemia and prenatal infection on risk for schizophrenia in offspring. *Scz Res***172**: 35–40.

Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC (1999). Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry***156**: 1725–1729.

Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC (2001). Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res***49**: 99–105.

Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH *et al* (2005). Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res***80**: 315–322.

Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science***308**: 1314–1318.

Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM *et al* (2013). Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull***39**: 1230–1241.

non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychol. Med.* 39, 625–634.

Notter T, et al. (2018) Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2018;23:323–334.

Nunes SO, Matsuo T, Kaminami MS, Watanabe MA, Reiche EM, Itano EN (2006). An autoimmune or an inflammatory process in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives. *Schizophr Res***84**: 180–182.

O’Connell KE, Thakore J, Dev KK (2014). Pro-inflammatory cytokine levels are raised in female schizophrenia patients treated with clozapine. *Schizophr Res***156**: 1–8.

O'Connor MF, Bower JE, Cho HJ, Creswell JD, Dimitrov S, Hamby ME *et al* (2009). To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain BehavImmun***23**: 887–897.

Ohara K, Nagai M, Ohara K (1997) Apolipoprotein E epsilon 4 and clinical phenotype in schizophrenia. *Lancet* 1997;350:1857.

Ovod, V., Ramsey, K.N., Mawuenyega, K.G., Bollinger, J.G., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Paumier, K., Holtzman, D.M., Morris, J.C., Benzinger, T., Fagan, A.M., Patterson, B.W., Bateman, R.J., 2017. Amyloid beta concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *AlzheimersDement.* 13, 841–849.

Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, Valls-Roca F, Sanchis-Domenech C, Fernandez-Gimenez A, Perez-Navarro A. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: the ESCARVAL-RISK study. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186196.

Paintlia MK, Paintlia AS, Contreras MA, Singh I, Singh AK (2008). Lipopolysaccharide-induced peroxisomal dysfunction exacerbates cerebral white matter injury: attenuation by N-acetylcysteine. *Exp Neurol***210**: 560–576.

Paré G, Çaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, Boffa MB, Koschinsky M, Wang X, Yusuf S. (2019) Lipoprotein (a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation*. 2019;139(12):1472–1482.

Parekh, A.; Smeeth, D.; Milner, Y.; Thuret, S. (2017) The role of lipid biomarkers in major depression. *Healthcare***2017**, 5, 5.

Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, Lee HY, Hwangbo Y, Yoon HJ *et al* (2012). Association between Intracellular Infectious Agents and Schizophrenia. *Clin PsychopharmacolNeurosci***10**: 117–123.

Pearce BD, Hubbard S, Rivera HN, Wilkins PP, Fisch MC, Hopkins MH *et al* (2013). *Toxoplasma gondii* exposure affects neural processing speed as measured by acoustic startle latency in schizophrenia and controls. *Scz Res***150**: 258–261.

Pearlman DM, Najjar S (2014). Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res***157**: 249–258.

Perkins** DO, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD *et al* (2015). Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophr Bull***41**: 419–428

Pershing ML, Bortz DM, Pocivavsek A, Fredericks PJ, Jorgensen CV, Vunck SA *et al* (2015). Elevated levels of kynurenic acid during gestation produce neurochemical, morphological, and cognitive deficits in adulthood: Implications for schizophrenia. *Neuropharmacology***90**: 33–41.

Pickar D, Malhotra AK, Rooney W, Breier A, Goldman D (1997) Apolipoprotein E epsilon 4 and clinical phenotype in schizophrenia. *Lancet* 1997;350:930–931.

Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Foss D, Mahley RW (1987) Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *BiochimBiophys Acta* 1987;917: 148–161.

Plavén-Sigraý P, et al. (2018) Positron emission tomography studies of the glial cell marker translocator protein in patients with psychosis: a meta-analysis using individual participant data. *Biol. Psychiatry*. 2018;84:433–442.

Pletnikov MV, Rubin SA, Schwartz GJ, Carbone KM, Moran TH (2000). Effects of neonatal rat Borna disease virus (BDV) infection on the postnatal development of the brain monoaminergic systems. *Brain Res Dev Brain Res* **119**: 179–185.

Pocivavsek A, Wu HQ, Elmer GI, Bruno JP, Schwarcz R (2012). Pre- and post-natal exposure to kynurenine causes cognitive deficits in adulthood. *Eur J Neurosci* **35**: 1605–1612.

Poirier J (1994) Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1994;17:525–530.

Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J (1996). Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* **16**: 403–409.

Potvin, D., DiLiberti, C. E., Hauck, W. W., Parr, A. F., Schuirmann, D. J., & Smith, R. A. (2008). *Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs*. *Pharmaceutical Statistics*, 7(4), 245–262. doi:10.1002/pst.294

Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., 2000. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1053–1058.

pression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS One* 5, e9166.

Proudfoot A.E.I. (2002) Chemokine Receptors: Multifaceted Therapeutic Targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:106–115. doi: 10.1038/nri722.

Qin H, Zhang L, Xu G, Pan X (2013). Lack of association between TNF rs1800629 polymorphisms and schizophrenia risk: a meta-analysis. *Psychiatry Research* **209**: 314–319..

Radwan ZH, Wang X, Waqar F, Pirim D, Niemsiri V, Hokanson JE, Hamman RF, Bunker CH, Barmada MM, Demirci FY. Comprehensive evaluation of the association

of APOE genetic variation with plasma lipoprotein traits in US whites and African blacks. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114618.

Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR *et al* (2010). Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry* **68**: 942–949.

Raiszadeh, M.M.; Ross, M.M.; Russo, P.S.; Schaepper, M.A.; Zhou, W.; Deng, J.; Ng, D.; Dickson, A.; Dickson, C.; Strom, M.; et al. (2012) Proteomic analysis of eccrine sweat: Implications for the discovery of schizophrenia biomarker proteins. *J. Proteome Res.* **2012**, 11, 2127–2139.

Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, Debnath M (2015). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev* **48**: 10–21.

Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE, 1992. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr. Bull* **18** (2) 185–207.

Ramsey, J.M., Schwarz, E., Guest, P.C., Van Beveren, N.J., Leweke, F.M., Rothermundt, M., Bogerts, B., Steiner, J., Bahn, S., 2013. Distinct molecular phenotypes in male and female schizophrenia patients. *PLoS One* **8**, e78729.

Rao W, Meng X, Li K, Zhang Y, Zhang XY. (2021) Association between clinical symptoms and apolipoprotein A1 or apolipoprotein B levels is regulated by apolipoprotein E variant rs429358 in patients with chronic schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2021 Dec 20;20(1):56. doi: 10.1186/s12991-021-00376-w. PMID: 34930329; PMCID: PMC8686343.

Rapp M, et al. (2019) CCL22 controls immunity by promoting regulatory T cell communication with dendritic cells in lymph nodes. *J. Exp. Med.* 2019;216:1170–1181.

Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Reichenberg A, McGurk SR, Haroutunian V, Harvey PD, 2010. Cortical neuritic plaques and hippocampal neurofibrillary tangles are related to dementia severity in elderly schizophrenia patients. *Schizophr. Res* **116** (1) 90–96.

Rassart, E.; Desmarais, F.; Najyb, O.; Bergeron, K.F.; Mounier, C. (2020) Apolipoprotein D. *Gene***2020**, 756, 144874.

Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA (2000). Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders. *Neurol India***48**: 231–238.

Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavailani H, Pourmotabbed T. (2006) Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2006;408(1):68–72.

Réus G, Fries G, Stertz L, Badawy M, Passos I, Barichello T *et al* (2015). The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience***300**: 141–154.

Rodrigues, J.E.; Martinho, A.; Santa, C.; Madeira, N.; Coroa, M.; Santos, V.; Martins, M.J.; Pato, C.N.; Macedo, A.; Manadas, B. (2022) Systematic Review and Meta-Analysis of Mass Spectrometry Proteomics Applied to Human Peripheral Fluids to Assess Potential Biomarkers of Schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.***2022**, 23, 4917.

Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J (2012). Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far. *Schizophr Res***140**: 204–213.

Rump L, Matthey DL, Kehoe O, Middleton J. (2017) An initial investigation into endothelial CC chemokine expression in the human rheumatoid synovium. *Cytokine.* 2017;97:133–140.

Rwegellera GG, Fernando KA, Okong'o O (1982). Bactericidal activity of neutrophils of schizophrenic patients. *Med J Zambia***16**: 21–22.

Sabherwal, S., English, J.A., Focking, M., Cagney, G., Cotter, D.R., 2016. Blood biomarker discovery in drug-free schizophrenia: the contribution of proteomics and multiplex immunoassays. *Expert Rev Proteomics* 13, 1141–1155.

Sabherwal, S., Wynne, K., Dicker, P., Rutten, B.P.F., Lewis, G., Zammit, S., Cannon, M., Cagney, G., Cotter, D.R., 2018. Blood-based protein changes in childhood are associated with increased risk for later psychotic disorder: evidence from a nested case-

Saha S, Chant D, McGrath J (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry***64**: 1123–1131.

Salamone JD, Correa M (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron***76**: 470–485.

Salamone JD, Cousins MS, Bucher S (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res***65**: 221–229.

Santos SóriaLd, Moura Gubert Cd, Ceresér KM, Gama CS, Kapczinski F (2012). Increased serum levels of C3 and C4 in patients with schizophrenia compared to eutymic patients with bipolar disorder and healthy. *Rev Bras Psiquiatr***34**: 119–120.

SathyaSaikumar KV, Stachowski EK, Wonodi I, Roberts RC, Rassoulpour A, McMahon RP *et al* (2011). Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.***37**: 1147–1156.

Scheu S, Ali S, Ruland C, Arolt V, Alferink J. (2017) The C-C chemokines CCL17 and CCL22 and their receptor CCR4 in CNS autoimmunity. *Int J. Mol. Sci.* 2017;18:2306.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature***511**: 421–427SI.

Schmitt A, Falkai P, Papiol S. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Mar;130(3):195-205

Schmitt A, Bertsch T, Tost H, Bergmann A, Henning U, Klimke A *et al* (2005). Increased serum interleukin-1beta and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. *Neuropsychiatr Dis Treat***1**: 171–177.

Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P (2011). Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci***261**: S150–S154.

Schmitt A, Falkai P, Papiol S. (2023) Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. *J Neural Transm* (Vienna). 2023 Mar;130(3):195-205

Schürhoff F, Krebs MO, Szöke A, Loze JY, Goldberger C, Quignon V, Tignol J, Rouillon F, Laplanche JL, Leboyer M. (2003) Apolipoprotein E in schizophrenia: a French association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;119(1):18–23.

Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry***50**: 521–530.

Schwarz E, Guest PC, Steiner J, Bogerts B, Bahn S. Identification of blood-based molecular signatures for prediction of response and relapse in schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry*. 2012;2:e82–e82

Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, Kegel ME, Orhan F, Abdelmoaty S *et al* (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia – significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci*.**2**: 126–133.

Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K *et al* (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature***530**: 177–183

Severance EG, Gressitt KL, Halling M, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C *et al* (2012). Complement C1q formation of immune complexes with milk caseins and wheat glutens in schizophrenia. *Neurobiol Dis***48**: 447–453.

Shayo, M., McLay, R.N., Kastin, A.J., Banks, W.A., 1997. The putative blood-brain barrier transporter for the beta-amyloid binding protein apolipoprotein J is saturated at

Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I *et al* (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature***460**: 753–757.

Shibuya M, Watanabe Y, Nunokawa A, Egawa J, Kaneko N, Igeta H *et al* (2014). Interleukin 1 beta gene and risk of schizophrenia: detailed case-control and family-based studies and an updated meta-analysis. *Hum Psychopharmacol***29**: 31–37.

SIRS Symposium. Potential role of NMDA-receptor antibodies in schizophrenia: overlap and distinction from NMDA receptor encephalitis. Symposium presentation, 4th Schizophrenia International Research Society Conference; Florence, Italy. April 8, 2014..

Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci***27**: 10695–10702.

Solbrig MV, Koob GF, Fallon JH, Reid S, Lipkin WI (1996). Prefrontal cortex dysfunction in Borna disease virus (BDV)-infected rats. *Biol Psychiatry***40**: 629–636.

Sommer** IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS (2014). Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull***40**: 181–191

Song F, Poljak A, Crawford J, Kochan NA, Wen W, Cameron B, Lux O, Brodaty H, Mather K, Smythe GA. (2012) Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e34078.

Srikanth S, Ravi V, Poornima KS, Shetty KT, Gangadhar BN, Janakiramaiah N (1994). Viral antibodies in recent onset, nonorganic psychoses: correspondence with symptomatic severity. *Biol Psychiatry***36**: 517–521.

Steiner J, Biela H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C *et al* (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res***42**: 151–157.

Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Biela H, Ullrich O, Bernstein HG *et al* (2006). Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol***112**: 305–316.

Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, Ortega L, Monseny R, Vilella E *et al* (2014). Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychneuroendocrinology***41**: 23–32.

Strauss GP, Hong LE, Gold JM, Buchanan RW, McMahon RP, Keller WR, Fischer BA, Catalano LT, Culbreth AJ, Carpenter WT, 2012. Factor structure of the brief negative symptom scale. *Schizophr. Res* **142** (1) 96–98.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD, 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci* **90** (5) 1977–1981.

Stuart M.J., Baune B.T. (2014) Chemokines and Chemokine Receptors in Mood Disorders, Schizophrenia, and Cognitive Impairment: A Systematic Review of Biomarker Studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014;**42**:93–115. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.001.

Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R *et al* (2010). Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol***13**: 943–950.

Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, 2013. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res* **150** (1) 3–10.

Thomas, E.A.; Danielson, P.E.; Austin Nelson, P.; Pribyl, T.M.; Hilbush, B.S.; Hasel, K.W.; Gregor Sutcliffe, J. (2001) Clozapine increases apolipoprotein D expression in rodent brain: Towards a mechanism for neuroleptic pharmacotherapy. *J. Neurochem.***2001**, 76, 789–796.

Thomas, E.A.; Dean, B.; Pavey, G.; Sutcliffe, J.G. (2001) Increased CNS levels of apolipoprotein D in schizophrenic and bipolar subjects: Implications for the pathophysiology of psychiatric disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA***2001**, 98, 4066–4071.

Thomas, E.A.; Dean, B.; Scarr, E.; Copolov, D.; Sutcliffe, J.G. (2003) Differences in neuroanatomical sites of apoD elevation discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry***2003**, 8, 167–175.

Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH (2007). Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull***33**: 729–736.

Town T, Fallin D, Crawford F, Walsh S, Solomon R, Mullan M (1997) Lack of association between the apolipoprotein E epsilon4 allele (APOE epsilon4) and chronic schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74:451–452.

Tuisku J, et al. (2019) Effects of age, BMI and sex on the glial cell marker TSPO — a multicentre [11C]PBR28 HRRT PET study. *Eur. J. Nucl. Med Mol. Imaging*. 2019;46:2329–2338.

Uptegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM (2014). Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res***155**: 101–108.

Ushio A, et al. (2018) CCL22-producing resident macrophages enhance T cell response in Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:1–15.

Vallee BL, Falchuk KH (1993). The biochemical basis of zinc pathophysiology. *Physiol Rev***73**: 79–118.

van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E *et al* (2008). Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R-[¹¹C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry***64**: 820–822.

Vichaya EG, Hunt SC, Danzer R (2014). Lipopolysaccharide reduces incentive motivation while boosting preference for high reward in mice. *Neuropsychopharmacology***39**: 2884–2890.

Volk** DW, Chitrapu A, Edelson JR, Roman KM, Moroco AE, Lewis DA (2015). Molecular mechanisms and timing of cortical immune activation in schizophrenia. *Am J Psychiatry***172**: 1112–1121

Volpe GE, Ward H, Mwamburi M, Dinh D, Bhalchandra S, Wanke C *et al* (2014). Associations of cocaine use and HIV infection with the intestinal microbiota, microbial translocation, and inflammation. *J Stud Alcohol Drugs***75**: 347–357.

Wang AK, Miller BJ (2016). Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *In preparation*.

Weber-Stadlbauer U, Richetto J, Labouesse MA, Bohacek J, Mansuy IM, Meyer U (2016). Transgenerational transmission and modification of pathological traits induced by prenatal immune activation. *Molecular Psychiatry* advanced online publication.

Webster JP, McConkey GA (2010). *Toxoplasma gondii*-altered host behavior: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol***57**: 95–104.

Welham, J., Scott, J., Williams, G., Najman, J., Bor, W., O'Callaghan, M., McGrath, J., 2009. Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for

Witting PA (1979). Learning capacity and memory of normal and *Toxoplasma*-infected laboratory rats and mice. *Z Parasitenkd***61**: 29–51.

Wonodi I, McMahon RP, Krishna N, Mitchell BD, Liu J, Glassman M *et al* (2014). Influence of kynurenine 3-monooxygenase (KMO) gene polymorphism on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res***160**: 80–87.

Wonodi I, Stine OC, Sathyaikumar KV, Roberts RC, Mitchell BD, Hong LE *et al* (2011). Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry***68**: 665–674.

Wu X, Huang Z, Wu R, Zhong Z, Wei Q, Wang H, Diao F, Wang J, Zheng L, Zhao J, et al. (2013) The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2013;150(1):157–162.

Xu M, He L (2010). Convergent evidence shows a positive association of interleukin-1 gene complex locus with susceptibility to schizophrenia in the caucasian population. *Schizophr Res***120**: 131–142.

Xu M-Q, St Clair D, He L, 2006. Meta-analysis of association between ApoEε4 allele and schizophrenia. *Schizophr. Res***84** (2) 228–235.

Yang L, Li FF, Han YC, Jia B, Ding Y (2015). Cannabinoid receptor CB2 is involved in tetrahydrocannabinol-induced anti-inflammation against lipopolysaccharide in MG-63 cells. *Mediators Inflamm***2015**: 362126.

Yao JK, Keshavan MS (2011). Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal***15**: 2011–2035.

Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H *et al* (1994). Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res***643**: 40–49.

Zalcman S, Savina I, Wise RA (1999). Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Res***847**: 276–283.

Zeni-Graiff M, Rizzo LB, Mansur RB, Maurya PK, Sethi S, Cunha GR *et al* (2016). Peripheral immuno-inflammatory abnormalities in ultra-high risk of developing psychosis. *Schizophr Res***176**: 191–195..

Zhang Y, Fear DJ, Willis-Owen SAG, Cookson WO, Moffatt MF. (2016) Global gene regulation during activation of immunoglobulin class switching in human B cells. *Sci. Rep.* 2016;6:37988.

Καραμπάς Γ. Α., (2023) Μέτρηση Βιολογικών δεικτών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πριν και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη Διδακτορική Διατριβή Ιωάννινα