

## Czynniki immunologiczne w patogenezie schizofrenii

*Immunological factors in pathogenesis of schizophrenia*

JANUSZ RYBAKOWSKI

*Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy*

**STRESZCZENIE.** *Przebyta reakcja o charakterze autoimmunologicznym na zakażenie wirusowe we wczesnym okresie rozwoju mózgu może u niektórych chorych na schizofrenię stanowić czynnik patogenetyczny w powstaniu tej choroby. Znajduje to odzwierciedlenie w odchyleniach mikrostrukturalnych mózgu oraz zmianach w zakresie układu odpornościowego stwierdzanych u części chorych na schizofrenię.*

**SUMMARY.** *An autoimmunological reaction to viral infection in an early stage of the brain development may be considered as a pathogenic factor contributing in some schizophrenic patients to the onset of this disease. This is reflected in microstructural abnormalities in the brain, as well as in changes in the immunological system found in some schizophrenic patients.*

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / immunologia / patogeneza

**Key words:** schizophrenia / immunology / pathogenesis

---

Ostatnie koncepcje patogenetyczne schizofrenii wskazują na możliwość niepełnego lub zaburzonego rozwoju niektórych struktur ośrodkowego układu nerwowego w tej chorobie. U podstaw takich koncepcji leżą m. in. wyniki badań przeprowadzonych przy pomocy nowoczesnych technik obrazowania strukturalnego i czynnościowego mózgu, wskazujące na zmiany w obrębie płatów czołowych, struktur skroniowo-limbicznych oraz jąder podstawy u chorych na schizofrenię (Gur i Pearlson, 1993). Stwierdzenie odchyień mikrostrukturalnych jeszcze przed rozpoczęciem leczenia neuroleptycznego może sugerować ich "rozwojowy" charakter. Dysponujemy obecnie szeregiem przesłanek wskazujących, że zaburzenia takie u części chorych na schizofrenię mogą stanowić następstwo reakcji o charakterze immunologicznym (autoimmunologicznym) związanej prawdopodobnie z przebytą infekcją wirusową. Koncepcje postulujące udział czynnika infekcyjnego oraz zaburzonej odporności w patogenezie schizofrenii mają wieloletnią hi-

storię. Obserwacje dotyczące roli infekcji (zwłaszcza wirusowej) oraz zmienionej odczynowości komórkowej i humoralnej czyniono już wiele dziesiątków lat temu. Na uwagę zasługują np. przypadki zespołów schizofrenicznych opisane przez wybitnego amerykańskiego psychiatrę Karla Menningera w następstwie pandemii grypy w roku 1918 (Menninger, 1928). Sugestie związku schizofrenii z reakcją autoimmunologiczną wysuwane były już od wielu lat przez badaczy radzieckich, których prace nie zyskały jednak należytego zainteresowania na świecie (Siemienow i wsp., 1973).

Najbardziej aktualna wersja hipotezy immunologiczno-wirusowej schizofrenii sugeruje przebycie u części chorych reakcji o charakterze autoimmunologicznym dotyczącej komórek nerwowych ośrodkowego układu nerwowego w istotnych okresach rozwoju mózgu: prenatalnym lub perinatalnym. Jej wynikiem są zmiany strukturalne OUN o charakterze dyskretnych zaburzeń rozwojowych powodujące zwykle wystąpienie objawów

chorobowych schizofrenii w okresie adolescencyjnym i późniejszym. Głównym czynnikiem prowokującym odczyn autoimmunologiczny jest prawdopodobnie infekcja wirusowa. Czynniki genetyczne związane z predyspozycją do schizofrenii mogą natomiast usposabiać do reakcji o charakterze autoimmunologicznym. Inne czynniki związane z uszkodzeniem OUN (np. uraz okołoporodowy) mogą również nasilać taką reakcję w odniesieniu do komórek mózgu poprzez np. osłabienie bariery krew - mózg. Znaczenie czynników genetycznych w etiologii schizofrenii jest obecnie dobrze udokumentowane badaniami rodzin, badaniami bliźniąt oraz badaniami adopcyjnymi. Z badań tych wynika, że u bliźniąt jednojajowych zgodność zachorowania na schizofrenię wynosi około 50%, co wskazuje na istotną rolę czynników pozagenetycznych. Podobną zgodność zachorowania stwierdza się w większości chorób, w których przyjmuje się patogenezę autoimmunologiczną. Wśród takich chorób występuje często zjawisko istotnego zwiększenia lub zmniejszenia prawdopodobieństwa wzajemnego wystąpienia innej choroby autoimmunizacyjnej, prawdopodobnie związane z układem tkankowym HLA (Knight i wsp., 1992). Interesującym przykładem jest np. istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia u osób chorujących na schizofrenię reumatoidalnego zapalenia stawów. Fenomen ten zgodnie uznają wszyscy autorzy badający to zagadnienie w sposób systematyczny, jak również potwierdzają codzienne obserwacje kliniczne (Osterberg, 1978).

Możliwość związku między rozwojem schizofrenii a przebytą infekcją wirusową wynika z szeregu przesłanek. Jedną z nich są wyniki badań nad zachorowaniem na schizofrenię u osób, których matki przeżyły infekcję wirusową w okresie ciąży. Najwięcej danych wskazuje tu na znaczenie zakażenia wirusem grypy. Mednick i wsp. (1988) badając następstwa pandemii grypy azjatyckiej z roku 1957 w Finlandii, wykazali zwiększoną zachorowalność na schizofrenię wśród osób, których

matki miały możliwość ekspozycji na zakażenie wirusem grypy w drugim trymestrze ciąży, stanowiącym krytyczny okres dla rozwoju mózgu. Podobne wyniki uzyskano w badaniach populacji japońskiej i angielskiej (Kunugi i wsp. 1992, O'Callaghan i wsp. 1991). Nie wszyscy badacze jednak zależność taką potwierdzili, natomiast niektórzy z nich wysuwają przypuszczenie, że zjawisko to dotyczy głównie kobiet chorych na schizofrenię (Takei i wsp., 1994).

Drugi argument pośrednio przemawiający za możliwością roli infekcji wirusowej w okresie perinatalnym, to wyniki badań wskazujących na częstsze urodzenia osób chorych na schizofrenię w miesiącach zimowych i wczesno-wiosennych, kiedy istnieje zwiększona możliwość ekspozycji na zakażenia wirusowe (Bradbury i Miller, 1985).

Badania obecności przeciwciał przeciwwirusowych w schizofrenii wskazują na możliwość patogenetycznej roli zakażenia wirusami grupy herpes. Niektórzy autorzy stwierdzili podwyższenie poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciał przeciwko wirusom herpes (King i wsp., 1985), cytomegalowirusom (CMV) (Torrey i wsp., 1983) i ogólnie immunoglobulin (Kirch i wsp., 1985). Ostatnio Pandurangi i wsp. (1994), po wyodrębnieniu chorych na schizofrenię wykazujących wysokie miana przeciwciał przeciw wirusom grupy herpes, stwierdzili u nich większą częstość i nasilenie strukturalnych zmian mózgowych takich, jak: zaniki mózgu oraz mniejszą objętość niektórych struktur korowych, głównie w obrębie płata czołowego, w porównaniu z referencyjną grupą chorych. W badaniach *post mortem*, autorzy niemieccy wykazali u 4 z 6 chorych na schizofrenię obecność antygeny CMV w tkance mózgowej płata czołowego (Hampel i wsp., 1994). Natomiast jedyna praca kliniczna, w której badano możliwość wpływu leków przeciwwirusowych działających na wirusy grupy opryszczki (acyklowir) na objawy schizofrenii, przyniosła wyniki negatywne (DeLisi i wsp., 1987).

Obok zakażenia wirusowego, procesy prowadzące do zmian mikrostrukturalnych mózgu u chorych na schizofrenię mogą być uwarunkowane działaniem innych czynników. Susser i Lin (1992) w badaniach przeprowadzonych w Holandii wykazali zwiększoną zachorowalność na schizofrenię wśród kobiet, których matki w pierwszym trymestrze ciąży cierpiały na znaczne niedożywienie (chodzi o okres wojny 1944-45). U chorych na schizofrenię stwierdzono również w wywiadzie większą częstość powikłań głównie w postaci uszkodzenia okołoporodowego (Murray i wsp., 1985). Chorzy, którzy przebyli takie powikłania, mieli wyższe miana przeciwciał, w tym również przeciwko tkance nerwowej (Ganguli i wsp., 1993). Prawdopodobnie czynniki uszkadzające osłabiają również sprawność bariery krew-mózg, co jest przyczyną większej penetracji przeciwciał do OUN.

W licznych badaniach zarówno klinicznych jak i eksperymentalnych dotyczących chorych na schizofrenię stwierdza się cechy *zmienionej reaktywności immunologicznej*. Są np. dane wskazujące na osłabienie u chorych na schizofrenię produkcji prostaglandyn PGE1, substancji pełniących rolę w procesach zapalnych. Stwierdzono m. in. osłabienie tworzenia cyklicznego AMP pod wpływem prostaglandyn w trombocytach osób chorych (Kafka i wsp., 1979) oraz obniżenie poziomu prekursorów prostaglandyn w surowicy (Horrobin i wsp., 1989).

W Klinice Psychiatrii w Bydgoszczy wykonano u wielu chorych tzw. *test niacynowy*, polegający na podaniu 200 mg kwasu nikotynowego i obserwacji klinicznej oraz pomiarach temperatury skóry przez najbliższe 3 godziny. W ciągu tego okresu (zwykle w ciągu pierwszej godziny) występuje wazodylatacja naczyń skórnych (najbardziej widoczna na twarzy) związana z produkcją prostaglandyn PGE1. Wśród badanej grupy 33 chorych na schizofrenię u 8 chorych (24%) reakcja taka nie wystąpiła; rumień twarzowy pojawił się natomiast u wszystkich badanych osób z chorobami afektywnymi (Rybakowski i Weterle,

1991). W innej grupie chorych na schizofrenię z dominującymi objawami ubytkowymi (30 osób), reakcja taka nie wystąpiła aż u 50% badanych.

Podjęmowano również *próby terapeutycznego zastosowania prostaglandyny E1 oraz jej prekursorów* jako leczenia wspomagającego u chorych na schizofrenię, przy czym najlepsze wyniki obserwowano u chorych wykazujących przewagę objawów ubytkowych (Kaiya, 1984). Ostatnie wyniki badań biochemicznych zdają się bowiem wskazywać, że obniżony poziom niektórych prekursorów prostaglandyn: kwasu arachidowego oraz kwasu dokozaheksenowego występuje głównie u chorych z tzw. "kraepelinowską" (ubytkową) postacią schizofrenii (Glenn i wsp., 1994).

Jedną z koncepcji etiologicznych schizofrenii sugeruje *związek metaboliczny tego schorzenia z chorobą trzewną (celiaką)* postulując jako jeden z czynników patogenetycznych istnienie nadwrażliwości na gluten. Hipotezę tę sformułował amerykański badacz Dohan (1966) na podstawie analizy zależności między zachorowaniami na schizofrenię w okresie II wojny światowej a spożyciem produktów zbożowych. W późniejszym okresie sugerował, że w patogenezie schizofrenii mogą odgrywać rolę metabolity glutenu o charakterze substancji opioidowych (Dohan, 1988). Wyniki niektórych badań wskazują na poprawę objawową schizofrenii w trakcie stosowania diety bezglutenowej (Singh i Kay, 1976). W jednej z prac stwierdzono również nadwrażliwość limfocytów chorych na schizofrenię na frakcje glutenu (Ashkenazi i wsp., 1979). W badaniu własnym przeprowadzonym u 30 dorosłych chorych na schizofrenię hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy nie udało się nam wykazać u żadnego z nich obecności przeciwciał endomizjalnych typu IgA-EmA, uważanych obecnie za specyficzne dla choroby trzewnej (Rybakowski i wsp., 1990).

Dawne badania *odczynowości alergicznej* w schizofrenii zdawały się wskazywać na jej osłabienie, co miało znajdować odbicie w

mniej wrażliwości chorych na miejscowe podanie histaminy. Badania późniejsze sugerują natomiast większą skłonność do odczynów alergicznych typu atopowego u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami kontrolnymi. U chorych takich stwierdzono np. podwyższony poziom immunoglobulin IgE, charakterystyczny dla odczynów atopowych (Sugerman i wsp., 1982). W badaniu własnym wykazaliśmy u 27% chorych na schizofrenię istnienie nadwrażliwości na alergiczne testy skórne (istotnie więcej niż w grupie kontrolnej - 10%). Wśród chorych na schizofrenię zjawisko to wystąpiło wyłącznie u mężczyzn, głównie u chorych z przewagą objawów ubytkowych (Rybakowski i wsp., 1992).

Badania *wykładników aktywacji immunologicznej*, które mogą bezpośrednio wskazywać na przebytą reakcję autoimmunologiczną, obejmują oznaczanie parametrów odporności humoralnej (przeciwciała przeciw-mózgowe) i komórkowej (limfocyty, cytokiny).

Autorzy japońscy (Shima i wsp., 1991) stwierdzili występowanie *przeciwciał przeciw komórkom nerwowym* u 1/3 badanych chorych na schizofrenię, podczas gdy zjawiska tego nie obserwowali u pacjentów z chorobami afektywnymi i u osób zdrowych. W dwóch pracach natomiast wykazano u chorych na schizofrenię przeciwciała przeciwko określonym strukturalnym komórkom mózgowym. Heath i wsp. (1989) stwierdzili przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko przegrodzie mózgu, natomiast Ganguli i wsp. (1993) - przeciwko antygenowi hipokampa.

Niektórzy autorzy obserwowali również u chorych na schizofrenię zwiększony poziom tzw. przeciwciał niespecyficznych, skierowanych przeciwko składnikom komórkowym, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe i przeciwkardiolipinowe (Chengappa i wsp., 1991, Ganguli i wsp., 1993).

Spśród opisywanych u chorych na schizofrenię różnorodnych *ilościowych odchyłek układu limfocytarnego*, na uwagę zasługuje przede wszystkim stwierdzenie zwiększonej

liczby limfocytów B, odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał (DeLisi i wsp., 1982). Bardziej szczegółowe badania pozwalają na identyfikację subpopulacji tych limfocytów związanej prawdopodobnie z procesem autoimmunologicznym (reagujących z przeciwciałami monoklonalnymi CD5). McAllister i wsp. (1989) wykazali zwiększoną ich liczbę u chorych na schizofrenię.

Ostatnie lata badań immunologicznych w schizofrenii zostały w znacznym stopniu zdominowane przez oznaczanie *aktywności cytokin*, takich jak interleukiny i interferony. Najbardziej interesujące dane dotyczące wykładników przebitego procesu autoimmunologicznego w schizofrenii zgromadzono w odniesieniu do *interleukiny-2 (IL-2)*. Cytokina ta, zwana także czynnikiem wzrostu limfocytów T, pełni kluczową rolę w zapoczątkowaniu i utrzymaniu odpowiedzi immunologicznej, a jej aktywność wykazuje związek z przebiegiem różnych chorób autoimmunizacyjnych. W ośrodkowym układzie nerwowym IL-2 wykazuje właściwości pobudzające przekąźnictwo dopaminergiczne. U chorych na schizofrenię stwierdzono zmniejszenie produkcji IL-2 przez limfocyty (Ganguli i wsp., 1989, Villemain i wsp., 1989), a jednocześnie zwiększenie we krwi rozpuszczalnego receptora dla tej cytokiny (sIL-2R) (Rapaport i wsp., 1989, 1994). Zmiany takie były istotnie bardziej nasilone u osób ze zwiększonymi poziomami przeciwciał przeciw tkance mózgowej, natomiast nie wykazywały związku z przyjmowaniem leków neuroleptycznych (Ganguli i wsp., 1993). Wg obecnych koncepcji, zmniejszenie produkcji IL-2 przez limfocyty wynika prawdopodobnie z "wyczerpania" aktywności podgrupy produkujących ją limfocytów T. "Wyczerpanie" takie poprzedzone było okresem wzmożonej aktywności tych komórek związanej z procesem autoimmunologicznym. Ostatnie badania wykazują podwyższone stężenia IL-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na schizofrenię (Licinio i wsp., 1993). Może to sugerować znaczenie patogenetyczne tej cytokiny

zarówno w odniesieniu do procesu autoimmunologicznego oraz jako jednego z czynników warunkujących wzmożone przekazywanie dopaminergiczne u tych chorych.

*Interleukina-6* (IL-6) jest cytokiną odpowiedzialną m. in. za różnicowanie limfocytów B produkujących przeciwciała. Zwiększony poziom IL-6 występuje w różnych chorobach OUN, w patogenezie których stwierdza się udział procesów immunologicznych (np. w stwardnieniu rozsianym). Cytokina ta jest wytwarzana również przez komórki glejowe w następstwie infekcji wirusowej OUN (Frei i wsp., 1989). Dotychczasowe badania poziomu IL-6 w schizofrenii nie przyniosły jednoznacznych wyników. U chorych na schizofrenię nie stwierdzano na ogół wzrostu poziomu tej cytokiny w okresie ostrych objawów psychiatrycznych (Ganguli i wsp., 1993, Katila i wsp., 1994), natomiast wzrost taki wykazano w okresie remisji (Shintani i wsp., 1991, Ganguli i wsp., 1993). Tłumaczy się to m. in. hamującym działaniem kortyzolu wytwarzanego w nadmiarze w okresie psychozy, na produkcję IL-6.

*Interferony* (IFN) są cytokinami o właściwościach przeciwwirusowych, cytostatycznych i immunomodulacyjnych. Badania wykonane u chorych na schizofrenię ujawniły dwa zjawiska: podwyższony poziom IFN w surowicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym u części chorych (Libikova i wsp., 1979, Preble i Torrey, 1985), z drugiej zaś strony osłabienie produkcji interferonu, zwłaszcza IFN-alfa przez leukocyty chorych na schizofrenię, w odpowiedzi na stymulację za pomocą różnych czynników (Moises i wsp., 1985, Katila i wsp., 1989, Inglot i wsp., 1994). Osłabienie wrażliwości leukocytów na czynniki indukujące produkcję IFN może być wynikiem ich "adaptacji" do długotrwałej uprzedniej stymulacji przez substancje znajdujące się w ustroju (pochodzące m. in. z zakażenia wirusowego). W ostatniej pracy wykonanej przez autorów polskich stwierdzono, że grupa chorych na schizofrenię, wy-

kazująca osłabioną reaktywność leukocytów i zmniejszoną produkcję IFN, pod względem klinicznym prezentowała przewagę objawów ubytkowych (Inglot i wsp., 1994).

Na uwagę zasługują również próby leczniczego stosowania interferonu-alfa u chorych na schizofrenię. Prekursorem takiego sposobu postępowania był fiński badacz Cantell i wsp. (1980). W pracy polskiej wykonanej w ośrodku wrocławskim, Leszek i wsp. (1991) stwierdzili korzystne działanie IFN-alfa u części chorych na schizofrenię, zwłaszcza z wyraźnymi objawami ubytkowymi, w tym również u osób opornych na dotychczasowe leczenie neuroleptyczne. Ostatnio Katila i wsp. (1993) wykazali poprawę, głównie w zakresie objawów deficytowych, u 3 z 9 chorych na schizofrenię, którym do kuracji neuroleptycznej dołączono IFN-alfa. Ze względu na znaczny koszt terapii interferonem i nieduży w sensie globalnym uzyskany stopień poprawy klinicznej, wyniki tych badań mają głównie znaczenie heurystyczne.

Jak wynika z przytoczonego tu przeglądu, u części chorych na schizofrenię procesy immunologiczne mogą mieć znaczenie w patogenezie choroby. Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że stwierdzane odchylenia w układzie odpornościowym u chorych na schizofrenię stanowią następstwo procesu autoimmunologicznego, który zaistniał we wczesnym okresie rozwoju mózgu i mógł przyczynić się do zaburzeń rozwojowych w postaci zmian mikrostrukturalnych OUN. Na uwagę zasługują bowiem stwierdzane zależności pomiędzy nasileniem wykładników zmian w obrębie układu odpornościowego a niektórymi zmianami mikrostrukturalnymi OUN. Inna hipotetyczna zależność wyłania się z faktu wykazania większych odchyżeń w zakresie wykładników procesów immunologicznych u chorych z klinicznymi objawami ubytkowymi choroby, uważanymi za przejaw podstawowego procesu schizofrenicznego. Jak dotychczas wyniki badań nad rolą czynników immunologicznych w patogenezie schizofrenii nie mają bezpośredniego odniesienia terapeutycznego.

tycznego, nie można jednak wykluczyć, że ten kierunek badawczy może w przyszłości dostarczyć również wskazówek dla postępowania leczniczego u wybranych chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- Ashkenazi A., Krasilovsky D., Levin S., Idar D., Kalian M., Or A., Ginat G., Halperin B.: Immunologic reaction of psychotic patients to fractions of gluten. *Am. J. Psychiatry* 1979, 136, 1306-1309.
- Bradbury T.N., Miller G.A.: Season of birth in schizophrenia: A review of evidence, methodology and etiology. *Psychol. Bull.* 1985, 98, 569-594.
- Cantell K., Pulkkinen E., Elosuo R., Suominen J.: Effect of interferon on severe psychiatric diseases. *Ann. Clin. Res.* 1980, 12, 131-132.
- Chengappa K.N.R., Carpenter A.B., Keshavan M.S.: Elongated IgG and IgM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 731-735
- DeLisi L.E., Goodman S., Neckers L.M., Wyatt R.J.: Lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1982, 17, 1003-1007.
- DeLisi L.E., Goldin L.R., Nurnberger J.I., Simmons-Alling S., Hamovit J., Dingman C.W.: Failure to alleviate symptoms of schizophrenia with the novel use of an antiviral agent, acyclovir (Zovirax). *Biol. Psychiatry* 1987, 22, 216-220.
- Dohan F.C.: Cereals and schizophrenia, data and hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1966, 42, 125-132.
- Dohan F.C.: Genetic hypothesis of idiopathic schizophrenia: its endorphin connection. *Schizophr. Bull.* 1988, 14, 489-494.
- Frei K., Malipiero U.V., Leist T.P., Zinkernagel R.M., Schwab M.E., Fontana A.: On the cellular source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur. J. Immunol.* 1989, 19, 689-694.
- Ganguli R., Rabin B., Belle S.: Decreased interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1989, 26, 427-430.
- Ganguli R., Rabin B.S.: Increased serum interleukin-2 receptor concentration in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 291-292.
- Ganguli R., Brar J.S., Chengappa K.N.R., Yang Z.W., Nimgaonkar V.L., Rabin B.S.: Autoimmunity in schizophrenia: a review of recent findings. *Ann. Med.* 1993, 25, 489-496.
- Glen A.I.M., Glen E.M.T., Horrobin D.F., Vaddadi K.S., Spellman M., Morse-Fisher N., Ellis K., Skinner F.S.: A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr. Res.* 1994, 12, 53-61.
- Gur R.E., Pearlson G.D.: Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr. Bull.* 1993, 19, 337-353.
- Hampel H., Körschenhausen D., Becker I., Hegarty A., Müller N., Ackenheil M.: Evidence of cytomegalovirus in postmortem frontal lobe brain tissue of schizophrenic patients by two-dimensional gel-electrophoresis. *Neuropsychopharmacology* 1994, 10, 3S/Part 2, 231S.
- Heath R., McCarnon K., O-Neil C.: Antiseptal brain antibody of IgG in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1989, 25, 725-733.
- Horrobin D.F., Manku M.S., Morse-Fisher N.: Essential fatty acids in plasma phospholipids in schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 1989, 25, 562.
- Inglot A.D., Leszek J., Piasecki E., Szypuła A.: Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders. *Biol. Psychiatry* 1994, 35, 464-473.
- Kafka M.S., Van Kammen D.P., Bunney W.E.: Reduced cyclic AMP production in the blood platelets from schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1979, 136, 685-687.
- Kaiya H.: Prostaglandin E1 treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1984, 19, 457-463.
- Katila H., Cantell K., Hirvonen S., Rimón R.: Production of interferon-alfa and -gamma by leukocytes from patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1989, 2, 361-365.
- Katila H., Cantell C., Appelberg B., Wahlbeck K., Naukkarinen H., Rimón R.: Interferon-alfa as adjuvant treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiol.* 1993, 28, 192-196.
- Katila H., Hurme M., Wahlbeck K., Appelberg B., Rimón R.: Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients. *Neuropsychobiol.* 1994, 30, 20-23.
- King D.J., Cooper S.J., Earle J.A.P., Martin S.J., McFerran N.V., Wisdom G.B.: Serum and CSF antibody titers to seven common viruses in schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry* 1985, 147, 145-149.
- Kirch D.G., Kaufmann C.A., Papadopulos N.M., Martin B., Weinberger D.R.: Abnormal cerebrospinal fluid protein indices in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1985, 20, 1039-1046.
- Knight J., Knight A., Ungvari G.: Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia? *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 533-540.
- Kunugi H., Nanko S., Takei N.: Influenza and schizophrenia in Japan. *Br. J. Psychiatry* 1992, 161, 274-275.
- Leszek J., Inglot A.D., Cantell C., Wasik A.: Natural human leukocyte interferon in the treatment of schizophrenia. *Eur. J. Psychiatry* 1991, 5, 55-63.
- Libikova H., Breier S., Kocisova M., Pogady J., Stunzner D., Ujhazyova D.: Assay of interferon and viral antibodies in the cerebrospinal fluid in clinical neurology and psychiatry. *Acta Biol. Med. Ger.* 1979, 38, 879-893.
- Licinio J., Seibyl J.P., Altemus M., Charney D.S., Krystal J.H.: Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993, 150, 1408-1410.
- McAllister C.G., Rapaport M.H., Pickar D., Podruchny T.A., Christison G., Alphas L.D., Paul S.M.: Increased number of CD5+ B lymphocytes in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 890-894.

32. Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonnett D.: Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 189-192.
33. Menninger K.A.: The schizophrenic syndromes as a product of acute infectious disease. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1928, 20, 464-481.
34. Moises H.W., Schwindler L., Leroux M., Kirchner H.: Decreased production of interferon alpha and interferon gamma in leukocyte cultures of schizophrenic patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1985, 72, 45-50.
35. Murray R.M., Lewis S.W., Reveley A.M.: Towards an etiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1985, 1, 1023-1026.
36. O-Callaghan E., Sham P., Takei N., Glover G., Murray R.M.: Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemics. *Lancet* 1991, 337, 1248-1250.
37. Osterberg E.: Schizophrenia and rheumatic disease. *Acta Psychiat. Scand.* 1978, 58, 339-359.
38. Pandurangi A.K., Pelonero A.L., Nadel L., Calabrese V.P.: Brain structure changes in schizophrenics with high serum titers of antibodies to herpes virus. *Schizophr. Res.* 1994, 11, 245-250.
39. Preble O.T., Torrey E.F.: Serum interferon in patients with psychosis. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142, 1184-1186.
40. Rapaport M.H., McAllister C.G., Pickar D., Nelson D.L., Paul S.M.: Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 10, 246-251.
41. Rapaport M.H., McAllister C.G., Kim Y.S., Han J.H., Pickar D., Nelson D.L., Kirch D.G., Paul S.M.: Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1994, 35, 767-771.
42. Rybakowski J.K., Chorzelski T.P., Sulej J.: Lack of IgA class endomysial antibodies, the specific marker of gluten enteropathy in sera of schizophrenic patients. *Med. Sci. Res.* 1990, 18, 311.
43. Rybakowski J., Weterle R.: Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 834-836.
44. Rybakowski J., Romański B., Dąbkowska M., Grabowski P., Krymer A.: Allergic skin reactions in schizophrenia and affective disorders. *Biol. Psychiatry* 1992, 31, 1181-1182.
45. Shima S., Yano K., Sugiura M., Takunaga Y.: Anticerebral antibodies in functional psychoses. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 322-328.
46. Shintani F., Kanba S., Maruo N., Nakaki T., Nibuya M., Suzuki E., Kinoshita N., Yagi G.: Serum interleukin-6 in schizophrenic patients. *Life Sci.* 1991, 49, 661-664.
47. Siemienow S.F., Nazarow K.N., Czuprikow A.P.: Autoimmunnyje processy pri wrozdziennykh encefalopatiach, epilepsii i szizofrenii. *Medicina, Moskwa* 1973.
48. Singh M.M., Kay S.R.: Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science* 1976, 191, 401-402.
49. Sugerman A.A., Southern D.L., Curran J.: A study of antibody levels in alcoholic, depressive and schizophrenic patients. *Ann. Allergy* 1982, 48, 166-171.
50. Susser E.S., Lin S.P.: Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 983-988.
51. Takei N., Sham P., O-Callaghan E., Glover G.R., Murray R.M.: Prenatal exposure to influenza and the development of schizophrenia: is the effect confined to females? *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 117-119.
52. Torrey E., Yolken R., Albrecht P.: Cytomegalovirus as a possible etiologic agent in schizophrenia. *Adv. Biol. Psychiatry* 1983, 12, 150-160.
53. Vaddadi K.S., Gilleard C.J., Mindhans R.H.S., Butler R.: A controlled trial of prostaglandin E1 precursor in chronic neuroleptic resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1986, 88, 382-387.
54. Villemain F., Chatenaud L., Golinowski A., Homodelarhe F., Ginestet D., Loo H., Zarifian E., Bach J.F.: Aberrant T-cell mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 609-616.

*Adres: Prof. Janusz Rybakowski, Katedra i Klinika Psychiatrii AM, ul. Kurpińskiego 19,  
85-096 Bydgoszcz*