

Zmiany immunologiczne w schizofrenii*

Immunological changes in schizophrenia

ANNA SŁUŻEWSKA¹, JANUSZ RYBAKOWSKI¹, MAGDALENA SOBIESKA²

- Z: 1. I Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
2. Pracowni Immunologii Komórkowej Zakładu Immunologii Klinicznej i Alergologii Instytutu Chorób Wewnętrznych w Poznaniu

STRESZCZENIE. U 35 chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia objawów, przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, i u 20 osób z grupy kontrolnej, wykonano oznaczenia stężenia w surowicy 5 białek ostrej fazy: białka C reaktywnego (CRP), α -1-kwaśnej glikoproteiny (AGP), α -1-antychymotrypsyny (ACT), celulooplazminy (Cp) i haptoglobiny (Hp) oraz mikroheterogenności głównej AGP i ACP, jak również stężenie interleukiny-6 (IL-6), rozpuszczalnego receptora IL-6 (sIL-6R), dla interleukiny-2 (sIL-2R) oraz antagonisty receptora dla interleukiny-1 (IL-1RA). U badanych pacjentów stwierdzono znamienne podwyższone stężenia AGP, HP, IL-6, sIL-6R, sIL-2R i IL-1RA w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci ze schizofrenią mieli znamienne niższe wartości współczynnika glikozytacji AGP (AGP-RC). Uzyskane wyniki wskazują na aktywację układu immunologicznego o charakterze chronicznym u pacjentów ze schizofrenią.

SUMMARY. In 35 schizophrenic patients with acute symptoms prior to pharmacotherapy and in 20 controls serum concentration of the following 5 acute phase proteins was estimated: C reactive protein (CRP), alpha-1-acid glycoprotein (AGP), alpha-1-antichymotrypsin (ACT), celluloplasmin (Cp), and haptoglobin (Hp), as well as concentrations of interleukin-6 (IL-6), soluble IL-6 receptor (sIL-6R), for interleukin-2 (sIL-2R), and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA). In the patients under study as compared to the control group, concentrations of AGP, HP, IL-6, sIL-6R, sIL-2R and IL-1RA were found to be significantly higher. Schizophrenic patients had significantly lower values of the AGP glycosylation coefficient (AGP-RC). Obtained results indicate a chronic activation of the immunological system in patients suffering from schizophrenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia / układ immunologiczny / białka ostrej fazy / interleukiny
Key words: schizophrenia / immunological system / acute phase proteins / interleukins

Hipoteza etiopatogenetyczna schizofrenii wysunięta przez Weinbergera (1987) oraz Murraya i Lewisa (1987), spowodowała wzrost zainteresowania układem immunologicznym u pacjentów ze schizofrenią. Czynnikiem uszkadzającym miałyby być infekcja

wirusowa w II trymestrze ciąży u matek z genetycznie uwarunkowaną nadwrażliwością układu immunologicznego [Wright i wsp. 1993]. Na taką predyspozycję reagowania procesem autoimmunologicznym w rodzinach pacjentów wskazują badania Wrighta i wsp. (1996) i Gilvarry i wsp. (1996). Ta ostatnia stwierdziła znamienne częstsze występowanie nadczynności tarczycy i cukrzycy insulinozależnej w rodzinach pacjentów ze schizofrenią, a u matek osób chorych na

* Praca została wykonana dzięki środkom finansowym programu KBN 501-1-020 z AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Oznaczenia interleukin i ich receptorów wykonano w *Eurogenetic Centre* w Belgii.

schizofrenię – występowanie nadczynności tarczycy w 11% w porównaniu do 2% u matek osób w grupie kontrolnej. Badania te potwierdzają, że część predyspozycji genetycznej do wystąpienia schizofrenii może łączyć się z mechanizmem autoimmunologicznym.

Doniesienia ostatnich kilku lat wskazują na istnienie różnorodnych zmian w układzie immunologicznym u pacjentów ze schizofrenią. Obserwowane zmiany dotyczą m.in. odpowiedzi ostrej fazy (oof) i charakteryzują się podwyższonymi stężeniami pozytywnych białek ostrej fazy (bof), interleukin i ich rozpuszczalnych receptorów.

Badając bof u chorych na schizofrenię Smidt i wsp. (1988) opisali podwyższone stężenia α -1-antychymotrypsyny (ACT) i haptoglobiny (Hp), w porównaniu z normami laboratoryjnymi. Ostatnio Maes i wsp. (1997) stwierdzili u pacjentów ze schizofrenią podwyższone poziomy Hp i fibrynogenu (Fb), składowych dopełniacza C3, C4 i hemopexyny (Hpx). Służewska i wsp. (1995a) w doniesieniu wstępnym nie stwierdzili podwyższonych stężeń ACT i α -1-kwaśnej glikoproteiny (AGP), znajdując jednocześnie zmiany glikozylacji tych bof u pacjentów ze schizofrenią w okresie zaostrzenia objawów chorobowych. W kilku badaniach wykonanych u chorych na schizofrenię, stwierdzono podwyższone stężenia interleukin (IL) prozapalnych, tj. IL-1 i IL-6. Sirota i wsp. (1995) stwierdzili wzrost stężenia IL-1 w kulturach *ex vivo* monocytów chorych na schizofrenię. Katila i wsp. (1994) wykazali podwyższone stężenia IL-1 w surowicy pacjentów ze schizofrenią. Maes i wsp. (1996) znaleźli podwyższone stężenia antagonisty receptora IL-1 (IL-1RA) w surowicy chorych z zaostrzeniem objawów schizofrenii. Uprzednio stwierdzono, że IL-1RA jest wydzielany głównie przez monocyty w czasie oof [Dripps i wsp. 1991, Dinardello i wsp. 1994, Dayer i Burger 1994]. Podwyższone stężenia interleukiny-6 w surowicy pacjentów ze schizofrenią opisywane były przez Ganguli i wsp. (1994), Maes i wsp. (1994, 1995, 1996) oraz Naudin i wsp. (1996). U chorych tych stwierdzono również pod-

wyższone stężenia rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (IL-6R) [Maes i wsp. 1995, Ganguli i wsp. 1994 oraz Muller i wsp. 1995].

IL-1 i IL-6 są głównymi cytokinami prozapalnymi odgrywającymi kluczową rolę w oof oraz w regulacji syntezy bof w hepatocytach [Heindrich i wsp. 1990, Kuchner i wsp. 1994]. Wpływają one także w sposób zasadniczy na procesy glikozylacji tych białek, zachodzące głównie w hepatocytach, które są niezależne od procesów syntezy [Van Dijk i wsp. 1994]. W ostatnich latach ukazało się kilkanaście publikacji dotyczących zmian glikozylacji bof u pacjentów z różnymi chorobami o podłożu immunologicznym oraz ze stanami zapalnymi [Hansen i wsp. 1986, Mackiewicz i wsp. 1987, Pawłowski i wsp. 1989, Turner i wsp. 1992, Van Dijk i wsp. 1994]. Służewska i wsp. (1996a, 1996b) opisali zmiany glikozylacji AGP i ACT u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej. Typ I glikozylacji, z wysokimi stężeniami AGP i ACT oraz z wysokimi wartościami współczynników glikozylacji występował u 35% pacjentów z depresją, podczas gdy typ II glikozylacji z podwyższonymi stężeniami tych białek i niskimi wartościami współczynników glikozylacji występował u 26% pacjentów. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że poszczególne formy glikozylacji AGP mają różne właściwości immunomodulacyjne [Durand i wsp. 1989, Pos i wsp. 1990].

U pacjentów ze schizofrenią opisywano także wykładniki aktywacji limfocytów T w postaci podwyższonych stężeń sIL-2R [Rappaport i wsp. 1989, Maes i wsp. 1994, 1995] i zwiększoną produkcję sIL-2R przez stymulowane *ex vivo* limfocyty T [Hornberg i wsp. 1995]. Liciano i wsp. (1991) znaleźli podwyższone stężenia IL-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów ze schizofrenią, a Van Kammen i wsp. (1994) obserwowali, że wzrost IL-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym może być wykładnikiem zaostrzenia objawów chorobowych. sIL-2R jest wydzielany przez zaktywowane limfocyty T, a jego stężenie często koreluje z wydzielaniem IL-2 [Caruso i wsp. 1993].

CEL

Celem obecnych badań było przesłedzenie wybranych parametrów układu immunologicznego (bof, współczynników glikozylacji AGP i ACT, interleukin i ich receptorów) u pacjentów ze schizofrenią w okresie nasilenia objawów chorobowych.

OSOBY BADANE

Badania przeprowadzono u 35 pacjentów (11 mężczyzn i 24 kobiet) z rozpoznaniem schizofrenii, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu. Diagnozę postawiono zgodnie z kryteriami DSM-IV i ICD-10 jako schizofrenia paranoidalna u 20 chorych i schizofrenia rezydualna u 15 pacjentów. Wiek pacjentów wynosił 21–43 lat (śr. 33 ± 10), a długość choroby 3–20 (śr. 12 ± 5). Nasilenie objawów chorobowych mierzono za pomocą skali PANSS [Kay i wsp. 1989] i wynosiło ono 75–120 punktów (śr. 95 ± 20). U żadnego z badanych pacjentów zaostrzenie objawów chorobowych nie przebiegało w trakcie pierwszego incydentu schizofrenii. Badani pacjenci nie chorowali na choroby somatyczne i inne schorzenia mogące mieć wpływ na układ immunologiczny oraz nie stwierdzono u nich ostrej infekcji i chorób alergicznych w okresie 4 tygodni przed badaniem. Żaden z pacjentów nie otrzymywał leków mających wpływ na układ immunologiczny lub endokryny. Chorzy nie otrzymywali neuroleptyków doustnych przez 7 dni przed badaniem i neuroleptyków o przedłużonym działaniu przez miesiąc przed badaniem.

Grupę kontrolną stanowiło 20 osób zdrowych (7 mężczyzn i 13 kobiet) odpowiadających wiekiem 23–50 lat (śr. 39 ± 13) badanym pacjentom. U osób tych nie stwierdzono zaburzeń psychicznych, nie mieli też rodzinnego obciążenia chorobami psychicznymi, nie nadużywali alkoholu oraz nie zażywali żadnych leków na 2 tygodnie przed badaniem.

METODY

Krew pobierano rano na czczo, o stałej porze (ok. 7³⁰). Otrzymaną po odwirowaniu surowicę używano do badań białek ostrej fazy i interleukin.

Oznaczenie stężenia białka C reaktywnego (CRP), α -1-kwaśnej glikoproteiny (AGP), α -1 antychymotrypsyny (ACT), celuroplazminy (Cp) i haptoglobiny (Hp) wykonano za pomocą metody elektroforezy rakietkowej [Laurell 1966], stosując swoiste przeciwciała przeciw ludzkiemu AGP, ACT, CRP, Cp, Hp.

Glikozylację (mikroheterogenność główną) AGP i ACT oznaczano stosując metodę krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa (CAIE) z konkanawaliną A (Con A) jako ligandem wg metody opisaną przez Bog-Hansen (1973) z modyfikacjami Mackiewicza i wsp. (1986). W przypadku AGP występują trzy warianty glikozylacji w stałej proporcji: wariant 0 – najszybciej wędrujący (nie hamowany), wariant I – słabo hamowany i wariant 2 – hamowany. Dla ACT opisano występowanie czterech wariantów: od wariantu 1 (najszybciej wędrującego) do wariantu 4 (najsilniej hamowanego). Dla każdej surowicy obliczono współczynnik reaktywności z Con A (*reactivity coefficient*) wg schematu: suma wariantów reagujących z Con A przez wariant nie reagujący z Con A.

Stężenie IL-6 oznaczono za pomocą metody ELISA (*Eurogenetics*) opartej na zastosowaniu par przeciwciał monoklonalno-monoklonalnych i systemu biotynstreptawidyny dla wzmocnienia reakcji. Zakres oznaczonych stężeń w tej metodzie wynosi od 0 do 500 pg/ml, a współczynnik wiarygodności przy stężeniu 35 pg/ml wynosi 6,8%.

Stężenie sIL-6R oznaczano także metodą ELISA (*Eurogenetics*) używając monoklonalnego przeciwciała sIL-6R tej firmy. Zakres oznaczanych stężeń za pomocą tej metody wynosi od 20 do 300 ng/ml, a jej dokładność waha się między 4,0–7,8%. Jako wskaźnik potencjalizującego działania sIL-6R na IL-6

obliczono iloczyn tych wartości określony jako produkt końcowy (sIL-6RxIL-6).

Stężenia sIL-2R oznaczano metodą ELISA przy użyciu monoklonalnego przeciwciała sIL-2R (*Eurogentics*) i wyrażono w jednostkach arbitralnych obejmujących wartości od 20 do 1600 U/ml. Każda jednostka odpowiada 12,5 pg/ml czystego rekombinowanego łańcucha receptora. Współczynnik wiarygodności przy stężeniu 208 U/ml wynosi 2%.

Oznaczenia stężeń IL-1RA wykonano metodą ELISA (*Eurogenetics*) opartej na zastosowaniu poliklonalnych przeciwciał i wystandaryzowanych (przy użyciu rekombinowanego ludzkiego IL-1RA, R&D system (AB-280-NA).

Wszystkie oznaczenia cytokin i ich receptorów wykonywane były w tym samym czasie.

W analizie statystycznej wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana i test Manna-Whitneya.

WYNIKI

Tablica 1 przedstawia średnie stężenia badanych wykładników układu immunologicznego: pozytywnych bof – CRP, AGP, ACT, Hp, Cp, wskaźniki glikozylacji AGP-RC i ACT-RC oraz stężenia IL-6, sIL-6R, wartość produktu końcowego, sIL-2R i IL-1RA u badanych pacjentów ze schizofrenią w okresie zaostrzenia objawów chorobowych i w grupie kontrolnej. U pacjentów ze schizofrenią w okresie zaostrzenia objawów chorobowych stężenia AGP, Hp oraz IL-6, sIL-6R, sIL-2R i IL-1RA były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Stężenia ACT, Cp i CRP były w granicach normy. Wartości współczynnika glikozylacji AGP-RC były niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniami IL-1RA a wartościami współczynników glikozylacji AGP i ACT (IL-1R – AGP-RC $r = -0,52$, $p < 0,05$; IL-1RA – ACT-RC $r = -0,62$, $p < 0,05$).

Tablica 1. Stężenia w surowicy CRP, AGP, ACT, Hp, Cp, IL-6, sIL-6R, IL-6xsIL-6R, sIL-2R, IL-1RA oraz profile glikozylacji AGP i ACT u 35 pacjentów ze schizofrenią w okresie zaostrzenia objawów chorobowych oraz u 20 osób z grupy kontrolnej

Wskaźnik	Grupa kontrolna (n = 20)	Pacjenci chorzy na schizofrenię (n = 35)
CRP mg/l	3,5 ± 2,0	2,9 ± 1,3
AGP mg/l	756 ± 104	820 ± 103*
ACT mg/l	366 ± 26	346 ± 35
Hp g/l	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5*
Cp mg/l	305 ± 50	330 ± 47
IL-6 pg/ml	1,2 ± 0,8	5,6 ± 2,2*
sIL-6R ng/ml	85 ± 14	169 ± 55*
IL-6xsIL-6R	112 ± 41	946 ± 121***
sIL-2R U/ml	93 ± 31	151 ± 28**
IL-1RA U/ml	0,18 ± 0,08	0,32 ± 0,13***
AGP-RC	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2*
ACT-RC	4,2 ± 0,8	4,2 ± 1,3

różnica: chorzy na schizofrenię vs grupa kontrolna (test Manna-Whitneya)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem chorych, jak również nasileniem objawów chorobowych, mierzonymi za pomocą skali PANSS, a badanymi wykładnikami układu immunologicznego.

OMÓWIENIE

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy, dotyczące podwyższonych stężeń AGP i Hp, potwierdzają poprzednie doniesienia Smidta (1988) i Maesa (1996). Także stwierdzone wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia interleukiny-6 są zgodne z poprzednimi doniesieniami Ganguli i wsp. (1994), Maesa i wsp., 1995, Naudin i wsp. (1996). Maes i wsp. (1995) opisali także podwyższone stężenia sIL-6R u pacjentów ze schizofrenią. Znalezione w tej pracy, znacznie podwyższone wartości produktu końcowego (sIL-6RxIL-6) u pacjentów chorych na schizofrenię mogą świadczyć o wzroście aktywności IL-6. Badania Bocka i wsp. (1992) sugerują, że sIL-6R łącząc się z IL-6 zwiększa jej aktywność biologiczną.

Uzyskane przez nas wyniki dotyczące podwyższonych stężeń IL-1RA u chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia objawów chorobowych, potwierdzają także ostatnie badania Maesa i wsp. (1996). Głównym producentem IL-1RA są monocyty, które produkują go bądź spontanicznie lub stymulowane kontaktem z wirusami lub kompleksami immunologicznymi [Berman i wsp. 1986, Dayer i Burger 1994].

Wydaje się, że najważniejszą zmianą stwierdzoną u badanych chorych na schizofrenię są zmiany glikozylacji AGP i ACT z niskimi wartościami wskaźników glikozylacji tych dwóch białek (mniej wariantów reagujących z Con A). Podobny typ glikozylacji obserwowany był u pacjentów z przewlekłymi chorobami o podłożu immunologicznym, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, marskość wątroby oraz w ciąży [Pawłowski i wsp. 1987, Jezguel i wsp. 1988, Biou 1991]. Warianty nie reagujące z Con A mają zdolność hamowania (w 50–75%) pro-

liferacji tymocytów [Pos i wsp. 1990] i powodują wydzielanie IL-1RA przez monocyty [Durand 1989]. IL-1RA może obniżać biologiczną aktywność IL-1 poprzez łączenie się z jej receptorami na komórkach docelowych [Sims i Dower 1994].

IL-1 obok IL-6 – to dwie cytokiny zapalne, które modulują oof u ludzi [Van Dijk i wsp. 1994]. Warianty nie reagujące z Con A mogą modulować aktywności IL-1. Przemawiać za taką aktywnością, *in vivo*, mogą ujemne korelacje pomiędzy wartościami współczynników glikozylacji a surowiczymi stężeniami IL-1RA u badanych pacjentów. Także wyższe stężenia sIL-2R, który uwalniany jest głównie przez aktywowane limfocyty T i w mniejszym stopniu przez limfocyty B oraz monocyty [Robb i Kutny 1987, Rubin i Nelson 1990] jest elementem mechanizmu immunosupresyjnego włączanego w czasie oof. Rozpuszczalny receptor dla IL-2 łącząc się z IL-2, konkuruje z receptorami dla tej interleukiny IL-2R na komórkach docelowych [Caruso i wsp. 1993].

Uzyskane wyniki mogą wskazywać na istnienie aktywacji układu immunologicznego o charakterze chronicznym u chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia objawów chorobowych. Składają się na to podwyższone stężenia niektórych bof (AGP, Hp) interleukin (IL-6) i ich receptorów (sIL-6R, sIL-2R) oraz występowania elementów mechanizmów immunosupresyjnych, takich jak wzrost stężenia IL-1RA i niskie wartości wskaźników glikozylacji.

Brak korelacji pomiędzy stężeniami AGP a zmianami glikozylacji, potwierdza badania wskazujące na to, iż ekspresja genów bof jest regulowana niezależnie od procesów glikozylacji, regulowanych głównie przez prozapalne cytokiny [Van Dijk i wsp. 1994], których stężenia ulegają zmianie w przebiegu procesu chorobowego.

Wyniki badań niektórych wykładników układu immunologicznego uzyskane w obecnych badaniach różnią się nieco od wyników badań uzyskanych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej [Służewska

i wsp. 1996a, 1996b]. U żadnego z pacjentów ze schizofrenią nie stwierdziliśmy zmian glikozylacji typu I (wzrost stężenia bof i wzrost wartości współczynników glikozylacji) obserwowanych uprzednio u 35% pacjentów z depresją. Taki typ glikozylacji obserwowano w ostrych infekcjach, poparzeniach i w stresie.

Ponieważ oba rodzaje glikozylacji są wynikiem działania różnych kombinacji cytokin występujących w sieci cytokin, należy przypuszczać, że w obu schorzeniach występują inne wzajemne układy cytokin. Nie należy także wykluczać wpływu leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych na układy cytokin. Wstępne doniesienia dotyczące tego zagadnienia wydają się potwierdzać wpływ immunomodulujący obu grup leków [Maes i wsp. 1994, 1995a, Służewska i wsp. 1995b, Suzuki i wsp. 1996].

Dalsze badania układu immunologicznego u pacjentów ze schizofrenią w różnych etapach choroby, a także u pacjentów w okresie pierwszego epizodu, mogą dalej wyjaśnić mechanizm autoimmunologiczny tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994.
2. Baumann H, Richards C, Gauldie J: Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase proteins in human hepatoma (Hep G2) cells. *J. Immunol.* 1987, 15, 4122–4128.
3. Berman A, Sandborg C, Calabria B, Andrews B, Friou G: Studies of interleukin 1 inhibitor: characterization and clinical significance. *Clin. Exp. Immunol.* 1986, 64, 136–145.
4. Biou D, Bauvy C, Nguyen H: Alternations of glycan moiety of human alpha-1-acid glycoprotein in late-term pregnancy. *Clin. Chim. Acta* 1991, 204, 1–12.
5. Bock GR, Marsh J, Widdows K: Polyfunctional Cytokines: IL-6 and LIF. Ciba Foundation Symposium 167. Wiley & Sons, Chichester 1992.
6. Bog-Hansen TC: Crossed immuno-affinoelectrophoresis: An analytical method to predict the results of affinity chromatography. *Ann. Biochem.* 1973, 56, 480–488.
7. Caruso C, Candore G, Cigna D, Colucci AT, Modica MA: Biological significance of soluble IL-2 receptor. *Med. Inflamm.* 1993, 2, 3–21.
8. Dayer JM, Burger D: Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitor. *Eur. Cytokine Netw.* 1994, 5, 563–571.
9. Dinarello CA: The biological properties of interleukin-1. *Eur. Cytokine Netw.* 1994, 5, 517–531.
10. Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP: Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to 80-kDa IL-1 receptor but not initiate IL-1 signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 10331–10338.
11. Durand G: Glycan variants of human alpha-1-acid glycoprotein modulate the biology of macrophages. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989, 300, 247–252.
12. Ganguli R, Brar JS, Solomon W, Chengappa KNR, Rabin BS: Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiat. Res.* 1992, 44, 113–123.
13. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KNR, Brar J.S, Gubbi AV, Rabin BS: Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiat. Res.* 1994, 52, 1–10.
14. Gilvarry CM, Sham P.C, Jones P.B, Cannon M, Wright P, Lewis S.W, Bebbington P, Toone BK, Murray RM: Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr. Res.* 1996, 19, 33–40.
15. Heinrich PC, Castell J.V, Andus T: Review article: interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 1990, 265, 621–636.
16. Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H: Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1995, 15, 237–242.
17. Jezeguel M, Seta N.S, Corbic M.M, Feger J.M, Durand G.M: Modification of concanavalin a patterns of a-1-glycoprotein and a-IHS glycoprotein in alcoholic liver disease. *Clin. Chim. Acta* 1988, 176, 49–57.
18. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimon R: Plasma levels of interleukin-1b and inter-

- leukin-6 in schizophrenia, other psychoses and affective disorders. *Schizophr. Res.* 1994, 12, 29–34.
19. Kay SR, Opler LA, Lidenmayer JP: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); rationale and standarization. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 7, 59–65.
 20. Kuchner I, Mackiewicz A: The acute phase response: An overview. W: Mackiewicz A, Kuchner I, Baumann H. (red.): *Acute Phase Proteins. Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications.* Boca Roton F.L.: CRC Press, 1993, 3–19.
 21. Laurell CB: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Ann. Biochem.* 1966, 15, 45–52.
 22. Liciano J, Krystal JH, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS: Elevated central levels of interleukin-2 in drug-free schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 1991, 44, 372.
 23. Mackiewicz A, Mackiewicz S: Determination of lectin-sugar dissociation content by agarose affinity electrophoresis. *Arch. Immunol. Exp. Ther.* 1986, 56, 480–484.
 24. Mackiewicz A, Pawłowski T, Mackiewicz-Pawłowski A, Wiktorowicz K, Mackiewicz S: Microheterogeneity forms of a-1-acid glycoprotein as indicator of reumathoid arthritis activity. *Clin. Chim. Acta* 1987, 163, 185–190.
 25. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E: Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89, 346–351.
 26. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY: Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J. Psychiatr. Res.* 1995a, 29, 141–152.
 27. Maes M, Meltzer HY, Buckely P, Bosmans E: Plasma soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and depression. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Sci.* 1995b, 244, 325–329.
 28. Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer H.Y, De Ley M, Berghmans R, Stans G, Desnyder R: Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, increased plasma interleukin-1-receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Schizophr. Res.* 1996, 21, 39–50.
 29. Mes M, Delanghe J, Ranjan R, Meltzer H.Y, Desnyder R, Cooreman W, Scharpe S: The acute phase protein response in schizophrenia, mania, and major depression: effects of psychotropic drugs. *Psychiatr. Res.* 1997 (w druku).
 30. Mullberg J, Schooltink H, Stayan T, Gunter M, Graeve L, Buse G, Mackiewicz A, Heinrich P.C, Rose-John S: The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur. J. Immunol.* 1993, 23, 473–480.
 31. Murray RM, Lewis SW: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med.* 1987, 295, 681–682.
 32. Naudin J, Mege J.L, Azorin J.M, Dassa D: Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 20, 269–273.
 33. Pawłowski T, Mackiewicz SH, Mackiewicz A: Microheterogeneity of a-1-acid glycoprotein in detection of intercurrent infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989, 32, 347–351.
 34. Pos O, Oostendrop RAJ, Van der Stelt ME, Scheper RJ, Van Dijk W: Con-A-nonreactive human alpha-1-acid glycoprotein (AGP) is more effective in modulation of lymphocytes proliferation than Cob A-reactive AGP serum variants. *Inflammation* 1990, 14, 133–141.
 35. Rapaport MH, Mc Allister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM: Elevated levels of soluble interleukin-2 receptor in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 291–292.
 36. Robb RJ, Kutny RM: Structure-function relationships for the IL-2 receptor system. IV. Analysis of sequence and ligand-binding properties of soluble tac protein. *J. Immunol.* 1987, 139, 619–627.
 37. Rubin LA, Nelson DL: The soluble interleukin-2 receptor. Biology, function, and clinical application. *Ann. Intern. Med.* 1990, 113, 619–627.
 38. Sims JS, Dower SK: Interleukin-1 receptors. *Eur. Cytokine Netw.* 1994, 5, 539–546.
 39. Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P: Increased interleukin-1 and interleukin-3 like activity in schizophrenic patients. *Progr. Neur. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1995, 19, 75–83.
 40. Służewska A, Rybakowski J, Linka M, Sobieska M: Lack of acute immune activation during exacerbation of schizophrenia. *Homeostasis in Health and Disease* 1995a, 36, 1, 137.
 41. Służewska A, Rybakowski J, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K:

- Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995b, 762, 474–476.
42. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M: Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. 1996a, 5, 771–782.
 43. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Wiktorowicz K: Concentration and microheterogeneity glycoforms of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. 1996b, 39, 149–155.
 44. Smidt E, Axelsson R, Steen G: Treatment of chronic schizophrenia with glucocorticoids in combination with neuroleptic drugs: pilot study. *Curr. Ther. Res.* 1988, 43, 842–850.
 45. Suzuki E, Shintani F, Asai M, Nakaki T: Induction of interleukin-1b and interleukin-1 receptor antagonist mRNA by chronic treatment with various psychotropics in widespread area of rat brain. *Neurosci. Lett.* 1996, 215, 201–204.
 46. Turner GA: N-Glycosylation of serum proteins in disease and its investigation using lectins. *Clin. Chem. Acta* 1992, 208, 149–171.
 47. Van Dijk W, Turner GA, Mackiewicz A: Changes in glycosylation of acute phase proteins in health and disease; occurrence, regulation and function. *Glycosylation and Disease* 1994, 1, 5–14.
 48. Van Kammen DP, McAllister C, Yao JK: A clinical and biochemical model of relapse prediction in schizophrenia: a role for CSF interleukin 2? *Schizophr. Res.* 1994, 11, 128.
 49. Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 660–669.
 50. Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, Murray RM: Auto-immune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr. Res.* 1996, 20, 261–267.

*Adres: Dr Anna Służewska, Klinika Psychiatrii Dorosłych AM,
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*