

Zánět a psychotické poruchy

MUDr. Kryštof Kantor, prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN a LF UP Olomouc

Zánět je součástí reakce imunitního systému na zevní i vnitřní podněty, především infekčního charakteru. V posledních letech se pozornost odborníků přenáší od akutní zánětlivé reakce k chronickému mírnému systémovému zánětu. Tento fenomén zřejmě hraje roli v etiopatogenezi řady chronických onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, diabetes či obezita. Z hlediska psychiatrie je mimo jiné zkoumána zejména souvislost zánětu a psychotických onemocnění.

Množí se důkazy o tom, že u jisté skupiny pacientů s psychózou hraje zánět roli. Byly identifikovány markery, které mohou tento stav pomoci rozeznat, a to jak u akutních, tak i chronických psychotických poruch. Předpokládá se, že zánět hraje roli u specifického fenotypu onemocnění schizofrenního okruhu. Výzkum v této oblasti taktéž přináší hypotézy o zánětu jako možném faktoru v rámci neurovývojové hypotézy vzniku schizofrenie.

Článek uvádí jednotlivá teoretická a výzkumná východiska propojení psychotických onemocnění a imunitního systému a prezentuje náhled na pokusy o praktickou implementaci těchto poznatků do klinické praxe.

Klíčová slova: psychóza, schizofrenie, zánět, imunitní systém.

Inflammation and psychotic disorders

Inflammation is part of immune reaction to external and internal stimuli, particularly infectious insults. In recent years, the attention of experts has shifted from acute inflammatory response to mild chronic systemic inflammation. This phenomenon appears to play a role in the etiopathogenesis of many chronic diseases, such as cardiovascular disease, diabetes and obesity. In psychiatry, connection between inflammation and psychotic disorders is one of the major study interests.

There is multiple evidence, that inflammation plays a role in a certain group of patients with psychosis. Markers that can help recognize this state in both acute and chronic psychotic disorders have been identified. A specific phenotype of schizophrenia spectrum disorders in which inflammation plays a significant role is being recognized. Research leads to theories of inflammation being one of the factors in the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia.

This article introduces theoretical and research backgrounds to the connection between psychotic diseases and the immune system and presents an insight into attempts at the practical implementation of this knowledge into clinical practice.

Key words: psychosis, schizophrenia, inflammation, immune system.

Úvod

Zánět je přirozenou součástí reakce organismu na podněty, které mohou být potencionálně ohrožující. Zánět a jeho role byla popsána již začátkem prvního tisíciletí našeho letopočtu, dlouhou dobu však byl spojován zejména s exogenními podněty, jako jsou například mechanická a jiná poranění či infekční onemocnění způsobená mikroorganismy. V průběhu 20. století byla pak postupně přijata i možnost reakce imunitního systému vůči

vlastním strukturám osvětlující etiopatogenezi onemocnění, kterou dnes nazýváme autoimunitní. V posledních desetiletích se pozornost obrací na souvislost zánětu s chronickými metabolickými onemocněními, jako jsou obezita, diabetes a kardiovaskulární onemocnění. V dnešní době je pak předmětem zkoumání i propojení dysfunkce imunitního systému a psychiatrických onemocnění.

Díky objevu cytokinů, které zprostředkovávají komunikaci mezi buňkami, se změnil pohled na funkci imunity. Imunitní systém se tak zařadil k orgánovým systémům tradičně spojovaných s koordinací fyziologických procesů, tedy endokrinnímu a nervovému systému. Zároveň se na rozdíl od lokalizovaného akutního zánětu, který si jednoduše dokážeme představit, začalo hovořit o chronickém systémovém zánětu, který ovlivňuje

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Kryštof Kantor, krystof.kantor@fnol.cz
Klinika psychiatrie FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2021; 22(2): 80–83
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2021

je celý organismus. V kontextu centrálního nervového systému (CNS) je projevem akutní zánětlivé reakce meningitida či encefalitida, stavy obvykle spojené s ohrožením života. Naproti tomu chronický mírný zánět CNS může jednoduše unikat pozornosti klinika i vyšetřovacích metod. Právě tento stav bývá spojován s psychiatrickými poruchami (1).

Současné poznatky vedou ke konsenzu, že zánět vede ke zvýšené propustnosti hematoencefalické bariéry, což umožňuje snadnější vstup zánětlivých molekul nebo imunitních buněk do CNS. Zánětlivá signalizace v CNS vede ke strukturálním i funkčním změnám. Mnoho změn je zprostředkováno hipokampem nebo přímo hipokampus zasahují. Klinicky se mimo jiné projevují depresí a únavou, právě o spojitosti mezi depresí a zánětem byla publikována řada prací, z recentních např. Lee a Guilani 2019 (2). Spojitost nejen s poruchami nálady, ale i s psychózami se nabízí intuitivně. Množící se důkazy o významu chronického zánětu u psychotických poruch alespoň zčásti přispívají k pochopení původu a vývoje těchto poruch a experimenty s terapeutickým ovlivněním zánětlivých stavů vzbuzují naději na další možný přístup v klinické praxi. Aktuálnost tohoto tématu zdůrazňuje i fakt, že v minulém roce bylo jedno vydání *Frontiers in Psychiatry* věnováno právě výzkumu zánětu a schizofrenie (3).

Behaviorální imunitní systém

Propojení imunity s chováním, emocemi a kognitivními funkcemi je zkoumáno jak na teoretické, tak i praktické úrovni. Pro potřeby tohoto článku mohou jako ilustrace sloužit zjištění, že pouze na základě pozorování celkového vzezření, chůze či pachu dokážeme rozeznat osoby, u kterých je aktivovaný imunitní systém (4). Dokonce pouhý pohled na nemocného člověka může stimulovat imunitní systém (v porovnání s jinými ohrožujícími vjemy, jako např. pohled na ozbrojeného člověka) (5). Navíc lidé, kteří přišli do styku s infekcí, se následně sami prezentovali jako méně extravertní a méně otevření novým zkušenostem (6). Naopak v jiné studii probandi po očkování či umytí rukou vykazovali nižší míru předsudků vůči lidem z jiné skupiny (7).

Tyto poznatky shrnuje hypotéza tzv. „Behaviorálního imunitního systému“, který

zahrnuje do složek imunitního systému i procesy, které jsou objektem zájmu psychiatrie. Obsáhlý přehledový článek popisující tento fenomén včetně propojení s psychiatrickými poruchami (konkrétně s obsedantně-kompulzivní poruchou) byl nedávno publikován i v češtině Schwambergovou et al. (8). Tato behaviorální imunita je popsána jako linie obrany, která se vyvinula v souvislosti s životem v sociální skupině a zahrnuje vše, co nám pomáhá chránit se před potenciálně ohrožujícími vjemy. Příkladem může být emoce zhnusení, kognice ve smyslu specifického vnímání nemocných (ale i jinak odlišných) lidí a chování, jako je vyhýbání se či zvracení (9).

Následně byla tato hypotéza doplněna pod názvem „Inkluzivní behaviorální systém“. Tato teorie pomocí evolučních principů a inkluzivní fitness vysvětluje, že pro přežití populace (nebo přímo specifického genu) je přínosná nejen aktivní izolace zdravých od nemocného jedince, ale taktéž izolace nemocného jedince od zdravé populace. Příkladem takového chování u lidí může být např. „sickness behaviour“, tedy emoční, kognitivní a behaviorální příznaky spojené s nemocí – např. únava, letargie, hypersomnie, ztráta chuti k jídlu a sociální izolace (4). Podobný obraz můžeme pozorovat i u psychiatrických onemocnění, což by opodstatňovalo úvahy o spojitosti s imunitními procesy.

Proč se zabývat zánětem u psychózy?

Pozornost budí například podobnost mezi autoimunitními onemocněními a psychózami. Konkrétně např. progresi různých forem roztroušené sklerózy a vývoj schizofrenie (1). Zánětlivý stav byl také asociován se stále více prevalentními civilizačními chorobami, jako je obezita, diabetes, metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění. Právě tyto stavy jsou častými komorbiditami schizofrenie a jiných závažných duševních onemocnění a zánět je zvažován jako jeden z možných propojujících faktorů (10).

Další souvislost je zjevná u psychotických příznaků doprovázejících infekční a autoimunitní onemocnění – např. infekce herpetickými viry HSV 1 a 2, spalničky, systémový lupus erythematosus, sklerodermie, poststreptok-

kové poruchy (1). Samotné autoimunitní onemocnění zvyšuje riziko následného rozvoje schizofrenie o 45 % (11). Vztah mezi infekčními onemocněními a rozvojem schizofrenie byl taktéž prokázán v epidemiologické studii na dánské populaci. Pravděpodobnost rozvoje schizofrenie (ale i závažných poruch nálady) zvyšoval předchozí výskyt infekce vyžadující léčbu antibiotiky. Pokud si stav pacienta vyžádal hospitalizaci, pravděpodobnost se ještě zvýšila (12).

Infekční onemocnění matky v těhotenství je (spolu s dalšími environmentálními faktory, jako je stres, špatná výživa) taktéž považováno za rizikový faktor rozvoje schizofrenie v průběhu života (13). V kontextu dnešní doby je také pozoruhodné, že psychotické stavy byly popisovány při pandemiích chřipky již od konce 19. století (14).

Genetické faktory

Genetické faktory mohou přispívat k interindividuální variabilitě zánětlivé odpovědi. Ve výzkumu schizofrenie proběhla řada celogenomových asociačních studií (GWAS), přičemž jako nejslibnější se jeví vysoce polymorfní geny kódující MHC a region HLA (13, 15). Další asociace se schizofrenií byly nalezeny u studií variability počtu kopií (copy number variants), kdy v určitých genových sekvencích dochází k mikrodělecím a mikroduplikacím (15). Interpretace těchto výzkumů je však komplikovaná, neboť jednak tyto genetické změny mají pleiotropní účinky, a také mohou existovat další variability v průběhu exprese a následné modifikace genů, které zatím neznáme (15).

Samostatnou zmínku zaslouží lidské endogenní retroviry (HERV), které jsou součástí naší genetické informace. Jde o retroviry, které byly v průběhu vývoje integrovány do lidské DNA a tvoří až 8 % našeho genomu. Pokud dojde k aktivaci, tyto geny se mohou začít exprimovat a tvořit protein HERV-W, který reaguje s toll-like receptory (je rozeznáván jako cizí) a podněcuje prozánětlivý stav. Existují úvahy, že právě období fetálního vývoje je nejrizikovější pro možnou aktivaci exprese tohoto proteinu (13). Několik studií prokázalo expresi HERV-W v mozku, v likvoru či v séru pacientů se schizofrenií (13).

Cytokiny

Metaanalýza Goldsmitha et al. uvádí nálezy hladin cytokinů v séru pacientů, a to ve skupině pacientů s první epizodou psychózy, ve skupině chronických pacientů s akutní exacerbací a také u chronicky nemocných bez akutní psychotické symptomatiky. Dále také uvádí změnu v těchto parametrech po léčbě akutní psychózy, která by hypoteticky mohla odpovídat ústupu zánětu (16). Společným znakem skupin pacientů s první epizodou psychózy a s exacerbací chronického onemocnění byly zvýšené hladiny interferonu- γ (IFN- γ), antagonisty receptoru interleukinu-1 (IL-1RA), interleukinu-1 β (IL-1 β), interleukinu-6 (IL-6), interleukinu-8 (IL-8), interleukinu-12 (IL-12), solubilního receptoru interleukinu-2 (sIL-2R), tumor necrosis factor- α (TNF- α) a tumor growth factor- β (TGF- β). Naopak hladina interleukinu-4 (IL-4) byla snížena. Po léčbě akutní psychózy byl nalezen pokles hladin IL-1 β , IL-4 a IL-6 a naopak zvýšení IL-12 a sIL-2R. U chronicky nemocných pacientů byly zvýšené hladiny IL-1 β , IL-6, sIL-2R a TNF- α a naopak snížení IFN- γ (16).

V mozkomíšním moku byla nalezena změna distribuce lymfocytů a nález zvýšeného IL-1 β a IL-6, ale také studie s opačnými výsledky (13). Systematické review hodnotící nálezy lumbální punkce u pacientů se schizofrenií a afektivními poruchami konstatuje vysokou variabilitu a nadostatečnou kvalitu studií, uvádí však možné známky narušení hematoencefalické bariéry, intrathekální syntézy protilátek a zvýšených hladin markerů zánětu. Zároveň uvádí, že v 3,2–6 % případů nález lumbální punkce vedl k reidiagnostice na somatické onemocnění (17). Pro screening zánětu u psychiatrických pacientů se jako nejsenzitivnější jeví být sérová hladina IL-6 a C-reaktivní protein (CRP) (18). Druhý z uvedených je jeden z nejrozšířenějších markerů zánětu v klinické praxi a má své využití i u deprese.

Z klinického hlediska byla nalezena zvýšená hladina IL-1 β a IL-6 u suicidálních pacientů se závažnou psychiatrickou poruchou oproti nesuicidálním pacientům (19). Naopak byla také pozorována asociace nepříznivých událostí v dětství u dospělých pacientů s vyšší hladinou IL-6, TNF- α a CRP (20). Zvažuje se také vliv cytokinů na metabolismus glutamátu a vliv kyseliny kynurenové. Kyselina kynurenová je metabolit tryptofanu, má imunosupresiv-

ní a anti-neurotoxické účinky a působí jako antagonist N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptoru (13). Imunitní dysregulace může prostřednictvím cytokinů také ovlivňovat propustnost střeva a ovlivňovat tak funkci mikrobiomu (13).

Mikroglie

Mikroglie jsou příbuzné periferním imunitním buňkám a tvoří okolo 10–20 % buněk CNS. Mezi jejich role patří například fagocytóza buněčných fragmentů, transport neurotransmiterů a „proezávání“ a udržování synapsí (21). Při systémovém zánětu mohou být aktivovány a následně produkují cytokiny, které jsou zodpovědné za „sickness behaviour“ a mohou ovlivňovat další procesy v CNS. Mikroglie navíc ale mohou být senzitivovány, což sníží práh pro jejich aktivaci. Ta pak proběhne i při slabším podnětu (např. při mírném systémovém zánětu nebo stresu). Senzitivizaci může zapříčinit např. neurodegenerace, stárnutí nebo stres (1). Zvýšená aktivita mikroglie byla zaznamenána u „ultra high risk populace“ – osob s vysokou pravděpodobností rozvoje schizofrenie (13).

Autoimunitní psychóza

U pacientů se schizofrenií (ale i bipolární afektivní poruchou) byly nalezeny vyšší hladiny různých kategorií protilátek proti mozku oproti zdravým kontrolám. Tyto nálezy vedou k úvahám o roli protilátek u psychóz, přičemž jednoznačným klinickým významem se vyčleňují protilátky proti NMDA receptoru (anti-NMDAR) (13). Projevem tvorby anti-NMDAR je „mírná encefalitida“, stav podobný psychóze. Kazuistiky uvádí pacienty prezentující psychotické příznaky, agrese, katatonní příznaky a naopak jen nevýrazné neurologické příznaky. Tvorba těchto protilátek může u části případů doprovázet ovariální teratom, v dalších případech však není zřejmá příčina (13, 22).

V minulém roce široká skupina autorů pod vedením Pollaka navrhla pro tento syndrom kategorii „autoimunitní psychózy“, která se odlišuje jak od schizofrenních onemocnění, tak od jiných autoimunitních (limbických) encefalitid. Článek také uvádí diferenciálně diagnostická kritéria, která mohou pomoci rozlišit anti-NMDAR encefalitidu. Plný výčet těchto kritérií přesahuje možnosti tohoto článku, pro

příklad však můžeme uvést varovné příznaky, jako jsou poruchy hybnosti (katatonie, dyskineze), atypická reakce na antipsychotika (může až připomínat maligní neuroleptický syndrom), závažné kognitivní postižení, fluktuující vědomí, záchvaty nebo autonomní dysfunkce (22).

Model zranitelnost-stres-záněť

Tento hypotetický model je výsledkem snahy o integraci poznatků o roli zánětu do klasického modelu zranitelnosti-stresu. Na začátku celé kaskády stojí genetická zranitelnost, předurčující odpověď na stresové podněty. V průběhu fetálního vývoje, dětství a dospívání pak dochází k senzitivizaci. Jako „first hit“ (první zásah) do vývoje může působit prozánětlivý stav matky při infekci v těhotenství, dále pak časné infekce CNS, či porodní komplikace. Poté nastává období latence, než dojde k „second hit“ (druhému zásahu) – podnětu, který aktivuje procesy imunitního systému v mozku, které potom hypoteticky vedou např. k ovlivnění metabolismu kyseliny kynurenové, NMDA antagonismu, dopaminergní hyperaktivitě. Senzitivizace imunitního systému (s potenciální rolí mikroglie) pak celý proces udržuje a vede k chronifikaci (1).

Aplikace v léčbě schizofrenie

Ve světle výzkumu zánětu u schizofrenie vyvstává otázka, zda můžeme tyto znalosti aplikovat v léčbě pacientů, případně jak selektovat cílovou skupinu, která by z léčby mohla profitovat. Pro tyto účely by zřejmě mohlo postačovat vyšetření CRP. Ačkoliv se jedná o periferní marker zánětu a míra jeho korelace se zánětem v CNS není přesně známa, jedná se o metodu, která je v klinické praxi běžně dostupná. Asi třetina pacientů se schizofrenií má hladinu CRP vyšší než 3 mg/l. Tito pacienti mají také vyšší rezistenci k léčbě a větší kognitivní postižení (18).

V léčbě pacientů se schizofrenií bylo testováno více látek, některé studie však mají metodologické nedostatky a obvykle nedocházelo k selekci pacientů s jasnými markery zánětu. Zamýšleno je jejich využití jako přídatné léčby k antipsychotické medikací, kde by měly efekt na pozitivní a negativní příznaky, celkovou funkci a kognici (23). Z testovaných preparátů byl zaznamenán úspěch zejména u dvou kategorií léků: inhibitorů cyklooxygenázy a antibiotika minocyklinu

(18). Z první kategorie jde o aspirin a celekoxib. Aspirin se na základě metaanalýzy, byť s výhradami ohledně potencionálních nežádoucích účinků, prozatím jeví jako nejslibnější kandidát (23). Metanalýza čtyř provedených randomizovaných kontrolovaných studií celekoxibu uvádí, že byt jsou výsledky nekonzistentní, naznačují možnost jeho použití u pacientů s první atakou psychózy (24). Druhou kategorií reprezentuje minocyklin, antibiotikum, které je schopné překonat hematoencefalickou bariéru a působí proti aktivaci mikroglie. Byl popsán jeho pozitivní efekt na negativní a kognitivní příznaky v předléčbě schizofrenie (1, 23).

Mezi další testované látky patří omega-3 mastné kyseliny, které by mohly vykazovat účinnost u pacientů s první epizodou psy-

chózy, hormony (estrogen/pregnenolon), interferon- γ , N-acetyl cystein nebo například erythropoetin (18, 23). Na experimentální úrovni se uvažuje o využití monoklonálních protilátek proti cytokinům nebo inhibitorů Janus-kináz. Tyto látky jsou využívány například v terapii revmatoidní artritidy a idiopatických střevních zánětů (18). Další doporučení se vztahuje na nefarmakologické intervence ke snížení zánětlivosti: fyzická aktivita, pokus o redukci kouření, redukce hmotnosti, zdravá výživa – středomořská dieta. Experimentálně efekt těchto metod na zánětlivost u pacientů se schizofrenií ověřen nebyl (18).

Závěr

Současný výzkum opodstatňuje úvahy o propojení psychotických onemocnění se

zánětem. Na jedné straně stojí psychotické příznaky u autoimunitních onemocnění, vedoucí až k popsání „autoimunní psychózy“. Na druhé straně je pak subpopulace pacientů se schizofrenií, kteří zároveň vykazují známky dysregulace imunitního systému. Tato skupina je specifická vyšší rezistencí k léčbě a horším funkčním postižením. S cílem pomoci právě těmto pacientům se pozornost nyní soustřeďuje i na možné využití protizánětlivých látek jako adjuvancií k antipsychotické léčbě. V budoucnu můžeme s nadějí očekávat další poznatky v této oblasti, které snad pomohou osvětlit patogenetické mechanismy psychotických onemocnění a přinesou nové terapeutické možnosti, naznačena je i možnost biologické léčby.

LITERATURA

- Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull.* 2018; 44(5): 973–982.
- Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol.* 2019; 10: 1696.
- Köhler-Forsberg O, Müller N, Lennox BR. Editorial: The Role of Inflammation in the Etiology and Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 603296.
- Shakhar K. The Inclusive Behavioral Immune System. *Front Psychol.* 2019; 10: 1004.
- Schaller M, Miller GE, Gervais WM, Yager S, Chen E. Mere visual perception of other people's disease symptoms facilitates a more aggressive immune response. *Psychol Sci.* 2010; 21(5): 649–652.
- Mortensen CR, Becker DV, Ackerman JM, Neuberg SL, Kenrick DT. Infection breeds reticence: the effects of disease salience on self-perceptions of personality and behavioral avoidance tendencies. *Psychol Sci.* 2010; 21(3): 440–447.
- Huang JY, Sedlovskaya A, Ackerman JM, Bargh JA. Immunizing against prejudice: effects of disease protection on attitudes toward out-groups. *Psychol Sci.* 2011; 22(12): 1550–1556.
- Schwambergová D et al. Role behaviorálního imunitního systému v obraně proti infekcím. *Čes a slov Psychiatr* 2020; 116(5): 234–242.
- Schaller M. Parasites, Behavioral Defenses, and the Social Psychological Mechanisms through Which Cultures Are Evoked. *Psychological Inquiry.* 2016; 17(2): 96–101.

- Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *J Psychopharmacol.* 2012; 26(5 Suppl): 33–41.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, Mortensen PB. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(3): 521–528.
- Köhler O, Petersen L, Mors O, Mortensen PB, Yolken RH, Gasse C, Benros ME. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(2): 97–105.
- Leboyer M, Oliveira J, Tamouza R, Groc L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology (Berl).* 2016; 233(9): 1651–1660.
- Kepińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918–1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 72.
- Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011; 12: 121–144.
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016; 21(12): 1696–1709.
- Orlovska-Waast S, Köhler-Forsberg O, Brix SW, Nordentoft M, Kondziella D, Krogh J, Benros ME. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis.

- Mol Psychiatry.* 2019; 24(6): 869–887. Erratum in: *Mol Psychiatry.* 2019 Mar 12.
- Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 160.
- Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry.* 2015; 78(1): 28–37.
- Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129(3): 180–192.
- Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013; 39(6): 1174–1179.
- Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B, Tian L, Groc L, Hasan A, Baune BT, Endres D, Haroon E, Yolken R, Benedetti F, Halaris A, Meyer JH, Stassen H, Leboyer M, Fuchs D, Otto M, Brown DA, Vincent A, Najjar S, Bechter K. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(1): 93–108.
- Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53(8): 742–759.
- Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2017; 92: 139–146.

INZERCE