

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT
MEDITSIINITEADUSTE VALDKOND
FÜSIOLOOGIA OSAKOND

Ahto Salumets

***EGF-i, IL1B, IL4 ja IL6* geeni seosed skisofreenia esmase
psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega**

Magistritöö (30 EAP)

Juhendajad vanemteadur Kati Koido, Ph.D.

teadur Tiit Nikopensius, Ph.D.

TARTU 2016

***EGF-i, IL1B, IL4 ja IL6* geeni seosed skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega**

Skisofreenia on multifaktoriaalne neuropsühhiaatiline häire, millel tekkel on olulised nii geneetilised eelsoodumused kui ka keskkonnast tingitud faktorid. Paljud uuringud on viidanud tsütokiinide olulisusele skisofreenia etioloogias ja patofüsioloogias. Käesoleva uurimustöö eesmärgiks oli uurida, kas *EGF-i, IL1B, IL4* ja *IL6* ühenukleotiidsed polümorfismid võiksid olla seotud skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega. Juhtkontroll uuringusse kaasati 239 isikut, kuhu kuulusid 103 esmase psühhootilise episoodiga patsienti ja 22 prodroomsete sümptomitega isikut ning 114 tervet kontrollisikut. Uuringu tulemusena leiti piiripealne seos *IL4* geenis paikneva polümorfismi rs2070874-ga. Lisaks viidi läbi ka haplotüübianalüüs, mille tulemusena leiti statistiliselt oluline seos *IL1B* geeni rs1143627-rs16944 haplotüübiga. Käesolev uuring viitab, et Eesti populatsioonis võivad antud *IL4* ja *IL1B* geenide polümorfismid olla seotud skisofreeniaga.

Märksõnad: skisofreenia, *EGF, IL1B, IL4, IL6*

CERCS: B220

Association study between *EGF, IL1B, IL4* and *IL6* genes and schizophrenia`s first-episode psychosis and prodrome symptoms

Schizophrenia is a multifactorial neuropsychiatric disorder whose aetiology is associated with genetic predisposition and environmental risk factors. Ample of studies have suggested that dysfunctions of inflammatory cytokines could be involved in the aetiology and pathophysiology of schizophrenia. The aim of the present study was to explore the possible role of the *EGF, IL1B, IL4* and *IL6* single nucleotide polymorphisms in first episode psychosis and prodrome symptoms. A case control association study comparing allele frequencies in 239 subjects (103 first-episode psychosis patients, 22 individuals with prodrome symptoms and 114 controls) was performed. A nearly significant association was found with the *IL4* gene polymorphism rs2070874. Haplotypes were also investigated and a statistically significant association was found with the *IL1B* gene rs1143627-rs16944 haplotype. Findings of the present study suggest that polymorphisms of *IL4* and *IL1B* genes may play a role in schizophrenia`s susceptibility in Estonian population.

Keywords: schizophrenia, *EGF, IL1B, IL4, IL6*

SISUKORD

LÜHENDID	4
SISSEJUHATUS.....	6
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	8
1.1 Skisofreenia sümptomid	8
1.1.1 Positiivsed sümptomid	9
1.1.2 Negatiivsed sümptomid	10
1.1.3 Kognitiivsed sümptomid	11
1.2 Epidemioloogia.....	12
1.3 Skisofreenia tekke hüpoteesid	15
1.3.1 Neuroarenguline mudel.....	15
1.3.2 Neurodegeneratiivne hüpotees	20
1.3.3 Dopamiini hüpotees	21
1.3.4 Erutuvustoksilisuse ehk glutamatergiline hüpotees	21
1.4 Geneetika	22
1.5 Epidermaalne kasvufaktor (EGF).....	24
1.6 Interleukiin 1 beeta (IL-1 β)	26
1.7 Interleukiin 4 (IL-4).....	28
1.8 Interleukiin 6 (IL-6).....	29
2. EKSPERIMENTAALOSA	32
2.1 Töö eesmärk	32
2.2 Materjalid ja meetodika.....	32
2.2.1 Katseisikud.....	32
2.2.2 DNA eraldamine ja genotüpeerimine	33
2.2.3 Statistiline analüüs	35
2.3 Tulemused ja arutelu	35
KOKKUVÕTE.....	44
SUMMARY	45
TÄNUAVALDUSED	47
LISAD	48
KASUTATUD KIRJANDUS	53
LIHTLITSENTS	79

LÜHENDID

AP-1	aktivaatorvalk 1 (<i>activator protein-1</i>)
Bax	<i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BDNF	aju närvikasvufaktor (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
C4	komplement komponent 4 (<i>complement component 4</i>)
C4A	komplement komponent 4A (<i>complement component 4A</i>)
C4B	komplement komponent 4B (<i>complement component 4B</i>)
CACNA1C	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C</i>
CACNA1I	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha1 I</i>
CACNB2	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2</i>
COMT	katehhool-O-metüültransferaas (<i>catechol-O-methyl-transferase</i>)
DISC1	<i>disrupted in schizophrenia 1</i>
DTNBP1	<i>dystrobrevin binding protein 1</i>
DRD2	dopamiini retseptor D2 (<i>dopamine receptor D2</i>)
EGF	epidermaalne kasvufaktor (<i>epidermal growth factor</i>)
EGFR	epidermaalse kasvufaktori retseptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
GABA	gamma-aminovõihape (<i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GRE	<i>glucocorticoid response element</i>
GRIA1	<i>glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1</i>
GRINaA	<i>glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1a (glutamate binding)</i>
GRM3	<i>glutamate metabotropic receptor 3</i>
IgG	immuunglobuliin G (<i>immunoglobulin G</i>)
IgE	immuunglobuliin E (<i>immunoglobulin E</i>)
IgM	immuunglobuliin M (<i>immunoglobulin M</i>)
IL-1	interleukiin 1 (<i>interleukin 1</i>)
IL-1 α	interleukiin 1 alfa (<i>interleukin 1 alpha</i>)
IL-1 β	interleukiin 1 beeta (<i>interleukin 1 beta</i>)
IL-1R	interleukiin 1 retseptor (<i>interleukin 1 receptor</i>)
IL-1RII	interleukiin 1 retseptor tüüp II (<i>interleukin-1 type II receptor</i>)

IL-1RN	interleukiin 1 retseptori antagonist (<i>interleukin 1 receptor antagonist</i>)
IL-4	interleukiin 4 (<i>interleukin 4</i>)
IL-6	interleukiin 6 (<i>interleukin 6</i>)
IL-8	interleukiin 8 (<i>interleukin 8</i>)
MHC	peamine koosobivuskompleks (<i>major histocompatibility complex</i>)
MRI	magnetresonantskuvamine (<i>magnetic resonance imaging</i>)
NF-IL6	<i>nuclear factor IL6</i>
NF-κB	<i>nuclear factor kappa B</i>
NMDA	N-metüül-D-aspartaat (<i>N-methyl-D-aspartate</i>)
<i>NRG1</i>	neureguliin 1 (<i>neuregulin 1</i>)
poly I:C	<i>polyinosinic:polycytidylic acid</i>
PPI	<i>prepulse inhibition</i>
SP1	<i>Sp1 Transcription Factor</i>
<i>SRR</i>	seriini ratsemaas (<i>serine racemase</i>)
T-ARMS-PCR	<i>tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction</i>
Th1	T-abistajarakk tüüp 1 (<i>T-helper lymphocytes type 1</i>)
Th2	T-abistajarakk tüüp 2 (<i>T-helper lymphocyte type 2</i>)
TNF-α	kasvaja nekroosifaktor alfa (<i>tumor necrosis factor alpha</i>)

SISSEJUHATUS

Skisofreenia on raske ajuhaigus, millel on tõsised tagajärjed nii selle haiguse käes kannatavatele inimestele kui ka nende lähedastele. Haiguse levimuseks on hinnatud ligikaudu 1% ning arenenud maades loetakse skisofreeniat kümne peamise töövõimetuse põhjuse hulka. Haiguse algusele ehk esmasele psühhoosiepisoodile eelneb sageli prodromaalperiood, mil ilmnevad haiguse varajased tunnused, mis peegeldavad haiguse riski. Haigust ennast iseloomustavad positiivsed, negatiivsed ja kognitiivsed sümptomid. Positiivsete sümptomite hulka kuuluvad näiteks hallutsinatsioonid ja väärkujutelmad, negatiivsete sümptomite hulka kuuluvad apaatsus ja sotsiaalne võõrandumine ning kognitiivseteks sümptomiteks on näiteks üldine intelligentsi langus ja töömälu kahjustus. Skisofreenia puhul on tegu väga kompleksse etioloogiaga haigusega, mille tekke kohta on välja töötatud väga palju erinevaid teooriaid, kuid haiguse tekkepõhjused on siiski jäänud suures osas selgusetuks. Tänapäeval on valdavaks neuroarenguline teooria, mis väidab, et haigus on tingitud neuroarenguliste protsesside häirumisest ammu enne kliiniliste sümptomite algust ning on põhjustatud nii geneetiliste kui ka keskkonnategurite poolt.

Üheks enimmainitud skisofreenia riskifaktoriks on ema rasedusaegsed infektsioonid, mis suurendavad järeltulijatel haigestumise tõenäosust. Nendeks infektsioonideks on näiteks punetised ja gripp, kuid seoseid on leitud ka teiste infektsioonidega. Ka loomkatsed on näidanud nende infektsioonide kahjulikku mõju järeltulijatele ning on leitud, et teatud tsütokiinid on olulised katseloomadel skisofreeniasarnaste käitumuslike anomaaliate tekkes. Tsütokiinid, mis on nii põletikuliste reaktsioonide kui ka aju arengu regulaatorid, sobivad väga hästi haiguse geneetiliste ja keskkonnakomponentide ühendajateks. Nimelt ema rasedusaegsed infektsioonid põhjustavad tsütokiinide produktsiooni ja tsütokiinid võivad edastada perifeerseid põletikulisi signaale mitteküpsesse ajukudedesse ning häirida aju arengut muutes selle hilisemas eas vastuvõtlikumaks neuropsühhiaatrilistele haigustele.

Antud kontekstis on huvipakkuv leida, et esmase psühhootilise episoodiga patsientidel oli enne antipsühhootikumide manustamist olulised muutused EGF-i, IL-1 β , IL-4 ja IL-6 tasemetes veres võrreldes tervete kontrollidega. Käesolev uurimustöö on ajendatud sellest leiust ning selle eesmärgiks on uurida *EGF*-i geeni polümorfismide rs4444903, rs11568835, rs3733625, rs3756261, rs11569017, *IL1B* geeni polümorfismide rs16944, rs1143633, rs1143627, *IL4*

geeni polümorfismi rs2070874 ning *IL6* geeni polümorfismide rs1800795 ja rs1800797 võimaliku seost skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Skisofreenia on ajuhaigus, millel on tõsised tagajärjed nii selle haiguse käes kannatavatele inimestele kui ka nende perekondadele ning kogu ühiskonnale. Kuna tegu on väga raske haigusega ning eluea jooksul haigestuvad väga paljud inimesed sellesse haigusesse, siis on skisofreenia puhul tegemist ühe peamise tervise probleemiga (Tsuang jt, 2011). Arenenud maades loetakse skisofreeniat kümne peamise töövõimetuse põhjuse hulka (Murray ja Lopez, 1996). 2004. aastal avaldatud artiklis toodi välja, et skisofreenia on oluline koormus tervishoiusüsteemile, nimelt sellest haigusest tingitud kulutused moodustavad ligikaudu 1,5 - 3% kõigist tervishoiukulutustest (Knapp jt, 2004).

Skisofreenia on väga kompleksne haigus nii etioloogia kui ka sümptomite poolest. Seda haigust on uuritud üle sajandi, kuid selle põhjused, areng, patoloogia ja ravi on jäänud suures osas selgusetuks. Tänu uute tehnoloogiate kasutuselevõtule, nagu näiteks ajukuvamise ja molekulaargeneetilised tehnoloogiad, on nendes valdkondades viimase 40 aastaga toimunud suur edasimineku. Samuti on edasimineku kaasa aidanud skisofreenia diagnoosi pidev reformuleerimine. Tänapäeval käsitletakse skisofreeniat kui ebanormaalse psühholoogilise funktsioneerimise kontinuumi lõpp-punkti, mitte kui diskreetset haigust (Tsuang jt, 2011). Lisaks on retrospektiivsed uuringud näidanud, et haiguse algusele ehk psühhoosi vallandumisele eelneb sageli prodromaalperiood, mil ilmnevad haiguse varajased tunnused, mis peegeldavad haiguse riski. Prodromaalperioodi kestvus on keskmiselt 4,5 aastat (Häfner ja Maurer, 2006).

Mõiste skisofreenia spekter, mis koosneb skisofreeniast ja sellele lähedastest ning üldjuhul leebematest seisunditest, ei ole uus. Selle kontseptsiooni võttis kasutusele Eugen Bleuler 20. sajandi alguses. Skisofreeniaga sarnased kliinilised omadused ja tõenäoliselt ka põhjused on sellistel häiretel, nagu skisotüüpne, paranoidne ja skisoidne isiksushäire (Tsuang jt, 2011). Järgnevalt on toodud ülevaade skisofreenia sümptomitest.

1.1 Skisofreenia sümptomid

Üks lihtsamaid viise saamaks aru skisofreenia kliinilisest pildist on selle jagamine kaheks kategooriaks: positiivseteks ja negatiivseteks sümptomiteks. Positiivseteks sümptomiteks

nimetatakse sümptomeid, mille puhul esineb inimese käitumises selliseid aspekte, mis normaalselt inimese käitumisrepertuaaris ei tohiks esineda. Negatiivseteks sümptomiteks nimetatakse sümptomeid, mille puhul olulised või normaalselt esinevad aspektid inimese käitumisrepertuaarist on puudulikud või puuduvad sootuks. Positiivsed sümptomid on valdavad haiguse aktiivses faasis, ehk siis kui inimese käitumine on enim häiritud. Tavaliselt viib haiguse aktiivne faas inimese hospitaliseerumiseni. Negatiivsed sümptomid esinevad valdavalt nii prodromaalperioodil, ehk aktiivsele faasile eelneval perioodil kui ka residuaalses faasis, mis märgib aktiivsele faasile järgnevat perioodi (Tsuang jt, 2011).

1.1.1 Positiivsed sümptomid

Peamisteks positiivseteks sümptomiteks on väärkujutelmad ja hallutsinatsioonid. Hallutsinatsioonidest on valdavaks kuulmishallutsinatsioonid, mis võtavad tavaliselt hääle vormi ning kommenteerivad inimese mõtteid või tegevusi. Harvemini esineb ka nägemis-, lõhna- ja maitsehallutsinatsioone. Vahel esinevad ka somaatilised hallutsinatsioonid, mille puhul tajutakse vääralt keha organeid (Tsuang jt, 2011).

Väärkujutelmad on vääruskumused, mis ei muutu loogilise mõtlemise või kogemuse tulemusena. Need on üheks levinumaks mõtlemise häireks skisofreenikutel ning nende sisu on suuresti seotud inimese kultuurilise kontekstiga. Väärkujutlemade seas üheks levinuimaks on paranoidsed vääruskumused, mille puhul inimesed väidavad, et keegi tahab neile kas füüsiliselt või vaimselt kahju teha. Sagedaseks väärkujutelmaks on ka n-õ mõtete levimine, mille puhul inimene arvab, et tema mõtted öeldakse valjult välja ning teised inimesed kuulevad seda. Lisaks kuuluvad tavalisemate väärkujutelmade hulka ka mõtete sisestamine ja eemaldamine. Mõtete sisestamise puhul inimene arvab, et ideed on välise allika poolt viidud tema teadvusesse ning mõtete eemaldamise puhul inimene arvab, et keegi on tema mõtted eemaldanud tema teadvusest. See ilmneb tihti blokeerumisena, mis tähendab järsku kõne lõppemist keset kõnevoolu (Tsuang jt, 2011).

Väärkujutelmad on küll peamised mõtlemise häired skisofreenia puhul, kuid nendega kaasneb tihti ka ebaloogiline mõtlemine. Üheks põhjuseks, miks arutluskäik on kahjustunud on assotsiatsioonide lõdvenemine. See tähendab, et indiviid seostab omavahel mitte seoses olevaid kontseptsioone. Selle ekstreemseks näiteks on n-õ sõnasalat, mille puhul indiviidi jutus pole peaaegu ükski sõna süntaktiliselt või semantiliselt seotud teistega (Tsuang jt, 2011).

Positiivse sümptomina kvalifitseerub ka ekstreemne motoorne erutus, mis esineb mõnedel skisofreeniajuhtudel. Seda nimetatakse katatoonseks erutuseks, mis koosneb mitteregulaarsetest episoodidest kontrollimata ja organiseerimata liigutustest (Tsuang jt, 2011).

1.1.2 Negatiivsed sümptomid

Nii nagu positiivsed sümptomid kahjustavad ka negatiivsed sümptomid kognitiivseid, emotsionaalseid ja käitumuslike aspekte, kuid teevad seda vähenenud väljanäitamise või reaktsiooni suunas. Negatiivsed sümptomid võivad olla kroonilisemad ning laastavamad kui positiivsed sümptomid ning neid on ka raskem defineerida, usaldusväärselt hinnata ja ravida. Need on ka peamised töövõimetuse põhjustajad (Tsuang jt, 2011).

Negatiivsetest sümptomitest on valdavaks sellised, mis väljenduvad mõtlemise produktiivsuse langusel. Nendeks on sõnade vaesus kõnelemisel, mis tähendab, et inimene räägib väga vähe omal initsiatiivil või ka vastusena küsimustele. Ekstreemsuseks on mutism, mille puhul inimene ei räägi üldse, kuigi on füüsiliselt võimeline seda tegema. Samuti on üheks tunnuseks kõne sisu puudumine, ehk rääkimisel antakse edasi väga vähe infot. Lisaks veel vastamise suurenenud latentsus, mis tähendab, et indiviid vastab küsimustele suure viivitusega. Esineb ka blokeerimine ehk kõne äkiline katkemine, kus inimene ei suuda enam kõnelemist jätkata. See sümptom kaasneb tavaliselt mõtete eemaldamise väärkujutelmaga (Tsuang jt, 2011).

Skisofreenia negatiivseid sümptomeid iseloomustab emotsionaalse reageerimisvõime vähenemine või kadumine. Seda tuvastatakse näiteks miimika mittemuutumisel, vähesel silmsidel, žestide ja vokaalse rõhu kadumisel. Veel üheks sagedaseks negatiivseks sümptomiks on anhedoonia ehk võimetus tunda naudingut. See väljendub indiviidi huvipuuduses varem meeldiva tegevuse suhtes. Skisofreenia üheks negatiivseks sümptomiks on ka katatooniline stuupor, mis väljendub indiviidi sisuliselt kõigi liigutuste kadumises ehk teisisõnu ei suuda inimene antud momendil ei rääkida ega liigutada. Kui varem oli katatoonia skisofreenia puhul küllaltki tavaline, siis tänapäeval on see võrdlemisi haruldane. Üheks selle põhjuseks peetakse haiguse paremat ravimist enne katatoonia ilmnemist, kuid faktoreid arvatakse olevaid veel (nt muutused haiglasse vastuvõtul ning sotsiaalse keskkonna muutumine, nagu näiteks narkootikumide ja retseptiravimite

kasutamine). Skisofreenia puhul on tavalisteks käitumuslikeks muutusteks ka vähene enda eest hoolitsemine, halb hügieen ning sotsiaalne võõrandumine (Tsuang jt, 2011).

1.1.3 Kognitiivsed sümptomid

Lisaks eelnevalt mainitud mitmekesistele sümptomitele, mis kliiniliselt defineerivad haiguse, on üha rohkem tähelepanu hakatud pöörama ka kognitiivsetele sümptomitele. On leitud, et kognitiivsed kahjustused on skisofreenia patsientide hulgas valdavad, kui isegi mitte universaalsed, ehkki nende kahjustuste ulatus on varieeruv (Keefe jt, 2005). Tähelepanuväärne on ka asjaolu, et mitmed kognitiivsed kahjustused eristavad skisofreenia patsiente tervetest kontrollidest suurel määral, nimelt on neil efekti suurus ligikaudu 1 (Reichenberg, 2010). On ka välja pakutud, et kognitiivsed sümptomid iseloomustavad haiguse funktsionaalset lõpptulemust paremini kui klassikalised sümptomid (Green jt, 2000). Skisofreenia patsientidel on täheldatud olulist üldise intellektuaalse võimekuse kahjustust (Heinrichs ja Zakzanis, 1998 ja Laws, 1999) ning metaanalüüsidel põhinevas uuringus on leitud, et haiguse efekti suurus IQ-le on üle 1 (Reichenberg 2010). Olgugi, et kognitiivne defitsiit skisofreenikutel paistab olema üldisema iseloomuga (Dickinson jt, 2008), on täheldatud ka spetsiifilisetemate kahjustuste olemasolu. Nimelt on leitud kahjustusi episoodilises mälus (Aleman jt, 1999; Ranganath jt, 2008), protsessimise kiiruses (Dickinson jt, 2007), verbaalses soravuses (Henry ja Crawford, 2005), tähelepanus (Fioravanti jt, 2005) ning täidesaatvates funktsioonides ja töömälus (Reichenberg ja Harvey, 2007; Barch ja Smith, 2008).

Kognitiivse funktsioneerimise kulgu terve haiguse jooksul pole täpselt kirjeldatud, kuid seda on uuritud tagasivaatavalt. Nimelt Bilderi jt poolt läbi viidud uuring viitab, et kognitiivsete võimete langus hakkab pihta varakult. Antud uuringus leiti, et juba 1. klassi õpilastel, kellel hiljem arenes välja skisofreenia, oli märgata kognitiivsete funktsioonide häirumist. Enne psühhoatiliste sümptomite ilmnemist võis veel lisanduda ka väike kognitiivsete võimete langus, kuid haiguse esmase episoodi ilmnemisega kaasnes juba märgatav kognitiivne kahjustus (Bilder jt, 2006). Lisaks on teada ka asjaolu, et kognitiivsete võimete langus esineb skisofreenia patsientide mittehaigetel sugulastel, kuid siiski vähemal määral (Hoff jt, 2005; Whalley jt, 2007). Tõenäoliselt on see leid seotud patsiendi geneetilise eelsoodumusega skisofreeniasse haigestumise suhtes (Snitz jt, 2006).

1.2 Epidemioloogia

Skisofreenia on tõsine ja krooniline neuropsühhiaatiline haigus, mille levimus on ligikaudu 1%. Üks detailsemad skisofreenia levimuse uuringuid viidi läbi Soomes ning seal saadi tulemuseks 0,87% (Perälä jt, 2007). McGrathi jt poolt 2004. aastal avaldatud metaanalüüsis saadi skisofreenia haigestumuse mediaaniks 15,2 / 100 000 inimese kohta ning 10% ja 90% kvantiilid oli vastavalt 7,7 ja 43,0 / 100 000 inimese kohta (McGrath jt, 2004). Skisofreenia haigestumuse puhul on leitud ka väike erinevus sugude vahel, nimelt on haigus ligikaudu 1,4 korda sagedasem meestel võrreldes naistega (Aleman jt, 2003). Skisofreenia esmased sümptomid ilmnevad tavaliselt vanusevahemikus 15 - 45 eluaastat, kuid harva esineb ka juhtumeid, kui haigestutakse enne puberteeti või peale 50. eluaastat (Tandon jt, 2009). On teada, et mehed haigestuvad skisofreeniasse varem kui naised. Haigestumuse kõrgpunkt on meestel vanuses 20 - 24, samas kui naistel on vastav näitaja 29 - 32 eluaastat. Samas on naistel haigestumuse kõver oluliselt laugem, mis tähendab, et hilisemas eas on naistel rohkem haigestumise juhte (Kirkbride jt, 2006). Arvatakse, et varasem haiguse algus meestel on tingitud mehe aju suuremast vastuvõtlikkusest neuroarengulistele häiretele (Castle ja Murray, 1991) ning põhjus, miks naistel esineb hilisemas eas ehk menopausile järgnevas perioodis liigselt skisofreenia juhtusi, on tingitud östrogeenide antidopaminergilise toime kadumisest (Häfner jt, 1993). Võrreldes meestega on naistel tavaliselt premorbiidne periood parema kuluga ning ka negatiivsed sümptomid avalduvad neil nõrgemalt, kuid afektiivsed sümptomid on tavaliselt tugevamad (Salem ja Kring, 1998; Koster jt, 2008). On veel leitud, et naistel on madalam enesetappudemäär, vastavad paremini ravile ning omavad paremat prognoosi (Salem ja Kring, 1998; Lester, 2006; Grossman jt, 2008).

Skisofreenikud elavad keskmiselt vähem kui ülejäänud populatsiooni liikmed. Skisofreenia suremusuuringute süstemaatilises ülevaates saadi standardiseeritud suremuse suhte mediaaniks 2,6 ning ühtlasi leiti ka, et see oli viimastel aastakümnetel järjepidevalt suurenenud. Skisofreenikute suurenenud suremuse peamiseks põhjuseks haiguse varajastes faasides on suitsiid ning hilisemas elus on peamiseks faktoriks kardiovaskulaarsed haigused (McGrath jt, 2008). Nimelt on skisofreenikute seas rohkem suitsetajaid, lisaks on nendel suurema tõenäosusega ebatervislik eluviis ja antipsühhootikumide tarvitamine soodustab ülekaalulisuse teket. Kõik see aitab kaasa metaboolse sündroomi, diabeedi ja kardiovaskulaarhaiguste tekkele ning seega ka suurenenud suremusele (Hoang jt, 2011).

Skisofreeniale on omased mitmesugused riskifaktorid. Üheks sagedamini teatatud riskifaktoriks on sünnieelsed ja sünniaegsed komplikatsioonid. Näiteks on läbi viidud metaanalüüs, mis näitas seoseid skisofreenia ja rasedusaegsete komplikatsioonide, ebanormaalse loote kasvu ja sünnituskompliatsioonide vahel. Rasedusaegsete komplikatsioonide hulka kuulusid näiteks reesuskonflikt ja preeklampsia, ebanormaalse loote kasvu ja arengu hulka kuulusid näiteks madal sünnikaal ja väike pea ümbermõõt ning sünnituskompliatsioonide hulka kuulusid näiteks emaka atoonia, perinataalne asfüksia ja keisrilõige (Cannon jt, 2002). Lisaks on leitud, et hilistalvel ja kevadel sünnib skisofreenikuid kerges ülehulgas (Hare jt, 1972; Machon jt, 1983). Samas on leitud teistsuguseid seoseid, näiteks Kirde-Brasiilias on leitud seos vihmaperioodil sündimise ja skisofreenia vahel (de Messias jt, 2001). Arvatakse, et selliste sündide liig võib tuleneda viiruseinfektsioonidest ning on leitud, et rasedusaegsed infektsioonid suurendavad järeltulijatel skisofreeniasse haigestumise riski (Brown, 2006). Riskifaktorina on veel välja pakutud rasedusaegset D-vitamiini puudust, mis suurendab järglastel skisofreeniasse haigestumise riski (McGrath, 1999).

Üheks riskifaktoriks on ka kõrgem isa vanus. Nimelt mida vanem on mees lapse eostamisel, seda suurema tõenäosusega areneb lapsel skisofreenia (Malaspina jt, 2001). Samas ei ole selge, kas see risk tuleneb bioloogilistest või psühholoogilistest faktoritest. Näiteks mehed, kellel on skisotüüpne isiksus, võivad abielluda hiljem. Samas võib vanemate meeste spermides olla ka rohkem riski suurendavaid mutatsioone tänu spermide eellasrakkude korduvale mitoosile. Tõendusmaterjal siiski eelistab rohkem esimest hüpoteesi, ehk et skisotüüpse isiksusega inimesed loovad omale pere hilisemas eas (Petersen jt, 2011).

Skisofreenia on ülesindatud populatsiooni puuduskannatavates osades (Faris ja Dunham, 1939; Harrison jt, 1995; Allardyce jt, 2005). 1939. aastal avaldatud uuringus leiti, et skisofreenia juhtude hulk oli suurem Chicago vaesemates piirkondades (Faris ja Dunham, 1939). Seda mustrit on järjepidevalt kinnitatud teistes USA ja Euroopa linnades, hiljutisemalt Iirimaal (Kelly jt, 2010). Ühe riskifaktorina on välja toodud ka linnas elamist. Näiteks Rootsi ja Madalmaade uuringud on näidanud, et skisofreeniasse haigestumus on kõrgem neil, kes on sündinud või üles kasvanud linnas (Lewis jt, 1992; Marcelis jt, 1998). Pedersen ja Mortensen demonstreerisid Taanis, et mida suuremas linnas ja mida kauem nimene oli seal elanud, seda suurem oli risk (Pedersen ja Mortensen, 2001). Samuti on näidatud, et skisofreeniasse haigestumus oli Lõuna-Londonis kõrgem kui Nottinghamis ja

Bristolis (Kirkbride jt, 2006) ning ka Lõuna-Londonis olid haigestumusel suured variatsioonid (Kirkbride jt, 2007). Nimelt kõige kõrgemad väärtused olid alades, kus oli sotsiaalne sidusus kõige madalam. Samuti on see kooskõlas Chicago uuringuga, milles arvati, et sotsiaalne isolatsioon sotsiaalselt organiseerimata linnaosades võib suurendada skisofreenia riski (Faris ja Dunham, 1939).

Suurenenud skisofreeniajuhtude hulka on täheldatud ka migrantide seas võrreldes inimestega, kellel pole ei isiklikku ega perekondlikku seost migratsiooniga (Cantor-Graae ja Selten, 2005). On leitud, et skisofreenia on sagedasem Euroopasse rändavate mustanahaliste migrantide seas võrreldes valgenahaliste või Aasiast pärit migrantidega (Cantor-Graae ja Selten, 2005). Inglismaal on leitud, et mustanahalistel migrantide ja nende lastel oli vähemalt kuus korda suurem skisofreeniasse haigestumus võrreldes valgenahalise briti populatsiooniga (Eranti jt, 2013). Huvipakkuv on uuring Inglismaal elavate Aafrika-Kariibi patsientide sugulastega, milles leiti, et risk haigestuda skisofreeniasse oli nendel sugulastel, kes elasid Kariibidel oluliselt madalam võrreldes Inglismaal elavate sugulastega (Hutchinson jt, 1996). Need tulemused viitavad mingile keskkonnafaktorile, mis mõjutab neid Euroopas, kuid mitte nende inimeste kodumaal. Üheks oluliseks faktoriks näib olevat etniline jaotus. Nimelt on Londonis leitud, et mida väiksem on mitte-valgete vähemuste osakaal üldpopulatsioonis, seda suurem on skisofreenia risk vähemuspopulatsioonis. Seega vähene sotsiaalne tugi ja suurenenud diskrimineerimine võivad suurendada haiguse riski, eriti alades, kus vähemuspopulatsioon on väga väike (Boydell jt, 2001).

Oluliseks riskifaktoriks on ka narkootikumid. Pidev amfetamiini, metamfetamiini ja kokaiini tarvitamine võib viia paranoidse skisofreenia sarnasesse seisundisse (Murray jt, 2013). Rohkem on hakatud tähelepanu pöörama ka kanepi ja psühhoosi vahelistele seostele. Algselt arvati, et skisofreenikud tarvitasid kanepit, et leevendada oma negatiivseid ja afektiivseid sümptome või leevendada antipsühhootikumide düsfoorilisi kõrvaltoimeid (Peralta ja Cuesta, 1992; Hambrecht ja Häfner, 1996). Kuid on leitud, et kanepi või selle aktiivse komponendi - tetrahüdrokannabinooli tarvitamine kutsub esile psühhootilisi episoodide (D'Souza jt, 2004; Morrison jt, 2009). Samuti on teada, et püsiv kanepi tarvitamine halvendab olemasoleva psühhootilise haiguse kulgu (Grech jt, 2005). On leitud, et kõrgem risk on neil, kellel on perekonna ajaloos esinenud psühhootilisi juhtumeid või kellel on psühhootilisele vastuvõtlikum isiksus (Henquet jt, 2008) ja neil, kes alustavad kanepi tarvitamist varakult (Arseneault jt, 2004; Henquet jt, 2005). Pole teada,

mis mehhanismil kanep riski suurendab, kuid on teada, et sellel on mõju dopamiinisüsteemile (Tanda jt, 1997).

Riskifaktoritena on veel mainituda ka lapseas füüsilist ja seksuaalset kuritarvitamist ning kiusamist (Stilo ja Murray, 2010). Nimelt on leitud, et kiusamine on seotud psühhootiliste sümptomite ilmnemisega (Arseneault jt, 2010). Näiteks ühes uurimuses on leitud, et psühhootiliste sümptomite tekke risk oli kaks korda suurem nendel, keda oli kiusatud 8 - 10 aasta vanuselt (Schreier jt, 2009). Psühhooosi saanud inimesed teatavad ka keskmiselt rohkem, et haigestumisele eelnes neil mingisugune tugevalt stressitekitav sündmus, näiteks kallaletung (Beards jt, 2013). On ka leitud, et vanema kaotus noores eas, eriti enne 9. eluaastat on seotud enam kui kolmekordse skisofreeniasse haigestumise riskiga (Agid jt, 1999).

1.3 Skisofreenia tekke hüpoteesid

Skisofreenia etioloogia ei ole täpselt teada ning selle haiguse tekke kohta on arendatud mitmesuguseid teooriaid. 1980. aastatel hakati spekulerima, et skisofreenial võib olla oluline arenguline komponent (Murray ja Lewis, 1987; Weinberger, 1987) ning seda hüpoteesi on toetanud ka mitmed neuropatoloogilised ja epidemioloogilised uuringud (Fatemi ja Folsom, 2009). Kuid on ka mõningaid uuringuid, mis näitavad skisofreenikutel progressiivseid morfoloogilisi muutusi, siis on välja käidud hüpotees, et tegu võib olla hoopis neurodegeneratiivse haigusega (Arnold et al. 1996, Harrison 1999). Lisaks on skisofreenia tekke kohta pakutud välja mitmeid erinevatel neurotransmitterisüsteemidel põhinevaid hüpoteese, millest enamlevinumad on seotud dopamiini ja glutamaadiga.

1.3.1 Neuroarenguline mudel

Skisofreenia tekke kohta on välja pakutud mitmeid teooriaid, kuid saadud andmed toetavad kõige enam just neuroarengulist hüpoteesi, mis on olnud valdavaks skisofreenia tekke hüpoteesiks juba üle kolmekümne aasta (Rapoport et al. 2005). See hüpotees väidab, et antud haigus on tingitud neuroarenguliste protsesside häirumisest ammu enne kliiniliste sümptomite algust ning on põhjustatud nii geneetiliste kui ka keskkonnategurite poolt (Singh et al. 2004). Selle teooria järgi viivad arengulised häired osadel juhtudel esimese trimestri lõpus ja teise trimestri alguses, teistel juhtudel hilisemad arengulised häired

patoloogiliste neuroringete akitvatsioonini noorukieas ja varajases täiskasvanueas. Nende patoloogiliste neuroringete aktivatsioon viib omakorda positiivsete ja negatiivsete sümptomite ilmsemiseni ning skisofreenia tekkeni (Fatemi ja Folsom, 2009). Ehk teisisõnu neuroarenguline hüpotees väidab, et skisofreenia etioloogia hõlmab nii geneetilisi kui ka keskkonnategureid, mis põhjustavad patoloogilisi protsesse enne, kui aju jõuab täiskasvanu anatoomilisele tasemele (Rapoort jt, 2005).

Üheks tuntumaks neuroanatomiliseks hälbeks skisofreenia puhul on ajuvatsakeste suurenemine (Wright jt, 2000). Esmakordselt teatati sellest 1976. aastal ilmunud artiklis, milles leiti, et väikesel grupil kroonilistel skisofreenikutel esines lateraalsete ajuvatsakeste suurenemine (Johnstone jt, 1976). Sellele järgnes suurel hulgal kompuutertomograafia ja magnetresonantstomograafia uuringuid, mis on näidanud lateraalsete ja kolmanda ajuvatsakese suurenemist skisofreenikutel. Lawrie ja Abukmeil avaldasid 1998. aastal artikli, kus oli toodud süstemaatiline ülevaade neljakümnest volumeetrisest magnetresonantstomograafia uuringust. Nende uuringute andmete põhjal arvutasid nad ajuvatsakeste suurenemise mediaani, mis oli ligikaudu 40%. Keskmiselt oli vatsakeste suurenemine seotud 3% hallaine kadumisega. Suuremal hulgal oli ajukude vähenenud temporaalsagaras ning mediaalsetes temporaalsetes struktuurides nagu hipokampus, parahipokampaalkäär ja amügdala (Lawrie ja Abukmeil, 1998). Mitmed uuringud on näidanud, et ajuvatsakeste suurenemine esineb esmase psühhoosiga patsientidel ja ravimeid mitte kasutavatel patsientidel (Gur jt, 1998; Zipursky jt, 1998; Whitworth jt, 1998). Lisaks on leitud, et noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kellel on tuginedes nende perekonna ajaloole kõrge skisofreeniasse haigestumise risk, on täheldatud suurenenud ajuvatsakesi (Cannon jt, 1993) ning väiksemaid mediaalseid temporaalsagaraid (Lawrie jt, 1999). Need uuringud viitavad, et need neuropatoloogilised muutused ei ole ainult haiguse ja selle ravi tagajärg, vaid need muutused on olemas ka enne ning seega toetavad antud uuringud skisofreenia neuroarengulist hüpoteesi. Skisofreenia neuroarengulist hüpoteesi toetavad ka järgmised leiud. Nimelt on leitud, et skisofreenikutel on entorinaalkorteksis neuronid ebanormaalselt klasterdunud (Falkai jt, 2000) ning neuronite migratsiooni häireid on leidnud ka teised uuringud (Jakob ja Beckmann, 1986; Akbarian jt, 1993, Akbarian jt, 1996).

Neuroarengulist hüpoteesi toetab ka asjaolu, et skisofreeniale on omased mitmed kaasasündinud anomaaliad. Selliste füüsiliste anomaaliade hulka kuuluvad mõhnkeha agenees ehk selle osaline või täielik puudumine, Sylviuse juha stenoos ehk ahenemine, mis

blokeerib ajuvedeliku liikumise, tserebraalne hamartoom, mis tähendab, et esinevad põletikukolded, mis koosnevad organiseerumata küpsetest neuronitest, gliia- ja ganglionrakkudest ja veresoontest ning viienda ajuvatsakese sulgumise häire. Skisofreenikutel on veel täheldatud madalal asetsevaid kõrvu ja silmaavasid ning suuri vahesid esimese ja teise varba vahel. Need anomaaliad viitavad arenguhäiretele esimesel trimestril (Meltzer ja Fatemi, 2000; Lloyd jt, 2008). Lisaks on skisofreenia patsientidel täheldatud dermatoglüüfilisi ebanormaalsusi, mis viitavad kahjulikule sündmusele teisel trimestril. Nimelt on teine trimester kriitiline periood, mil toimub massiivne neuraalrakkude liikumine korteksisse ning samal ajal toimub ka naharakkude migreerumine, mille käigus moodustuvad nahavallid sõrmede pinnale ja loovad sõrmejäljed (Bracha jt, 1992). Näiteks on leitud, et skisofreenikutel on nahavallide arv sõrmejälgedel oluliselt väiksem kui kontrollidel (Avila jt, 2003) ning ühemunaraku kaksikute uuringutes on leitud olulisi sõrmejälgede erinevusi skisofreenikute ja kontrollide vahel (Bracha jt, 1992). Huvipakkuv on ka asjaolu, et lastel, kellel on üks vanematest skisofreenik, on täheldatud nõrki tulemusi tähelepanu- ja neuromotoorse võimekuse testides ning samuti on neil täheldatud meeleolu häireid, liigset rahutust ning puudujääke sotsiaalses suhtlemises (Niemi jt, 2003). Kõik need leiud toetavad väidet, et skisofreenia puhul on tegu sündroomiga, mis on tingitud ebanormaalsest ajuarengust.

Skisofreenia neuroarengulise hüpoteesiga on koosõlas paljud epidemioloogilised uuringud. Nimelt on hulgaliselt uuringuid, mis näitavad, et keskkonnategurid, eelkõige viirushaigused suurendavad skisofreeniasse haigestumise riski (Lewis, 2001; Karlsson jt, 2001). 1972. ja 1983. aastal avaldati artiklid, kus näidati, et hilistalvel ja kevadel sünnib skisofreenikuid ülehulgas ning arvati, et selle põhjuseks võib olla ema rasedusaegne haigestumine grippi (Hare jt, 1972; Machon jt, 1983). Järgnevatel aastatel viidi läbi ulatuslikult uuringuid, mis näitasid, et põhjapoolkeral sünnib skisofreenikuid jaanuarist märtsini 3% - 15% ülehulgas (Boyd jt, 1986; Pallast jt, 1994; Davies jt, 2003; Gallagher jt, 2007). Samuti on näidatud, et ülehulgad talvel sündides ei ole põhjustatud ebaharilikust naiste viljastumismustrist ega ei ole tegu metodoloogilise artefaktiga (Pulver jt, 1992). Soome populatsiooni põhises uuringus on leitud, et inimesed, kes olid eksponeeritud 1957. aasta gripiviirus A2 epideemiale teise trimestri lootelise arengu faasis haigestusid suurema tõenäosusega skisofreeniasse (Mednick jt, 1988). Positiivset seost skisofreenia ja ema rasedusaegse gripiviirusnakkuse vahel toetavad mitmed hilisemad uuringud (Stöber jt,

1992; Mednick jt, 1994; Wright jt, 1995). Lisaks on näidatud, et punetised võivad suurendada nakatunud ema lastel skisofreeniasse haigestumise riski (Brown jt, 2000).

Brown võttis 2006. aastal avaldatud artiklis kokku, kui palju suurendavad infektsioonid raseduse ajal skisofreeniasse haigestumise riski järeltulijatel. Esiteks tõi ta välja, et rasedusaegne punetiste infektsioon on järeltulijatel seotud 10 - 20 kordse skisofreenia riskiga. Teiseks leidis ta, et rasedusaegne gripiviirusinfektsioon esimesel trimestril suurendas skisofreeniasse haigestumist 7 korda ning infektsioon raseduse algusest kuni raseduse keskpaigani suurendas riski 3 korda. Kolmandaks, ema päritolu *Toxoplasma gondii* antikehad suurendasid riski 2,5 korda (Brown, 2006). Huvipakkuv on ka Karlssoni jt poolt 2001. aastal avaldatud artikkel, kus olid toodud andmed retroviiruse rolli kohta skisofreenia patogeneesis. Karlsson jt identifitseerisid retroviiruse polümeraasi geenidega homoloogsed nukleotiidide järjestused 28,6 % esmase skisofreeniku ja 5% kroonilise skisofreeniaga patsientide seljaajuvedelikust. Võrdlusena ei leitud selliseid retroviiruste järjestusi üheltki tervelt inimeselt ega ka inimestelt, kellel oli mittepõletikuline neuroloogiline haigus (Karlsson jt, 2001). Hiljutisem uuring Perroni jt poolt kvantifitseeris inimese endogeense retroviiruse tüüp W perekonna ümbrise- ja kattevalke seerumis. Ümbrisevalkude antigeene tuvastati 23-1 49-st (47%) ja kattevalkude antigeene 24 49-st (49%) skisofreenia patsiendist. Asjaolu, et kontrollidel oli ainult 1 30-st (3%) ümbrise- ja 2 49-st (4%) kattevalkude suhtes positiivne, annab tõendusmaterjali retroviiruste ja skisofreenia vahelise seose kohta (Perron jt, 2008). Antud uuringutest lähtuvalt võib öelda, et skisofreenia võib kujutada rühma häirete ühist fenotüüpi, millede etiopatogenees hõlmab geneetikat ja keskkonnategureid, nagu näiteks viiruste mõju aju küpsemise protsessile (Lewis, 2001).

Arvatakse, et leidub vähemalt kaks mehhanismi, mis vasutavad viiruse efektide ülekande eest emalt lapsele. Esimeseks variandiks on otsene viirusinfektsioon, nimelt on nii eksperimentaalseid (Aronsson jt, 2002; Aronsson jt, 2003) kui ka kliinilisi andmeid (Nakai jt, 2003), mis näitavad, et gripiviirus A võib läbida platsentat. Aronsson jt on näidanud, et kui nakatada tiineid hiiri 14. tiinuspäeval intranasaalselt inimese gripiviiruse A/WSN/33-ga on viiruse RNA ja nukleoproteiinid detekteeritavad loote ajust ning RNA püsis järglastel vähemalt 90 päeva peale sündi (Aronsson jt, 2002). See näitab, et gripiviirus suudab hiires platsentat läbida ning et viiruse komponendid võivad püsida ajus kui n-ö noorukiea saabumiseni. Mitmed uuringud on näidanud, et inimese gripiviirus A suudab nakatada Schwanni rakke (Levine jt, 2003), astrotsüüte, mikrogliaat ja neuroneid (Nakai jt, 2003)

ning hipokampuse GABA(*gamma-aminobutyric acid*)ergilisi neuroneid (Brask jt, 2001) põhjustades sihtmärkrakkudes püsivat infektsiooni. Teiseks mehhanismiks, kuidas ema infektsioon võib mõjutada loodet, on läbi tsütokiinide produktsiooni indutseerimise. On mitmeid kliinilisi ja eksperimentaalseid andmeid, mis näitavad, et inimese gripiviirus on võimeline indutseerima tsütokiinide sünteesi nii ema immuunsüsteemi poolt, platsenta ning loote enda poolt (Hillier jt, 1993; Fidel jt, 1994; Urkabo jt, 2001; Yoon jt, 2003). On olemas seroloogiline tõendusmaterjal, et rasedusaegne gripiviirus põhjustab järeltulijatel suurenenud skisofreenia riski (Brown jt, 2004). Naistel, kellel on raseduse ajal suurenenud IgG (*immunoglobulin G*) ja IgM (*immunoglobulin M*) tasemed või antikehad *Herpes simplex*'i viirus tüüp 2 vastu, on suurem tõenäosus saada laps, kes haigestub skisofreeniasse (Buka jt, 2001). Pärast infektsiooni on tsütokiinide nagu IL-1 β (*interleukin 1 beta*), IL-6 (*interleukin 6*) ja TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) tase kõrgem rasedatel naistel (Hillier jt, 1993; Yoon jt, 2003) ning sama seaduspära kehtib ka loomudelitel puhul (Urkabo jt, 2001). Nimetatud tsütokiinid osalevad aju arengu regulatsioonis ning neid on seostatud ebanormaalse kortikogeneesiga (Merrill, 1992; Mehler ja Kessler, 1997). Nii inimeses kui hiires on tsütokiinide mRNA ekspressioon kesknärvisüsteemis reguleeritud vastavalt arengustaadiumile, tõendades tsütokiinide olulisust närvisüsteemi arengus (Burns jt, 1993; Mousa jt, 1999; Dziegielewska jt, 2000). On teada, et IL-1 β , IL-6 ja TNF- α on võimelised läbima platsentat ning neid sünteesitakse nii ema (McDuffie jt, 2001), platsenta (Menon jt, 1995) kui ka loote (Menon jt, 1995) poolt. On leitud, et TNF- α (Buka jt, 2001) ja IL-8 (*interleukin 8*) (Brown jt, 2004) tase on suurenenud nendel naistel raseduse ajal, kelle järglastel areneb skisofreenia.

Infektsiooni mõju järglaste käitumisele iseloomustab hästi Shi jt poolt läbi viidud käitumiskatse (Shi jt, 2003). Antud katses nakatati hiireliine BALB/c ja C57BL/6 hiirtele kohandatud inimese gripiviirusega tiinuse 9. päeval ning nende hiirte järglastel esines täiskasvanuikka jõudes käitumuslikke häireid. Nimelt uurisid infektsiooniga hiirte järglased oluliselt vähem aega oma ümbrust võrreldes kontrollidega, mis väljendab raskusi stressi talumisel ning sarnaneb skisofreenia puhul nähtuga. Lisaks kontakteerusid antud hiired omavahel vähem, mis näitab ka muutunud sotsiaalset käitumist. Sarnaselt skisofreeniale ja autismile esines nakatatud hiirte järglastel PPI (*prepulse inhibition*) defitsiit (Shi jt, 2003). PPI on liikideülene mõõt esinedes nii hiirtel kui inimestel ning see väljendab närvisüsteemi võimet ajutiselt kohaneda tugeva sensoorse stiimuliga, kui sellele eelneb nõrgem n-õ hoiatav stiimul. Ehk teisisõnu väljendab see närvisüsteemi võimet

eemaldada ebaolulisi stiimuleid kõigist keskkonnastiimulitest. Seda mõõdetakse nõrga eelärritusega võpatustestiga ning test näeb välja järgmine: esiteks kasutatakse eelstiimulit, mis ei kutsu katseloomal esile võpatust ning sellele järgneb võpatust esile kutsuv stiimul. PPI tähendab, et eelstiimul inhibeerib sellele järgneva stiimuli poolt esilekutsuvat võpatust, kuid PPI defitsiidi korral, mis on ka skisofreenikute hulgas arvukalt kinnitatud (Braff jt, 2001; Ludewig jt, 2003; Kumari jt, 2008), eelstiimul ei inhibeeri järgneva stiimuli poolt esile kutsutud võpatust (Powell jt, 2009). Antipsühhootikumid ravivad skisofreenia sümptome ja kõrvaldavad PPI defitsiidi patsientidel, nende manustamine kõrvaldas ka antud hiirtel PPI defitsiidi (Shi jt, 2003).

1.3.2 Neurodegeneratiivne hüpotees

Hälbeline neuraalne areng võib küll seletada skisofreenia patsientidel täheldatud morfoloogilisi muutusi, kuid ei seleta, miks osad neist muutustest on progressiivsed (Harrison, 1999, Lieberman jt, 2001). Sellest ajendatuna on tekkinud skisofreenia neurodegeneratiivne hüpotees. Lieberman jt kinnitasid varasemaid leide ajuvatsakeste suurenemise ja anterioorse hipokampuse mahu vähenemise kohta esmase psühhosisiga skisofreenia patsientidel. Lisaks täheldasid nad, et teatud patsientide rühmal ajuvatsakeste suurenemine progresseerus, mis viitab pidevale patoloogilisele protsessile (Lieberman jt, 2001). Pikaajalises MRI (*magnetic resonance imaging*) uuringus, kus uuriti katsealuseid 4 aasta jooksul, leiti et skisofreenia patsientidel toimus liigne hallolluse vähenemine vasakus superioorses temporaalkäärus ning paremas orbitofrontaalkäärus ning liigne suurenemine linguaalkäärudes ning paremas *cuneuses* (Mane jt, 2009). Lisaks on täheldatud üldist ajumassi vähenemist alates haiguse ilmnemisest (DeLisi jt, 1997; Rapoport jt, 1999).

Peamiseks argumendiks neurodegeneratiivse hüpoteesi vastu on asjaolu, et histopatoloogilised uuringud ei ole leidnud märke gliosisist skisofreenikute ajudest, mis on üheks neurodegeneratsiooni markeriks (Falke jt, 2000; Damadzic jt 2001). Kuid on arvatud, et antud haiguse puhul mängivad olulist rolli apoptootilised mehhanismid, mis ei too kaasa gliosise armide teket (Jarskog jt 2005). Apoptootilisele surmale viitavad järgnevad leiud. Nimelt on leitud, et temporaalses korteksis Brodmanni väljas 21 on skisofreenikutel antiapoptootilise valgu Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) tase oluliselt vähenud (Jarskog jt, 2000) ja Bax (*Bcl-2-associated X protein*)/Bcl-2 suhe on suurenenud, mis viitab, et kroonilistel skisofreenikutel on kortikaalsed rakud apoptoosi suhtes haavatavamad (Jarskog jt, 2004).

1.3.3 Dopamiini hüpotees

Arvid Carlsson formuleeris algupärase dopamiini hüpoteesi, milles ta pakkus välja, et positiivete sümptomite nagu hallutsinatsioonide ja väärkujutelmade tekkepõhjuseks on dopamiini liig (Carlsson ja Lindqvist 1963). Seda hüpoteesi toetas ka korrelatsioon antipsühhootikumide kliinilise doosi ja nende võime vahel blokeerida dopamiiniretseptorit D_2 (Seeman and Lee 1975) ning asjaolu, et dopamiini vabanemist ja toime pikenemist soodustavad ained kutsuvad esile psühhooosi (Lieberman et al. 1987).

Samas on skisofreenia negatiivsed ja kognitiivsed sümptomid üldiselt resistentsed antipsühhootikumide toimele (Keefe jt, 1999). Funktsionaalsed ajukuvamisuuringud viitavad, et need sümptomid võivad olla seotud prefrontaalse korteksi funktsiooni häirumisega (Knable ja Weinberger, 1997). Uuringud primaatidega on näidanud, et dopamiini ülekande defitsiit prefrontaalses korteksis ja vähene dopamiini D_1 retseptorite stimulatsioon põhjustavad kognitiivseid kahjustusi, mis sarnanevad skisofreenia patsientidel nähtuga (Goldman-Rakic jt, 2000). Seega dopamiini ülekande defitsiit prefrontaalse korteksi D_1 retseptorites võib olla seotud skisofreenia kognitiivsete ja negatiivsete sümptomitega.

Praegune arusaam dopamiinist ja skisofreeniast on tuntud kui skisofreenia modifitseeritud dopamiini hüpotees ning see kätkeb endas dopaminergilist tasakaalutust. Nimelt arvatakse, et skisofreenia tekkel on oluline subkortikaalne hüperdopaminergia ning kortikaalne hüpodopaminergia. Ehk teisisõnu subkortikaalsed mesolimbilised dopamiiniprojektsioonid on hüperaktiivsed ning põhjustavad dopamiini D_2 retseptorite hüperstimulatsiooni, mis omakorda põhjustavad positiivsete sümptomite ilmnemise. Mesokortikaalsed projektsioonid prefrontaalsesse korteksisse on aga hüpoaktiivsed ning põhjustavad dopamiini D_1 retseptorite hüpostimulatsiooni, millega kaasnevad negatiivsed sümptomid ja kognitiivsed kahjustused (Davis jt, 1991).

1.3.4 Erutuvustoksilisuse ehk glutamatergiline hüpotees

Glutamaadi antagonistide nagu fenüültsükliidiini ja ketamiini manustamine kutsub lühiajaliselt esile skisofreeniale sarnaseid sümptome. Lisaks on glutamaadi antagonistid veel sellepoolest unikaalsed, et nad mitte ainult ei tekita psühhotomimeetilisi ehk

skisofreenia positiivsete sümptomitega sarnanevaid sümptome, vaid nad kutsuvad esile ka negatiivseid ja kognitiivseid sümptome. Skisofreenia-sarnaste sümptomite indutseerimine toimub läbi N-atsetüül-D-aspartaadi (*N-methyl-D-aspartate*, NMDA) retseptori inhibeerimise (Javitt ja Zukin, 1991; Vollenweider ja Geyer, 2001). Neid efekte on demonstreeritud nii tervetele vabatahtlikele manustamisega (Adler jt, 1999; Krystal jt, 2000; Krystal jt, 2005) kui ka skisofreenikutele manustamisega, kus nad halvendasid sümptome (Lahti jt, 2001). Glutamaadi antagonistide poolt esile kutsutud sümptomaatilised efektid ongi skisofreenia glutamatergilise hüpoteesi aluseks (Kantrowitz ja Javitt, 2012).

Skisofreenia glutamatergiline ehk erutuvustoksilisuse hüpotees väidab, et eksisteerib vähemalt üks skisofreenia patsientide alatüüp, mille puhul progressiivne erutuvustoksiline neuronite surm hipokampuse ja korteksi alades on põhjustatud nendesse aladesse suunatud glutamatergiliste projektsioonide inhibitsiooni kadumise tõttu (Deutsch jt, 2001). Arvatakse, et patsientidel, kellel on erutuvustoksilisusest põhjustatud kahjustus, on haigus kehvena kuluga ning neil väljenduvad selgemalt negatiivsed ja kognitiivsed sümptomid (Deutsch jt, 2001). Selle teooria järgi on korteksis ja hipokampuses NMDA retseptorid GABA kasutavates inhibitoorsetes interneuronites antagoniseeritud, mistõttu ei inhibeerita glutamatergilisi projektsioone ning toimub liigne glutamaadi vabanemine. Liigne glutamaadi vabanemine põhjustab erutuvustoksiliste sündmuste kaskaadi, kuhu kuuluvad reaktiivsete hapnikuühendite teke ja apoptootiline rakusurm (Deutsch jt, 2001).

Kokkuvõttes võib öelda, et skisofreenia etioloogia pole täpselt teada, kuid on tõendeid, mis viitavad, et skisofreenia võib hõlmata kahte patofüsioloogilist protsessi: varajases arengus neuroarengulist ja peale haiguse kulgu neurodegeneratiivset (Mané jt, 2009).

1.4 Geneetika

Valdav arusaam skisofreenia geneetikast on see, et tegu on heterogeense ja multifaktoriaalse haigusega, mille tekkel on olulised paljud väikese efektiga geneetilised polümorfismid (Tandon jt, 2008). Kuid on ka välja pakutud, et skisofreeniat tuleks vaadelda kui kõrgelt heterogeenset geneetilist entiteeti, mis on põhjustatud mitmete kõrge penetrantsusega ja individuaalselt väga harvade mutatsioonide poolt, mis võivad olla spetsiifilised üksikutele juhtudele või perekondadele (McClellan jt, 2007). Perekonna, kaksikute ja adopteerimisüürid on peamised vahendid haiguse geneetilise komponendi

määramisel ning need uuringud viitavad olulisele geneetiliste faktorite mõjule. Nimelt, kui üldpopulatsioonis on tõenäosus, et inimene haigestub skisofreeniasse terve eluea jooksul ligikaudu 1%, siis skisofreenikute esimese astme sugulaste ja kahemunarakukaksikute hulgas on see ligikaudu 9 - 18%, teise astme sugulastel ligikaudu 3 - 6% ja kolmanda astme sugulastel ligikaudu 2 - 3% (Gottesman jt, 1987; Kendler jt, 1993). Ühemunarakukaksikutel, kes jagavad 100% sama geneetilist materjali on vastav näitaja 50 - 70% (Sullivan jt, 2003). Kaksikute uuringute põhjal on hinnatud ka skisofreenia päritavust. Päritavus on defineeritud kui statistik, mis hindab, kui suur osa fenotüübilise tunnuse varieeruvusest populatsioonis on tingitud indiviidide geneetilisest varieeruvusest. Uuringud on hinnanud skisofreenia päritavuseks ligikaudu 80% (Cardno ja Gottesman, 2000; Sullivan jt, 2003).

Adopteerimisuuringud on näidanud suurenenud skisofreenia riski adopteeritud lastel, kelle bioloogilistel vanematel on skisofreenia diagnoos võrreldes lastega, kelle vanematel ei ole psühhootilise haiguse diagnoosi (Lowing jt, 1983; Tienari jt, 2000). Taanis läbi viidud adopteerimisuuringus leiti, et kui adopteeritud lastel oli vanem psühhootilise haigusega, siis nende haigestumise risk skisofreeniasse oli ligikaudu 3 korda kõrgem võrreldes adopteeritute, kelle bioloogilisel vanemal ei olnud diagnoositud psühhootilist haigust (Lowing jt, 1983). Soomes läbi viidud uuringus võrreldi 164 adopteeritud, kelle bioloogilisel emal oli diagnoositud kas skisofreenia või paranoidne psühhosis 197 kontrollrühma adopteerituga ning leiti, et skisofreenia levimus oli riskigrupis 6,7%, samal ajal kui kontrollidel oli vastav näitaja 2,0% (Tienari jt, 2000).

Skisofreeniaga on seostatud paljusid geene ning ühe parema ülevaate nendest assotsiatsioonidest annab mitmetasemeline ülegenoomne assotsiatsiooniuuring, milles oli kokku 36 989 juhtu ja 113 075 kontrolli. Antud uuringu tulemusena leiti 108 skisofreeniaga seotud lookust. Märkimisväärseid assotsiatsioone leiti nii geenidega, mida on varasemalt seostatud skisofreeniaga kui ka täiesti uusi geene. Varasemalt skisofreeniaga seotute hulka kuulusid näiteks *DRD2* (*dopamine receptor D2*), mis kodeerib dopamiini D₂ retseptorit ning on kõigi efektiivsete antipsühhootikumide märklauaks ning mitmed geenid, mis osalevad glutamatergilises neuroülekanades ja sünaptilises plastilisuses nagu näiteks *GRM3* (*glutamate metabotropic receptor 3*), *GRINaA* (*glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1a (glutamate binding)*), *SRR* (*serine racemase*) ja *GRIA1* (*glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1*). Lisaks leiti olulisi assotsiatsioone laengust sõltuvate kaltsiumikanali sübühikute geenidega nagu *CACNA1C*

(*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C*), *CACNB2* (*calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2*) ja *CACNA1I* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 I*) (Ripke jt, 2014).

Skisofreeniaga sagedamini seostatud geenide hulka kuuluvad veel *NRG1* (*neuregulin 1*) (Tan jt, 2007), *DTNBPI* (*dystrobrevin binding protein 1*) (Duan jt, 2007), *COMT* (*catechol-O-methyl-transferase*) (Lewandowski, 2007) ja *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*) (Chubb jt, 2008). *NRG1* kodeerib signaalvalku nimega neureguliin, mis osaleb närvisüsteemi ja mitmete teiste organisüsteemide arengus läbi rakk-rakk interaktsioonide vahendamise (Tan jt, 2007). *DTNBPI* kodeerib düsbindiini, mis osaleb neuroölekande moduleerimisel ning neuraalses plastilisuses (Dickman ja Davis, 2009) ja *COMT* kodeerib ensüümi nimega katehhool-O-metüültransferaas, mis osaleb dopamiini lagundamisel (Lewandowski, 2007). *DISC1* on multifunktsionaalset tugivalku kodeeriv geen, mis paikneb *DISC* lookuses, mis omakordab paikneb paljude psühhiaatriliste haigustega segregeerivas t(1;11)(q42.1;q14.3) kromosomaalse translokatsiooni murdekohas (Chubb jt, 2008). Lisaks on olulisi assotsiatsioone leitud peamise koesobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) lookusega ning need assotsiatsioonid tulenevad osaliselt komplemendi komponent 4 (*complement component 4*, C4) geenide alleelidest. Nimelt need alleelid mõjutavad *C4A* (*complement component 4A*) ja *C4B* (*complement component 4B*) ekspressiooni ajus ning nende geenide produktid osalevad sünapside elimineerimisel. Arvatakse, et need skisofreeniaga seotud alleelid põhjustavad liigse komplemendi aktiivsuse ja aitavad kaasa liigsele sünapside elimineerimisele nooruki ja varajases täiskasvanueas, mis on skisofreeniale omane nähtus ning kattub ajalisel perioodiga, mil skisofreenia hakkab kliiniliselt väljenduma (Sekar jt, 2016).

1.5 Epidermaalne kasvufaktor (EGF)

4q25¹ paiknev *EGF* (*epidermal growth factor*) geen kodeerib preproteini, millest moodustub peale proteolüütilist protsessimist 53aminohappeline 6,0kDa epidermaalne kasvufaktor (EGF), mis toimib mitogeeninina ning millel on oluline roll paljude rakutüüpide kasvus, proliferatsioonis ja diferentseerumises (Sherbet, 2011). EGF-i perekonda kuulub veel närvisüsteemi arengus ja funktsioneerimises osalev neureguliin 1 (Sherbet, 2011),

mida kodeeriv geen NRG1 on üks sagedamini skisofreeniaga seostatud geenidest (Harrison ja Law, 2006).

Lazar ja Blum (1992) on näidanud, et EGF-i toodetakse hiire ajus alates 14. embrüonaalsest päevast ning selle tootmine jätkub ka sünnijärgsel perioodil. Nad detekteerisid EGF-i mRNA-d kõigist uuritud regioonidest, mille hulka kuulusid ajutüvi, väikeaju, ajukoor, hipokampus, hüpotaalamus, haistesibul, juttkeha ja taalamus (Lazar ja Blum, 1992). Samuti on loote ajus detekteeritud EGF-i retseptorite olemasolu (*EGF receptor*, EGFR) (Adamson and Meek 1984) ning Seroogy jt (1995) on näidanud *in situ* hübriidsatsioonil, et EGFR on ekspresseeritud roti aju kahes peamises proliferatiivses piirkonnas, milleks on otsaju subventrikulaartsoon ja väikeaju väline granulaarkihit. Antud uuringu tulemused viitavad, et EGF reguleerib arenevas ajus *in vivo* neuronite ja gliia eellasrakkude tegevust (Seroogy jt, 1995).

On leitud, et EGF käitub kesknärvisüsteemis mitogeeninga ja stimuleerib neuraalsete eellasrakkude proliferatsiooni mitmetes kesknärvisüsteemi piirkondades (Reynolds jt, 1992; Santa-Olalla ja Covarrubias, 1995). Lisaks on leitud, et EGF-il on kesknärvisüsteemis ka neurotroofilisi ja neuromodulaatorseid toimeid (Plata-Salamán, 1991). Näiteks on näidatud, et EGF suurendab hipokampuse neuronite sünaptsides pikaajalist potentsieerimist (Terlau ja Seifert, 1989) ning parandab NMDA retseptori vahendatud vastuseid hipokampuse neuronites läbi rakusisesest Ca^{2+} ionide kontsentratsiooni tõusu (Abe ja Saito, 1992). Seega võib EGF osaleda sünaptilise plastilisuse regulatsioonis hipokampuse neuronites (Yamada jt, 1997).

Nii nagu skisofreenia neuroarengulise hüpoteesi teemas seletatud, väidab skisofreenia neuroarenguline mudel, et muutused kesknärvisüsteemis, mis tõstavad inimesel skisofreeniasse haigestumise riski, omavad algeid loote- või sellele järgneval perioodil. Samuti, nagu eelnevalt skisofreenia dopamiini hüpoteesi teemas toodud, arvatakse, et skisofreenia etioloogias on olulisel kohal ka dopaminergilise süsteemi häirumine. Sellest lähtuvalt on huvipakkuv, et EGF mõjutab keskaju dopaminergiliste neuronite kasvu ja arengut (Casper jt, 1991; Ferrari jt, 1991; Casper jt, 1994) ning *in vitro* on näidatud EGF-i neuroprotektiivset mõju dopaminergilistele neuronitele (Casper ja Blum 1995). Futamura jt uurisid EGF-i perekonna valkude tasemeid skisofreenikute ajudes ning leidsid, et võrreldes kontrollidega olid EGF-i tasemed prefrontaalses korteksis ja juttkehas vähenenud, kuid EGFR-i ekspressioon skisofreenikute prefrontaalses korteksis oli suurenenud (Futamura jt.

2002). On läbi viidud loomkatseid, mis demonstreerisid, et akuutne EGFR-i aktivatsioon põhjustab juttkehas või kahkjaskerast dopamiini vabanemise ning viib skisofreeniasarnaste käitumuslike muutusteni (Futamura jt, 2003; Tohmi jt, 2005; Sotoyama jt, 2011).

Shahbazi jt uurisid EGF-i polümorfismide ja pahaloomulise melanoomi vahelisi seoseid ning identifitseerisid SNP (rs4444903), mis põhjustas EGF-i geenis 61. positsioonis G vahetumise A-ks. Nad leidsid, et 61A homosügooti rakud produtseerisid vähem EGF-i kui G/G ja G/A indiviidide rakud (Shahbazi jt, 2002). On läbi viidud mitmeid uuringuid, mis uurisid antud polümorfismi seost skisofreeniaga. Anttila jt leidsid, et Soome populatsioonis oli G-alleel seotud kõrgema skisofreenia riskiga meespatsientide hulgas (Anttila jt, 2004). Seejärel on läbi viidud uuringuid Jaapani ja Korea populatsioonides, mis ei ole antud tulemust kinnitanud (Lim jt, 2005; Watanabe jt, 2005; Lee jt, 2006).

1.6 Interleukiin 1 beeta (IL-1 β)

Interleukiin-1 (*interleukin 1*, IL-1) klaster paikneb kromosoomil 2q13-21 (Nicklin jt, 1994) ning mitmed uuringud on seostanud seda piirkonda skisofreeniaga (Levinson jt, 1998, Paunio jt, 2001). IL-1 puhul on tegu pleiotroopse proinflammatoorse tsütokiiniga, mis osaleb nii põletikulistes protsessides kui ka rakkude kasvus ja kudede paranemises (Vamvakopoulos jt, 2002). Lisaks arvatakse, et IL-1 on kriitiline molekulaarne lüli immuunsüsteemi ja neuroendokriinsüsteemide vahel, osaledes võtmetegurina näiteks termostaatilises regulatsioonis, valu tajumises ja söögiisus (Bianchi jt, 1998; Inoui, 2001). Veel on leitud, et IL-1 mõjutab neurodegeneratiivseid ja neuroprotektiivseid protsesse ajus ja osaleb sünaptilise plastilisuse moduleerimisel (Rothwell and Luheshi 2000).

IL-1 eksisteerib kahes isovormis, milleks on IL-1 α (*interleukin 1 alpha*) ja IL-1 β , mis mõlemad seonduvad samale funktsionaalsele IL-1 retseptorile (*interleukin 1 receptor*, IL-1R). IL-1 vabanemist indutseerivad mitmesugused põletikulised stiimulid, nagu näiteks bakteriaalsed produktid (nt lipopolüsahhariidid), tsütokiinid (nt TNF- α) ja bioaktiivsed lipiidid (nt vereliistakuid aktiveeriv faktor) (Vamvakopoulos jt, 2002). Lisaks viib signaliseerimine läbi IL-1R-i IL-1 β vabanemiseni luues seega iseamplifitseeruva tsükli (Dinarello jt, 1987). Vastukaaluks sellele on mitmeid mehhanisme, mis kontrollivad IL-1 bioaktiivsust. Nimelt on olemas n-ö peibutisretseptor IL-1RII (*interleukin-1 type II receptor*), mis seob IL-1 kõrge afiinsuse ja spetsiifilisusega, kuid ei võimalda edasist

signaliseerimist (Mantovani jt, 2001). Lisaks eksisteerib IL-1R-i antagonist (*interleukin 1 receptor antagonist*, IL-1RN), mis võistleb IL-1-ga retseptorile seondumise pärast (McIntyre jt, 1991).

Nagu eelnevalt neuroarengulise hüpoteesi teemas kirjeldatud, on paljusid põletikulisi immuunprotsesse seostatud skisofreenia etioloogiaga ning selle haiguse tekkel on väga olulised geenide ja keskkonna interaktsioonid. Tsütokiinid, mis on nii põletikuliste reaktsioonide kui ka aju arengu regulaatorid, sobivad väga hästi geneetiliste ja keskkonnakomponentide ühendajateks. Nimelt nii ema rasedusaegsed infektsioonid, sünnituskomplikatsioonid kui vastsündinu hüpopoksia põhjustavad tsütokiinide produktsiooni ning tsütokiinid võivad edastada perifeerseid põletikulisi signaale mitteküpsesse ajukudedesse läbi areneva hematoentsefaalbarjääri ja häirides seeläbi aju arengut (Watanabe jt, 2010). Näiteks on loomkatsega näidatud, et kui vastsündinud rottidele süstida IL-1 α , siis see põhjustab täiskasvanueas skisofreeniale sarnaste käitumuslike ebanormaalsuste avaldumise (Tohmi jt, 2007). On leitud, et skisofreenikutel on IL-1RN-i mRNA ja valkude tase prefrontaales korteksis vähenenud, samal ajal kui IL-1 β tasemed on püsinud muutumatutena (Toyooka jt, 2003). Sellest lähtuvalt on välja pakutud, et skisofreenia puhul võib esineda tasakaalutus IL-1 ja IL-1RN-i vahel, suunaga IL-1 signaliseerimise poole, mis võib põhjustada patsiendi suurema vastuvõtlikkuse põletikulistele reaktsioonidele (Watanabe et al. 2010). Mitmed uuringud on näidnud suurenenud IL-1 β tasemeid skisofreenikute seerumis (Katila jt, 1994; Theodoropoulou jt, 2001). On ka teada, et kõrge IL-1 β kontsentratsioon vähendab neuronite elulemust hipokampuse ja korteksi kultuurides (Araujo ja Cotman, 1995; Marx jt, 2001). Seega on huvipakkuv leid, et IL-1 β -t kodeeriva geeni *IL1B* promootori regioonis positsioonis -511 paikneva SNP tähisega rs16944 A-alleel on seotud suurenenud transkriptsioonilise aktiivsusega juhul, kui on kontekstis *IL1B* geenis positsioonis -31 paikneva SNP C-alleeliga (Chen et al. 2006). Nimelt selline alleelide kombinatsioon võib omada neurotoksilist efekti arenevale kesknärvisüsteemile, kui IL-1 kompleks on aktiveeritud infektsiooni või isheemia tõttu.

On läbi viidud mitmeid uuringuid, milles on otsitud seoseid SNP rs16944 ja skisofreenia vahel ning 2010. aastal avaldati ka metaanalüüs, milles leiti, et rs16944 on pidevalt andnud mõõdukaid seoseid skisofreeniaga (Xu ja He, 2010). Lisaks on uuritud antud SNP mõju aju morfoloogiale ning on leitud, et rs16944 A-alleeli kandjadest skisofreenia patsientidel

esines bifrontaalne hallolluse vähenemine ning üldine valgeolluse vähenemine võrrelduna G-alleeli suhtes homosügootsete patsientidega (Meisenzhal jt, 2001).

1.7 Interleukiin 4 (IL-4)

Interleukiin 4 (*interleukin 4*, IL-4) on pleiotroopne tsütokiin, mida kodeeriv geen *IL4* paikneb tsütokiini geeniklastri kromosoomis 5q31.1². Aheldusanalüüsid on vihjanud, et antud kromosoomiregioonis võivad paikneda skisofreeniaga seotud geenid (Schwab jt, 2000; Paunio jt, 2001). On teada, et peale põletikuliste raktsioonide osaleb antud tsütokiin ka mikroglia aktivatsiooni regulatsioonis (Lyons jt, 2007a) ja sünaptilises plastilisuses (Lyons jt, 2007b). Nimelt on leitud, et IL-4 süstimine rottidesse nõrgendas β -amüloidi inhibeerivat mõju pikaajalisele potentseerimisele (Lyons jt, 2007b). Pikaajaline potentseerimine on üheks sünaptilise plastilisuse vormiks, mis tähendab sünapside püsivat tugevdamist läbi pre- ja postsünaptiliste elementide üheaegse aktivatsiooni, parandades keemilist ülekannet sünapsis. Antud protsess on üheks peamiseks rakuliseks mehhanismiks, mis võimaldab selliste vaimsete protsesside nagu mälu ja õppimise eksisteerimist (Cooke ja Bliss, 2006).

Arvestades, et skisofreeniale on omane kognitiivsete võimete langus, mida on täpsemalt kirjeldatud kognitiivsete sümptomite teemas, siis on huvipakkuvad järgnevad leiud, mis puudutavad IL-4 ja õppimisvõimet. Nimelt on leitud, et kui hiired läbivad Morrise veepuuri treeningu, mis on üheks põhiliseks ja klassikaliseks ruumilise mälu testiks, siis nende ajukelme T-rakud aktiveeruvad ning hakkavad tootma rohkem IL-4 võrreldes treenimata kontrollidega (Derecki jt, 2010). On leitud, et IL-4^{-/-} hiirtel, kellel puudub võime sünteesida IL-4 vastusena õppimisele, esineb sügav õppimisvõime langus. Samas on neid efekte võimalik leevendada siirdades metsiktüüpi hiire lüüsi või kandes üle IL-4 kompetentseid T-rakke (Derecki jt, 2010). On ka näidatud, et IL-4^{-/-} hiirelt pärit T-rakud või lüüsi mingit mõju ei oma ning kui metsiktüüpi hiirele siirata IL-4^{-/-} hiire lüüsi, siis on näha õppimisvõime langust (Derecki jt, 2010). Seega on näidatud, et IL-4 omab mõju kognitiivsetele protsessidele, kuid ei ole teada, kuidas ta täpsemalt oma toimeid avaldab. Kuid on teada, et astrotsüüdid vastavad IL-4 signaliseerimisele ning võivad seega olla vahelülis immuunrakkudest efektorite ja närvirakkude päritolu vastuvõtjate vahel (Gadani jt, 2012). Seda toetab asjaolu, et metsiktüüpi hiirtel, kuid mitte IL-4 *knockout* hiirtel, järgneb Morrise veepuuri katsele BDNF-i (*brain-derived neurotrophic factor*) tootmine

astrotsüütide poolt (Derecki jt, 2010). See valk on vastutav neuronite ellujäämise, kasvu ja dendriitide hargnemise eest ning omab positiivset mõju õppimisele. Selle puudumine võib seletada IL-4 *knockout* hiirtel nähtud kognitiivset defitsiiti (Hall jt, 2000; Choy jt, 2008).

Huvipakkuv on ka leid, et skisofreenikutel on immunoloogiline fenotüüp muutunud. Nimelt on leitud, et skisofreenikutel on rakulist immuunvastust indutseerivate Th1 (*T-helper lymphocytes type 1*) rakkude aktivatsioon vähenenud ning domineerivad antikehapõhist immuunvastust indutseerivad Th2 (*T-helper lymphocyte type 2*) rakud (Schwarz jt, 2001). Peamisteks molekulideks, mis reguleerivad Th1/Th2 suhet on tsütokiinid ja IL-4-1 on oluline roll Th2-tüüpi vastuse mediaatorina, indutseerides *T-helper* rakke diferentseeruma Th2 rakkudeks ning surudes alla arengu Th1 rakkudeks (Kubo jt, 1999). See peamine Th2 tsütokiin aktiveerib B-rakkude proliferatsiooni ning immunoglobuliinide klassivahetuse IgG-st IgE(*immunoglobulin E*)-ks (Spellberg ja Edwards Jr, 2001). Osad uuringud on näidanud IL-4 ebanormaalseid tasemeid skisofreenia patsientide veres ja ajuvedelikus (Mittleman jt, 1997; Kim jt, 2004). Lisaks on uuritud ka IL-4 polümorfisme seoses skisofreeniaga ning kaukasoides populatsioonis on leitud oluline assotsiatsioon IL-4 geeni promootori positsioonis -590 paikneva SNP-ga rs2243250 (Schwarz jt, 2006), kuid seda ei ole õnnestunud korrata Jaapani (Watanabe jt, 2008) ja Korea populatsioonis (Jun jt, 2002) ning ei leitud seost antud SNP ja Poola päritolu paranoitse skisofreeniaga patsientide vahel (Fila-Danilow jt, 2012). On leitud, et antud SNP T-alleel on seotud kõrgema *IL4* geeni ekspressiooniga ning suurema seerumi IgE tasemega (Rosenwasser jt, 1995).

1.8 Interleukiin 6 (IL-6)

Kromosoomiregioonis 7p21³ paiknev *IL6* geen kodeerib IL-6-t, mis on üks enim uuritud tsütokiine seoses skisofreeniaga (Potvin jt, 2008). IL-6 on ajus laialdaselt levinud, eriti hipokampuses ja hüpotaalamuses (Schobitz jt, 1993) ning sellel on täheldatud mitmeid erinevaid funktsioone, kuhu kuuluvad näiteks aju arengu, sünaptilise plastilisuse ja söömise, une ning stressiga seotud käitumiste regulatsioon (Bauer jt, 2007). Eriti oluline paistab antud tsütokiin olema epidemioloogiliste uuringute valguses. Nimelt nagu skisofreenia neuroarengulise mudeli teemas toodud, on palju tõendeid, mis toetavad seost rasedusaegsete infektsioonide ja järglaste suurenenud skisofreenia riski vahel. Neid epidemioloogilisi leide toetavad ka mitmed loomkatsed, kus on uuritud tiinuseaegsete

infektsioonide ja emapoolse immuunsüsteemi aktivatsiooni mõju järglastele ning on leitud, et emapoolne immuunsüsteemi aktivatsioon põhjustab järglastel skisofreeniasarnase fenotüübi (Boksa, 2010). Nimelt on IL-6 puhul tegu valdavalt proinflammatoorse tsütokiiniga, mis on kriitilise tähtsusega ema immuunsüsteemi toime vahendamisel loote aju arengule. IL-6 olulisust näitab see, et kui tiinetele hiirtele süstida IL-6, siis see kutsub järglastel esile skisofreeniale sarnanevat käitumist (Smith jt, 2007). Enamgi veel, poly I:C (*polyinosinic:polycytidylic acid*) viirusinfektsiooni mudelis on järglastel tekkivad skisofreeniasarnased käitumuslikud ebanormaalsused välditavad IL-6 vastaste antikehade süstimisel tiinetele hiirtele (Smith jt, 2007). Erinevalt metsiktüübist ei esine IL-6 *knockout* hiirte järglastel emapoolse immuunsüsteemi aktivatsiooni järgselt skisofreenia sarnast käitumist (Smith jt, 2007).

Lisaks on veel hulganisti uuringuid, mis viitavad IL-6 olulisusele skisofreenia patogeneesis. Lähtudes metanalüüsist, milles analüüsiti ühtekokku 62 uuringut, kuhu kuulus 2298 skisofreenia patsienti ja 1858 tervet kontrolli leiti, et suurenenud IL-6 tase seerumis on üks peamisi leide kõigist skisofreenia põletikumarkerite uuringutest (Potvin jt, 2008). Lisaks on leitud positiivne korrelatsioon sümptomite tõsiduse ja plasma IL-6 tasemete vahel antipsühhootikumide mittekasutavate patsientide hulgas (Pae jt, 2006). Veel on leitud, et kõrgemad IL-6 plasma tasemed on seotud hipokampuse väiksema hallolluse mahuga (Marsland jt, 2008). Antud uuring on tähelepanuväärne, sest skisofreenikutel on tihti täheldatud muutusi hipokampuse anatoomias ja kahjustusi deklaratiivses mälus ning hipokampus ja teised lähedased ajuosad vastutavad deklaratiivse mälu eest, mis talletab informatsiooni faktide, muljete ja sündmuste kohta (Tamminga jt, 2010). Huvipakkuv on ka asjaolu, et IL-6-l on oluline roll skisofreenia ketamiini mudelis. Nimelt kutsub ketamiin esile psühhootilisi sümptomeid tervetel ja halvendab sümptomeid skisofreenikutel ning IL-6 on vastutav GABAergiliste parvalbumiin positiivsete interneuronite funktsiooni häirumise eest antud mudelis, viidates IL-6 signaliseerimise ja skisofreenia patsientidel täheldatud GABAergilise düsfunktsiooni vahelisele seosele (Behrens jt, 2008).

On uuritud ka IL-6 polümorfismide seost skisofreeniaga. Armeenia (Zakharyan jt, 2012) ja Poola populatsioonis (Paul-Samojedny jt, 2010) on leitud seos SNP rs1800795 C-alleeli ja skisofreenia vahel. Antud SNP paikneb *IL6* geeni promootori regioonis positsioonis -174 ning on seotud geeni transkriptsioonilise aktiivsusega (Fishman jt, 1998). Samas pole antud SNP ja skisofreenia vahelist seost leitud Hiina populatsioonis (Zhong jt, 2011) ning

ka hilisem Poola populatsiooni uuring (Kapelski jt, 2015) pole varasemat tulemust kinnitanud.

2. EKSPERIMENTAALOSA

2.1 Töö eesmärk

Käesolev uurimustöö on ajendatud leiust, et esmase psühhootilise episoodiga patsientidel oli enne antipsühhootikumide manustamist oluliselt kõrgem EGF-i, IL-4 ja IL-6 tase ning oluliselt väiksem IL-1 β tase veres võrreldes tervete kontrollidega (Haring jt, 2015). Antud uurimustöö eesmärgiks on uurida *EGF*-i geeni polümorfismide rs4444903, rs11568835, rs3733625, rs3756261, rs11569017, *IL1B* geeni polümorfismide rs16944, rs1143633, rs1143627, *IL4* geeni polümorfismi rs2070874 ning *IL6* geeni polümorfismide rs1800795 ja rs1800797 võimaliku seost esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega.

2.2 Materjalid ja meetodika

2.2.1 Katseisikud

Uuringus osales 103 esmase psühhootilise episoodiga patsienti ja 22 prodroomsete sümptomitega isikut ning 114 tervet kontrollisikut. Uuringusse kaasati patsiendid, kes viibisid statsionaarsel või ambulatoorsel ravil SA TÜK psühhiaatrikliinikus esmase psühhootilise episoodi tõttu. Kliinilisele pildile ja lähedastelt saadud informatsioonile tuginedes hinnati Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10-versioonile (WHO, 1992) vastavalt psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumide olemasolu ning diagnoosi olemasolu on kinnitatud kahe psühhiaatri poolt. Psühhootilise häire riskigruppi kuuluvad uuritavad olid SA TÜK Psühhiaatrikliiniku psühhiaatrite ja psühholoogide poolt uuringusse suunatud inimesed, kellel esines suunaja hinnangul psühhootilise prodromaalperioodile viitavaid sümptomeid. Psühhootilise häire esinemise riski hindamiseks on käesolevas uurimuses kasutatud psühhootilise häire avaldumise riskitaset hindavat pool-struktureeritud intervjuud ehk ERiraos Intervjuud ("*Early Recognition Inventory based on IRAOS (ERiraos)*") (Häfner jt. 2004), mille alusel saadav maksimaalne võimalik üldskoor on 200 punkti. Intervjuude läbiviimisel osales kaks psühhiaatriaeriala spetsialisti. Kõrgenenud psühhootilise riskiga isikutena on vastavalt mõõdikute manuaalile käsitletud isikuid, kes intervjuu üldskooriks on saanud üle 30 punkti. Lisaks kaasati uuringusse kontrollgruppi kuuluvad inimesed, kes leiti samast geograafilisest piirkonnast. Kontrollgruppi kuuluvust välistas varasemalt diagnoositud psühhootilise häire

olemasolu uuritaval endal või tema lähisugulasel. Uuringu läbiviimine toimus TÜ inimuuringute eetika komitee loa alusel ning kõik katses osalenud isikud on kinnitanud kirjalikult oma nõusolekut uurimuses osaleda. Katsealuste vanuselisest ja soolisest koosseisust annab ülevaate tabel 1.

Tabel 1. Katseisikute sooline ja vanuseline koosseis.

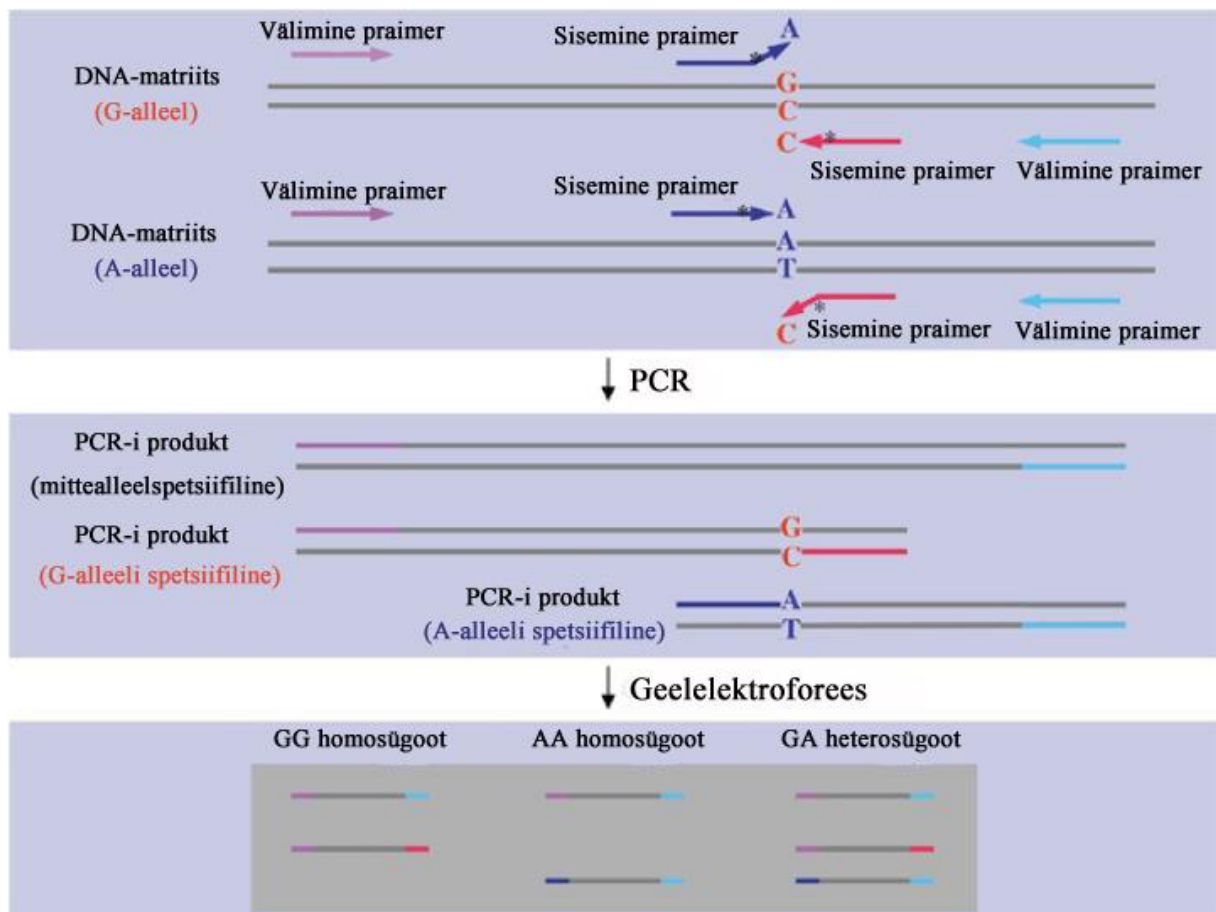
Tunnus	Kontroll	Esmase psühhootilise episoodiga patsiendid	Prodroomsete sümptomitega patsiendid
Arv	114	103	22
Sugu (M/N)	49/65	61/42	13/9
Vanus (a.), $\bar{x} \pm \sigma$	24,72 \pm 5,01	26,37 \pm 6,98	22,14 \pm 3,51
Vanuse vahemik	18 - 42	18 - 44	18 - 30

\bar{x} - keskmine

σ - standardhälve

2.2.2 DNA eraldamine ja genotüpeerimine

Katsealuste genoomne DNA oli eelnevalt eraldatud 9 ml täisverest kasutades soolapuhvritega eraldamismeetodit (lisa 1). Kontrollide, esmase psühhootilise episoodiga ja prodroomsete sümptomitega patsientide DNA-de genotüpeerimiseks kasutati T-ARMS-PCR(*tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction*)-i (Ye jt, 2001), mille tööpõhimõtte on kirjeldatud joonisel 1. Üheteistkümne praimerikomplekti disainimiseks kasutati järgmisel veebileheküljel saadaolevat programmi: http://cedar.genetics.soton.ac.uk/public_html/primer1.html Antud eksperimentaalses töös kasutatud praimerid on toodud lisa 2 ning DNA fragmentide amplifitseerimiseks kasutatud PCR-i programmid on toodud lisa 3.



Joonis 1. T-ARMS-PCR-i tööpõhimõte. Antud näites on ühenukleotiidiliseks polümorfismiks G→A asendus, kuid antud meetodit on võimalik rakendada ka teiste ühenukleotiidsete asenduse korral. Kaks alleelspetsiifilist ampliconi saadakse kasutades kahte praimerite paari. Ühe praimeripaari (näidatud roosade ja lillade nooltega) abil saadakse G-alleeli esindav amplicon ning teise paari (näidatud tume- ja helesiniste nooltega) abil saadakse A-alleeli esindav amplicon. Alleelspetsiifilisus saavutatakse tänu sisemise praimeriga 3' terminuse viimase aluse valepaardumisele matriitsiga. Selleks, et suurendada alleelspetsiifilisust, on lisatud sisemistele praimeritele veel teine tahtlik valepaardumine (tähistatud tärniga), mis paikneb positsioonil -2 3' terminusest. Antud meetodi puhul kasutatakse vähemalt 26 nukleotiidi pikkuseid primereid, et minimeerida erinevusi stabiilsuses seondununa sihtmärgile või mittesihmägile. Seega alleelspetsiifilisus saavutatakse erinevusest ekstensioonikiirustes, mitte erinevusest hübridisatsioonil. Kaks välimist praimerit on disainitud seonduma polümorfismist erinevatesse kaugustesse, misõttu kaks alleelspetsiifilist ampliconi erinevad pikkuses, võimaldades neid hiljem lahutada geelelektroforeesil (Ye jt, 2001).

Iga T-ARMS-PCR-i reaktsioon viidi läbi mahus 20 µl, sisaldades ligikaudu 50 ng genoomset DNA-d, 20 pmol kumbagi sisemist praimerit, 2 pmol kumbagi välimist praimerit, 0,2 mM dNTP-d, 2,5 mM MgCl₂, 1x reaktsioonipuhvrit (10x stock: 750 mM Tris-HCl, pH 8,8, 200 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20; Naxo, Tartu, Eesti) ja 0,025 U/µl HOT FIREPol® DNA polümeraasi (Solis BioDyne OÜ, Tartu, Eesti).

PCR-i produktid lahutati geelelektroforeesil 2% agarosgeelis 0,5X TBE puhvril 65 minuti jooksul pingel 170 V. DNA visualiseerimiseks kasutati etiidiumbromiidi (Naxo, Tartu, Eesti). Pikkusmarkerina kasutati O'RangeRuler 20bp DNA ladder`it (Thermo Fisher Scientific).

2.2.3 Statistiline analüüs

Alleelne assotsiatsioonitest (patsiendid vs kontrollgrupp), *Cochran-Armitage trend test*, haplotüübitest, ahelduse tasakaalustamatuse (*linkage disequilibrium*) testimine, Hardy-Weinbergi tasakaalu testimine patsientide ja kontrollgrupis ning mitmene testimine teostati kasutades Haploview version 4.2 (Barrett jt, 2005) ning gPLINK/PLINK 1.07-t (Purcell jt, 2007). Kõigi statistiliste testide olulisusnivooks valiti $p < 0,05$.

2.3 Tulemused ja arutelu

Eksperimentaalse töö käigus genotüpeeriti 103 esmase psühhoosiga, 22 prodroomsete sümptomitega ja 114 terve kontrollisiku *EGF* geeni 5 SNP-d, *IL1B* geeni 3 SNP-d, *IL4* 1 SNP ja *IL6* geeni 2 SNP-d. Kontrollgrupp oli kõikide SNP-de puhul Hardy-Weinbergi tasakaalus ning tugevaimat seost näidanud SNP-l oli kontrollgrupp Hardy-Weinbergi tasakaalus ($p = 1$) ja patsientidel samuti ($p = 0,218$). Tabelis 2 on toodud alleelsete seoste analüüsi tulemused ning joonisel 2 on näidatud ahelduse tasakaalustamatust erinevate SNP-de vahel. Töö tulemusena leiti statistiliselt oluline seos *IL4* geeni SNP-ga (rs2070874) ($p = 0,006$), mille p-väärtuse olulisus ei säilinud peale mitmest testimist Bonferroni meetodil, kuid jäi siiski alla 0,1 ($p = 0,066$). Täiendavalt viidi läbi ka *Cochran-Armitage trend test*, mille puhul saadi samuti statistiliselt oluline seos ($p = 0,004$) ning peale Bonferroni meetodil korrigeerimist statistiline olulisus säilis ($p = 0,049$). Tulemuste analüüs viitab antud SNP T-alleeli riski suurendavale efektile (OR = 1,794; 95% CI: 1,179...2,730).

Haplotüübiblokke moodustanud SNP-de vahel viidi läbi ka haplotüübianalüüs, mille tulemusena leiti statistiliselt oluline seos *IL1B* geeni polümorfismidega (tabel 3). Võrreldes

kontrollidega esines patsientidel sagedamini haplotüüp, kus SNP rs1143627 kandis T-alleeli ja SNP rs16944 kandis A-alleeli ($p = 0,003$) ning statistiline olulisus säilis ka peale 10 000 permutatsiooni ($p = 0,010$) (permut. test viidi läbi Haploview 4.2ga).

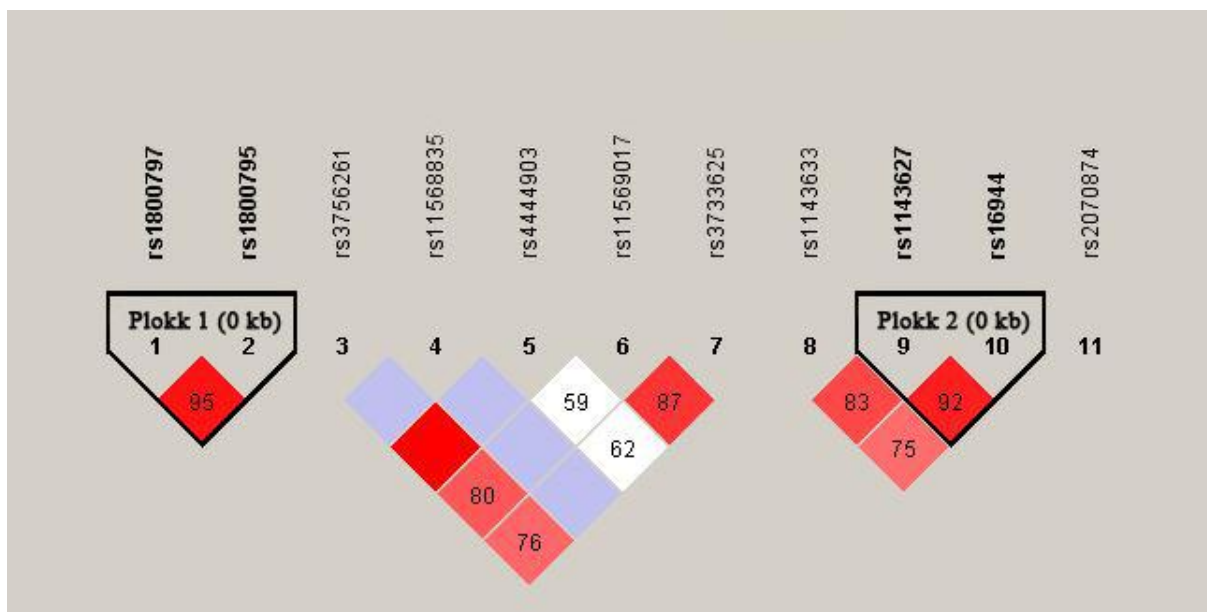
Tabel 2. Alleelsete seoste analüüsi tulemused (χ^2 assotsiatsioonitest).

Geen	SNP	Asu-koht	Major/ minor alleel	Minor alleeli		χ^2 -testi väärtus (df = 1)	p- väärtus	Šansside suhe (OR)	95% usaldus intervall (CI)	p- väärtus*
				P	K					
<i>IL1B</i>	rs1143633	Intron	G/A	0,356	0,316	0,863	0,353	1,198	0,818...1,753	1
<i>IL1B</i>	rs1143627	Promootor	T/C	0,328	0,333	0,015	0,902	0,976	0,666...1,430	1
<i>IL1B</i>	rs16944	Promootor	G/A	0,360	0,342	0,168	0,682	1,082	0,746...1,576	1
<i>EGF</i>	rs3756261	Geeni 5` läheduses	A/G	0,064	0,048	0,555	0,456	1,349	0,612...2,971	1
<i>EGF</i>	rs11568835	Promootor	G/A	0	0,009	2,202	0,138	0	0	1
<i>EGF</i>	rs4444903	Promootor	A/G	0,424	0,434	0,051	0,822	0,959	0,667...1,378	1
<i>EGF</i>	rs11569017	Promootor	A/T	0,064	0,044	0,940	0,332	1,491	0,662...3,355	1
<i>EGF</i>	rs3733625	3`UTR	A/G	0,080	0,048	1,983	0,159	1,715	0,803...3,663	1
<i>IL4</i>	rs2070874	5`UTR	C/T	0,312	0,202	7,544	0,006	1,794	1,179...2,730	0,066
<i>IL6</i>	rs1800797	Promootor	A/G	0,476	0,478	0,002	0,964	0,992	0,692...1,421	1
<i>IL6</i>	rs1800795	Promootor	C/G	0,476	0,496	0,184	0,668	0,925	0,645...1,324	1

P-patsiendid

K-kontrollid

*Bonferroni meetodil korrigeeritud p-väärtus



Joonis 2. Ahelduse tasakaalustamatus eksperimentaalses töös uuritud SNP-de vahel. Moodustus kaks haplotüübiplokki, millest üks moodustus *IL6* geeni polümorfismidest rs1800797 ja rs1800795 ning teine *IL1B* polümorfismidest rs1143627 ja rs16944. Joonis tehti kasutades Haploview 4.2 tarkvara.

Tabel 3. *IL1B* SNP-de haplotüübianalüüsi tulemused (χ^2 assotsiatsioonitest)

Haplotüüp	Sagedus		χ^2 -testi väärtus	Vabadus- astmete		Permuteeritud p-		SNP-d
	P	K		arv	p- väärtus	p- väärtus		
OMNIBUS	NA	NA	16	3	0,001	NA	rs1143627 rs16944	
CA	0,300	0,333	0,613	1	0,434	0,973	rs1143627 rs16944	
TA	0,060	0,009	9,124	1	0,003	0,010	rs1143627 rs16944	
CG	0,028	0	6,479	1	0,011	0,058	rs1143627 rs16944	
TG	0,612	0,658	1,082	1	0,298	0,892	rs1143627 rs16944	

Antud eksperimentaalse töö käigus leiti statistiliselt oluline seos *IL4* geenis 5'UTR-is positsioonis -33 paikneva SNP-ga rs2070874 ($p = 0,006$), kuid statistiline olulisus ei säilinud peale mitmest testimist Bonferroni meetodil. Samas trend-testi kasutades jäi statistiline olulisus alles, kindlasti tuleks nimetatud markerit uurida suuremas rühmas ning ka teistes populatsioonides hindamaks selle panust fenotüübi avaldumisse. Käesolevast uuringust

selgub, et patsientidel esineb antud polümorfismi T-alleeli rohkem kui kontrollidel (OR = 1,794; 95% CI: 1,179...2,730) ning seega on T-alleeli puhul tegemist riskialleeliga.

IL-4 kodeeriv geen on ka varasemalt olnud skisofreenia uuringute huviorbiidis. Nimelt on tegu geeniga, mis osaleb ajus nii mikrogliaa aktivatsiooni regulatsioonis (Lyons jt, 2007a) kui ka sünaptilises plastilisuses (Lyons jt, 2007b) ning omab selget mõju kognitiivsetele protsessidele (Derecki jt, 2010). Ka mitmed aheldusanalüüsid on viidanud sellele, et *IL4* geeni sisaldav kromosoomiregioon võib olla seotud skisofreeniaga (Schwab jt, 2000; Paunio jt, 2001). Antud geen on huvipakkuv veel seetõttu, et skisofreenikutel on täheldatud antikehapõhist immuunvastust indutseerivate Th2 rakkude domineerimist ning rakulist immuunvastust indutseerivate Th1 rakkude aktivatsiooni vähenemist (Schwarz jt, 2001). Nimelt osaleb IL-4 Th1/Th2 suhte reguleerimisel, indutseerides *T-helper* rakke diferentseeruma Th2 rakkudeks ning surudes alla arengu Th1 rakkudeks (Kubo et al. 1999). Lisaks leidub uuringuid, mis näitavad, et skisofreenia patsientide veres ja ajuvedelikus esineb ebanormaalseid IL-4 tasemeid (Mittleman jt, 1997; Kim jt, 2004).

Antud *IL4* geeni polümorfismi rs2070874 on uuritud seoses skisofreeniaga Poola populatsioonis, täpsemalt uuriti antud SNP-d seoses paranoitse skisofreeniaga, kuid seal ei suudetud leida statistiliselt olulist seost. Samas oli antud uuringus, nagu ka nagu käesoleva töögi puhul, valim võrdlemisi väike: terveid kontrole oli kaasatud 215 ja patsiente 187. Poola uuringus oli patsientidel T-alleeli sagedus 29,7% ning kontrollidel 27,7% (Fila-Danilow jt, 2012). Käesolevas töös oli T-alleeli sagedus patsientidel 31,2% ja kontrollidel 20,2%. Seega on käesoleva uuringu T-alleeli sagedus kontrollidel oluliselt madalam kui Poola uuringu puhul ning lisaks sarnaneb eestlastest kontrollidel leitud T-alleeli sagedus rohkem ka Euroopa populatsioonis kirjeldatud 15,8%-le (CEU_GENO_PANEL)⁴. Seega võib arvata, et kui edasised Eesti populatsiooni põhised uuringud kinnitavad saadud leidu, võiks kirjeldatud seos olla korratav ka teistes Euroopa populatsioonides.

Antud polümorfismi funktsionaalsusele viitavad mitmed leiud. Nimelt Jaapani populatsioonis on leitud, et antud polümorfism on seotud kõrgema seerumi IgE tasemega (Suzuki jt, 2000). Samas pole täpselt teada, kuidas antud polümorfism reguleerib *IL4* geeni ekspressiooni, kuid kuna 5'UTR võib sisaldada mitmeid regulatoorseid elemente, siis on arvatud, et see võib mõjutada *IL4* geeni transkriptsiooni või translatsiooni efektiivsust, kuid on pakutud ka hüpoteese, et see võib mõjutada mRNA stabiilsust (Yang jt, 2013). Antud polümorfismi funktsionaalsusele viitab ka 14 uuringul põhinev metaanalüüs, mis hõlmas 2544 astmaatikut

ja 4049 kontrolli ning mille eesmärgiks oli uurida, kas esineb seos *IL4* SNP-de ja suurenenud astmariski vahel. Metaanalüüsi tulemusena leiti, et polümorfism rs2070874 korreleerub kõrge astma riskiga retsessiivselt. Nimelt TT genotüüp oli seotud kõrge astma riskiga (OR = 1,744; 95% CI: 1,215...2,504 (TT vs CT+CC)). Peale kohandamist etnilisuse ja vanuse suhtes leiti, et kõrge astma risk oli asiaatidel (OR = 1,223; 95% CI: 1,037...1,442) ja kaukasoidse populatsiooni esindajatel (OR = 3,036; 95% CI: 1,224...7,529) ning lastel (OR = 1,300; 95% CI: 1,075...1,573) (Yang jt, 2013). Viimane leid on huvipakkuv arvestades seda, et Taani populatsioonis on leitud seos skisofreenia ja astma vahel, nimelt astmaatikutel oli antud uuringu järgi ligi 1,6 korda kõrgem skisofreeniasse haigestumise risk (Pedersen jt, 2012).

Lisaks on uuritud ka teisi *IL4* polümorfisme seoses skisofreeniaga ning kaukasoidses populatsioonis on leitud oluline seos *IL4* geeni promootori positsioonis -590 paikneva SNP-ga rs2243250 (Schwarz jt, 2006). Küll aga ei ole õnnestunud seda leidu korrata Jaapani (Watanabe jt, 2008) ja Korea populatsioonis (Jun jt, 2002) ning ka ei leitud seost antud SNP ja Poola päritolu paranoidse skisofreeniaga patsientide vahel (Fila-Danilow jt, 2012). Kuid arvestades, et SNP rs2243250 T-alleel on seotud kõrgema *IL4* geeni ekspressiooniga ning suurema seerumi IgE tasemega (Rosenwasser jt, 1995), siis oleks ka seda SNP-d oluline edaspidi katsetesse kaasata.

IL1B on skisofreenia uuringute huviorbiidis tänu sellele, et paljusid immuunprotsesse, nagu ema rasedusaegsed infektsioonid, on seostatud skisofreenia tekkega ning tsütokiinid, mis on multifunktsionaalsed valgud, osaledes nii immuunprotsessides kui ka ajuarengus, sobivad väga hästi haiguse geneetilise- ja keskkonnakomponendi ühendajateks. Kromosoomis 2q13-q21 (Nicklin jt, 1994) paiknevat interleukiin-1 geeniklastrit on seostatud mitmes uuringus skisofreeniaga (Levinson jt, 1998, Paunio jt, 2001). Käesolevasse uuringusse kaasati *IL1B* geeni SNP-d rs16944, rs1143633 ja rs1143627 ning kõiki neid polümorfisme on varasemalt uuritud seoses skisofreeniaga. Nendest enim on uuritud rs16944, millel on täheldatud ka mõju aju morfoloogiale. Nimelt on leitud, et rs16944 A-alleeli kandvatel skisofreenia patsientidel esines bifrontaalne hallolluse vähenemine ning üldine valgeolluse vähenemine võrrelduna G-alleeli suhtes homosügootsete patsientidega (Meisenzhal jt, 2001). Lisaks on läbi viidud ka mitmeid juht-kontroll assotsiatsiooniuuringuid, kus on uuritud antud SNP seoseid skisofreeniaga ning kokkuvõttev 2010. aastal avaldatud metaanalüüs leidis, et rs16944 on Kaukasoidses populatsioonis pidevalt andnud mõõdukaid seoseid skisofreeniaga (Xu ja He, 2010). Jaapani populatsioonis on leitud ka statistiliselt oluline seos *IL1B* geeni polümorfismi

rs1143633 ja skisofreenia vahel (Sasayama jt, 2011). Samas hilisemas metaanalüüsis, kuhu olid kaasatud kõik kolm eelnevalt mainitud *IL1B* polümorfismi, ei leitud ühtegi statistiliselt olulist seost skisofreeniaga (Shibuya jt, 2014). Ka käesolevas uuringus ei suudetud leida nende SNP-de seost skisofreenia esmase psühhoosi ja prodroomsete sümptomitega Eesti populatsioonis. Küll aga leiti käesolevas uurimustöös statistiliselt oluline seos *IL1B* rs1143627-rs16944 haplotüübiga. Nimelt leiti, et patsientidel esines sagedamini haplotüüp, kus SNP rs1143627 kandis T-alleeli ja SNP rs16944 kandis A-alleeli. Teadaolevalt ei ole varasemalt leitud seost antud haplotüübi ja skisofreenia või skisofreeniale lähedase haiguse vahel. Neid polümorfisme on küll varasemalt uuritud ning on leitud, et rs16944 A-alleel on seotud suurenenud transkriptsioonilise aktiivsusega juhul, kui on kontekstis rs1143627 C-alleeliga (Chen et al. 2006).

Käesolevas eksperimentaalses töös ei õnnestunud leida seoseid *EGF*-i SNP-de ja esmase psühhoosi vahel. Varasemalt on leitud seoseid skisofreeniaga antud uurimustööse kaasatud *EGF*-i SNP rs4444903-ga. See SNP on funktsionaalne, põhjustades *EGF*-i geenis 61. positsioonis G asendumise A-ga ning on leitud, et AA genotüüpi kandvad rakud on seotud *EGF*-i väiksema produktsiooniga võrrelduna G/G ja G/A indiviidide rakkudega (Shahbazi jt, 2002). Sellega on kooskõlas ka leid, et G-alleeliga promootor on ligikaudu 40% aktiivsem võrreldes A-alleeliga promootoriga (Vauleon jt, 2007). Soome populatsiooni põhises uuringus on leitud, et G-alleel seotud suurenenud skisofreenia riskiga kui ka haiguse hilisema algusega meespatsientide hulgas (Anttila jt, 2004). Seejärel on läbi viidud uuringuid Jaapani ja Korea populatsioonides, mis ei ole antud tulemust kinnitanud (Lim jt, 2005; Watanabe jt, 2005; Lee jt, 2006). Samas hilisem Soome uuring on esialgsega vastuolus. Nimelt hilisem uuring ei suutnud varasemat seost kinnitada ning lisaks leiti, et G/G homosügootsus oli seotud hoopis varasema haigestumisega meestel (Hänninen jt, 2007). Hilisema artikli autorid põhjendasid seda sellega, et haiguse algus oli nende katses erinevalt defineeritud, nimelt kui varasemas uuringus oli vanus haigestumisel defineeritud kui vanus, mil inimene jõudis esmakordselt haiglasse ning diagnoositi skisofreenia, siis hilisemas uuringus oli haigestumise algus määratud ajaga, mil ilmnesid esimesed positiivsed sümptomid. Kuid samas nad spekulatsioonid, et vastuolulised tulemused võisid tuleneda ka erinevustest patsientide populatsioonides, nimelt keskmine vanus, mil patsiendid haigestusid skisofreeniasse oli 2007. aastal avaldatud uuringus oluliselt madalam kui 2004. avaldatud uuringus, seda isegi siis kui võtta arvesse haiguse alguse erinevaid definitsioone. Nimelt keskmine vanus haigestumisel oli hilisemas uuringus ligikaudu 6 aastat väiksem. Üheks oluliseks erinevuseks oli see, et hilisemas

uuringus olid kõik haiged hospitaliseeritud ning enamikul neist olid tõsised psühhootilised sümptomid, samas kui ligikaudu pooled (46%) varasemas uuringus osalenud patsiendid olid ravile hästi allunud. Muidugi ka tänu valimi väiksusele ei saa antud uuringute puhul välja jätta asjaolu, et see kõik võis olla juhuslik. Samas võttes arvesse, et skisofreenia on väga kompleksne haigus, mille tekkel on olulised väga paljud geenid, siis võiks arvata, et antud *EGF*-i polümorfism võiks olla oluline skisofreenia teatud alatüübi puhul. Seega võiks edaspidi uurida antud polümorfismi uuringus, kuhu on kaasatud skisofreenikud, kellel on kõrgem haigestumise vanus ning kes alluvad ravile paremini.

Lisaks on *EGF*-i geen skisofreenia uuringutes äärmiselt huvipakkuv, seda eriti just skisofreenia dopaminergilise hüpoteesi kontekstis, mis väidab, et dopaminergiline tasakaalutus mängib skisofreenia etioloogias olulist rolli (Davis jt, 1991). Nimelt kesknärvisüsteemis neuraalsete eellasrakkude proliferatsiooni stimuleeriv EGF (Reynolds jt, 1992; Santa-Olalla ja Covarrubias, 1995) mõjutab keskaju dopaminergiliste neuronite kasvu ja arengut (Casper jt, 1991; Ferrari jt, 1991; Casper jt, 1994) ning *in vitro* on näidatud EGF-i neuroprotektiivset mõju dopaminergilistele neuronitele (Casper ja Blum 1995). On leitud, et skisofreenikutel on EGF-i tasemed vähenenud prefrontaalses korteksis ja juttkehas, kuid samas on neil tõusnud EGFR-i tase prefrontaalses ajukoos (Futamura jt. 2002). Samas on parkinsoni tõve puhul, mis on neurodegeneratiivne haigus, mis on põhjustatud nigrostriataalsete dopaminergiliste neuronite progressiivsest degeneratsioonist, on EGF-i ning selle retseptorite tasemed juttkehas ja prefrontaalses korteksis vähenenud (Iwakura jt, 2005). Seega näib, nagu oleks EGFR-i taseme muutused skisofreenia ja Parkinsoni tõve puhul vastupidised ning ühtlasi viitavad need leiud EGF/EGFR signaaliseerimise olulisusele dopaminergilises regulatsioonis. Selles kontekstis tunduvad äärmiselt huvipakkuvad *EGFR*-i SNP-d rs712829 ja rs2227983, millest esimene paikneb promootoris positsioonis -216 ning paikneb ühes neljast transkriptsiooniaktivaatori SP1 (*Sp1 Transcription Factor*) äratundmispirkonnas. On leitud, et rs712829 T-alleel on seotud 40% kõrgema EGFR-i ekspressiooniga *in vivo* võrrelduna G-alleeliga (Liu jt, 2005). Teine SNP põhjustab EGFR-i valgus positsioonis 521 arginiini vahetumise lüsiini vastu ning põhjustab võrreldes metsiktüübiga vähenenud ligandi sidumisevõime ning vähenenud türosinaaskaasi aktiivsuse (Moriai jt, 1994). Seega oleks oluline järgnevat uuringutes uurida ka antud *EGFR*-i SNP-sid, eriti arvestades loomkatse tulemusi, mis demonstreerisid, et akuutne EGFR-i aktivatsioon põhjustab juttkehast või kahkjaskerast dopamiini vabanemise ning viib skisofreeniasarnaste

käitumuslike muutusteni (Futamura jt, 2003; Tohmi jt, 2005; Sotoyama jt, 2011). Teadaolevalt ei ole neid SNP-sid uuritud seoses skisofreenia ega sellele lähedase haigusega.

Statistiliselt olulisi seoseid ei õnnestunud antud uuringus leida ka *IL6* geeni polümorfismidega. Antud uuringusse kaasatud SNP-d rs1800795, mis paikneb *IL6* geeni promootoris ning on seotud transkriptsioonilise aktiivsusega (Fishman jt, 1998), on varasemalt seostatud skisofreeniaga Armeenia (Zakharyan jt, 2012) ja Poola populatsioonis (Paul-Samojedny jt, 2010), kus leiti seos SNP rs1800795 C-alleeli ja skisofreenia vahel. Samas pole neid tulemusi suudetud kinnitada Hiina populatsioonis (Zhong jt, 2011) ega ka hilisemas Poola populatsiooni uuringus (Kapelski jt, 2015) ning ka praegune uuring viitab, et Eesti populatsioonis ei ole antud SNP seotud skisofreeniaga.

Võttes arvesse, et IL-6 on valdavalt proinflammatoorne tsütokiin, mis on kriitilise tähtsusega ema immuunsüsteemi toime vahendamisel loote aju arengule (Smith jt, 2007) ning arvestades, et ema rasedusaegsed infektsioonid tõstavad olulisel määral skisofreeniasse haigestumise riski, siis on *IL6* geen siiski väga huvipakkuv skisofreenia kandidaatgeen. Kinnitust IL-6 olulisusele skisofreenia etioloogias lisab ka metaanalüüs, milles analüüsiti ühtekokku 62 uuringut, hõlmates 2298 skisofreenia patsienti ja 1858 tervet kontrolli. Nimelt antud uuringus leiti, et suurenenud IL-6 tase seerumis on üks peamisi leide kõigist skisofreenia põletikumarkerite uuringutest (Potvin jt, 2008). On ka teada, et *IL6* promootorregioon on väga kompleksse organisatsiooniga, seletades ka IL-6 multifunktsionaalsust. Näiteks sisaldab *IL6* promootorregioon nii NF-κB (*nuclear factor kappa B*), NF-IL6 (*nuclear factor IL6*) ja AP-1 (*activator protein-1*) seondumiskohti kui ka mitmeid regulatoorseid elemente (Papassotiropoulos jt, 2001). Seega oleks oluline edasistesse uuringutesse kaasata ka SNP rs1800796, mis paikneb *IL6* geeni promootoris positsioonis -572. Arvestades asjaolu, et polümorfismid ei eksisteeri isolatsioonis, vaid nende kombinatsioon ehk haplotüüp võib mõjutada oluliselt geeni funktsioneerimist ning käesolevasse uuringusse kaasatud SNP rs1800797 paikneb tolele SNP-le väga lähedal, nimelt positsioonis -597, siis oleks huvitav uurida, kas nende polümorfismide haplotüüp on seotud skisofreeniaga. On ka leitud, et antud regiooni lähedale, positsiooni -557 jääb ka glükokortikoidide seondumisjärjestus GRE (*glucocorticoid response element*) (Terry jt, 2000). Enamgi veel, on palju uuringuid, mis seostavad käesolevasse uurimustöösse kaasatud *IL6* geeni promootoris -174 positsioonis paiknevat polümorfismi rs1800795 väga paljude haiguste ja seisunditega (Papassotiropoulos jt, 2001) ning on leitud, et -597 (rs1800797) ja -572 (rs1800796) positsioonides paiknevad SNP-d mõjutavad promootori aktiivsust läbi -174 positsioonis paikneva polümorfismi mõju

kontrollimise (Terry jt, 2000). Ka käesolevas uuringus uuriti rs1800795-rs1800797 haplotüüpi, kuid statistiliselt olulist seost ei leitud.

Käesoleva eksperimentaalse töö piiravateks teguriteks on väike valim ning asjaolu, et uuriti ainult 11 SNP-d. Järgnevasse uuringusse oleks seega oluline kaasata nii rohkem patsiente ja kontrole kui ka uurida kaasatud geenide teisi SNP-sid. Antud eksperimentaalse töö tulemusena leiti Eesti populatsioonis statistiliselt oluline seos *IL4* geenis 5'UTR-is positsioonis -33 paikneva SNP rs2070874-ga, mille statistiline olulisus ei säilinud peale mitmest testimist Bonferroni meetodil, kuid jäi siiski madalaks ($p = 0,066$). Lisaks oli antud SNP T-alleeli sagedus (0,202) võrdlemisi sarnane Euroopa populatsioonis nähtule (0,158), mis viitab, et juhul kui katsed suurema valimi peal annavad statistiliselt olulise seose Eesti populatsioonis, siis võib antud tulemus olla korratav ka teistes Euroopa populatsioonides. Lisaks viidi läbi haplotüübianalüüs, mille käigus leiti statistiliselt oluline seos skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomite ning *IL1B* rs1143627-rs16944 haplotüübi vahel (perm. $p = 0,010$). Nimelt leiti, et patsientidel esines sagedamini haplotüüp, kus SNP rs1143627 kandis T-alleeli ja SNP rs16944 kandis A-alleeli. Lisaks on teisi SNP-sid, mida käesolevasse uuringusse ei kaasatud, kuid mida oleks huvipakkuv uurida seoses skisofreeniaga. Kuna ka *IL4* geeni SNP rs2243250 on seotud kõrgema *IL4* geeni ekspressiooniga ning suurema seerumi IgE tasemega (Rosenwasser jt, 1995), siis oleks ka seda SNP-d oluline uurida skisofreeniaga seoses. *EGF* geeni polümorfismi rs4444903 on uuritud korduvalt seoses skisofreeniaga ning lähtudes Soome populatsioonipõhistest uuringutest võiks antud polümorfismi uurida patsientidel, kes on haigestunud hiljem ning vastavad ravile paremini. Arvestades, et EGF signalseerimine on seotud dopaminergilise süsteemiga, siis oleks väga huvipakkuv kaasata uuringusse ka EGF retseptori geeni *EGFR* funktsionaalsed SNP-d rs712829 ja rs2227983. Võttes arvesse ka IL-6 mitmekesiseid funktsioone ning osalemist infektsioonides ja ajuarengus, siis oleks põnev kaasata uuringusse ka SNP rs1800796, mis paikneb antud uuringusse kaasatud SNP-dele rs1800795 ja rs1800797 väga lähedal ning uurida selle haplotüübi seost skisofreeniaga.

KOKKUVÕTE

Käesolevas uurimustöös uuriti *EGF*-i, *IL1B*, *IL4* ja *IL6* geeni SNP-sid. Kõigi nende geenide produktid osalevad ajuarengus ning IL-1 β , IL-4 ja IL-6 osalevad ka põletikureaktsioonides. Kuna skisofreenia riskifaktoriks on ema rasedusaegsed infektsioonid, mis tõstavad järeltulijatel haigestumise riski ning valdavaks skisofreenia tekke teooriaks on neuroarenguline mudel, mis väidab, et neuroarenguliste protsesside häirumine muudab inimese hilisemas eas haigusele vastuvõtlikumaks, siis on kõik need geenid skisofreeniauringute huviorbidiis. Erinevad uuringud on leidnud palju tõendeid, mis näitavad nende geenide seotust skisofreenia etioloogiaga. Eesti populatsioonis läbi viidud uuringus on leitud, et esmase psühhootilise episoodiga patsientidel oli enne antipsühhootikumide manustamist oluliselt kõrgem *EGF*-i, IL-4 ja IL-6 tase ning oluliselt väiksem IL-1 β tase veres võrreldes tervete kontrollidega. Käesoleva uurimustöö eesmärgiks oli uurida, kas *EGF*-i geeni polümorfismid rs4444903, rs11568835, rs3733625, rs3756261, rs11569017, *IL1B* geeni polümorfismid rs16944, rs1143633, rs1143627, *IL4* geeni polümorfism rs2070874 ning *IL6* geeni polümorfismid rs1800795 ja rs1800797 võiksid olla seotud skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega. Antud eksperimentaalse töö käigus leiti statistiliselt oluline seos *IL4* geenis 5'UTR-is positsioonis -33 paikneva SNP-ga rs2070874 ($p = 0,006$), mille statistiline olulisus ei säilinud peale Bonferroni korrektsiooni, kuid jäi siiski piiripealseks ($p = 0,066$). Uuringust selgus, et patsientidel esines antud polümorfismi T-alleeli rohkem kui kontrollidel (OR = 1,794; 95% CI: 1,179...2,730) ning seega on T-alleeli puhul tegu haiguse riskialleeliga. Lisaks viidi läbi ka haplotüübianalüüs, mille tulemusena leiti statistiliselt oluline seos *IL1B* geeni rs1143627-rs16944 haplotüübiga ($p = 0,003$), mille olulisus säilis ka peale permutatsiooni ($p = 0,010$). Saadud tulemus viitab antud haplotüübi TA alleelide kombinatsiooni riski suurendavale efektile. Kuna käesoleva uuringu piiravaks teguriks oli väike valim ning asjaolu, et analüüsiti vähesel hulgal SNP-sid, siis oleks oluline edasistes uuringutes kaasata suuremal hulgal patsiente ja kontrole ning uurida antud geenide teisi SNP-sid.

SUMMARY

Schizophrenia is a chronic and severe mental disorder which is among the top ten leading causes of disease-related disability in the world. The risk of developing the illness over one's lifetime is approximately 1%. Schizophrenia is characterized by its positive (e.g. hallucinations and delusions), negative (e.g. apathy and poverty of speech) and cognitive symptoms (e.g. impairments in processing speed and working memory). Although schizophrenia has been studied extensively over the past century, its causes and pathogenesis remain obscure. There have been put forth multiple theories regarding the origin of schizophrenia, but for more than three decades the prevailing explanatory theory for schizophrenia has been the neurodevelopmental hypothesis. This theory suggests that the disease is the behavioural outcome of early developmental insults long before the onset of clinical symptoms and is caused by a combination of environmental and genetic factors.

One of the well-known environmental risk factor of schizophrenia is maternal viral infection which increases the risk for development of schizophrenia in offspring. Cytokines, which are modulators of inflammatory reactions and regulators of brain development, may confer susceptibility to schizophrenia. Specifically, maternal infection could cause a pathological induction of cytokines which may have adverse effects on the neurodevelopment of offspring and could increase their vulnerability to neuropsychiatric diseases. In this context, it is interesting that it has been shown that patients with first-episode of psychosis have significant alterations in EGF, IL-1 β , IL-4 and IL-6 blood levels in the Estonian population. Present research is actuated by this finding and the aim of this case-control association study was to investigate whether there exists an association between *EGF*'s polymorphisms rs4444903, rs11568835, rs3733625, rs3756261, rs11569017, *IL1B*'s polymorphisms rs16944, rs1143633, rs1143627, *IL4*'s polymorphism rs2070874, *IL6*'s polymorphisms rs1800795, rs1800797 and schizophrenia's first-episode of psychosis and prodrome symptoms.

It was found that the *IL4* gene polymorphism rs2070874 has a statistically significant ($p = 0.006$) association with schizophrenia's first-episode of psychosis and prodrome symptoms and the result barely failed to attain statistical significance after Bonferroni correction ($p = 0.066$). The results of this study refer to the possible risk effect (OR = 1.794; 95% CI: 1.179...2.730) of the T-allele in the genesis of the disorder. Additionally, haplotype analysis was carried out where statistically significant association was found between the *IL1B*

rs1143627-rs16944 haplotype and schizophrenia's first-episode of psychosis and prodrome symptoms ($p = 0.003$). The result remained significant after 10 000 permutations ($p = 0.010$). Haplotype analysis suggests that given *IL1B* haplotype TA may increase the risk of the disease in the Estonian population. Considering the small sample size, future studies are warranted to replicate the present findings.

TÄNUAVALDUSED

Avaldan tänu oma juhendajale vanemteadur Kati Koidole ja kaasjuhendajale teadur Tiit Nikopensiusele. Lisaks tänan abi ja praktiliste nõuannete eest laborikaaslast.

LISAD

Lisa 1. Täisverest genoomse DNA eraldamise protokoll:

Materjalid

1. Lüüsi puhver A [(pH 7.3 - 7.4) 1 liitri jaoks 8.3 g NH_4Cl ; 1.0 g KHCO_3 ; 2.0 ml 0.5M EDTA; ülejäänud MQ]
2. TKM-1 soolapuhver [1 liitri jaoks 10 ml 1M TRIS; 10 ml 1M KCl; 5 ml 2M MgCl_2 ; 4 ml 0.5M EDTA; ülejäänud MQ]
3. TKM-2 soolapuhver [200 ml jaoks 25 ml 5M NaCl, ülejäänud TKM 1]
4. NP-40 (25%)
5. SDS (10%)
6. 5M NaCl
7. Isopropanool
8. TE (10:1) [10 mM Tris-HCl (pH 8.0); 1 mM EDTA (pH 8.0)]
9. 70% etanool
10. 50 ml tsentrifuugituubid
11. 1.5 ml tuubid
12. Klaasist pasteur'i pipetid

Protseduur

1. Veri (9 ml) kallata 50 ml tuubi. Kui veri on eelnevalt külmutatud, siis lasta toatemperatuuril aeglaselt sulada, kuid mitte jätta kauaks seisma.
2. Lisada verele 11 ml lüüsi puhver A-d, loksutada käega, panna tuub 30. minutiks jäässe.
3. Fuugida falcon rotor #3046 (Heraeus) 8500 RPM (10000xg) 10 min.
4. Valada supernatant ettevaatlikult pealt ära ning kallata 20 ml lüüsi puhver A-d, loksutada käega.
5. Fuugida falcon rotor #3046 (Heraeus) 8500 RPM (10000xg) 10 min.
6. Valada supernatant ettevaatlikult pealt ära ning lisada 4 ml TKM-1, segada segistil ja lisada koheselt 250 μL NP-40. Segada segistil korralikult, et tekiks ühtlane mass.

7. Jätta üleöö -20°C juurde. Võib olla ka kauem, kuid vähemalt üleöö.
8. Sulatada aeglaselt toatemperatuuril.
9. Fuugida falcon rotor #3046 (Heraeus) 8500 RPM (10000xg) 10 min.
10. Valada supernatant ettevaatlikult pealt ära ning lisada 2 ml TKM-2, segada segistil, lisada veel 2 ml TKM-2, segada segistil, lisada 200 µL SDS ja 2 ml TKM-2. Korralikult segistil segada, et tekiks ühtlane mass.
11. Asetada tuub 56°C juurde 20 minutiks.
12. Lisada kiiresti 2 ml 5M NaCl. Segada segistil.
13. Fuugida falcon rotor #3046 (Heraeus) 8500 RPM (10000xg) 10 min.
14. Valada supernatant ettevaatlikult puhtasse 50 ml tuubi. Püüda vältida sademe kaasavoolamist. Lisada 20 ml-ni isopropanooli (4°C). Käega kergelt loksutades ilmuvad nähtavale DNA niidid.
15. Sulatada pasteur'i pipeti ots kinni ja konksu kujuliseks. Keerutada DNA niidid pipeti konksu külge, kasta korraks 70% etanooli sisse ja jätta DNA õhu kätte kuivama (keerata pipett otsaga ülespoole ja asetada resti).
16. Võtta 1.5 ml tuub ja pipeteerida sinna 1 ml TE-d. Kuivanud (mitte liiga kaua) DNA-ga pipetiots panna TE-sse ja lahusta DNA sinna sisse. See on silmaga nähtav protsess.
17. Segada segistil, panna 10. minutiks 37°C termoplokki, segada segistil ja jätta üleööks 4°C juurde.
18. Säilitada eraldatud DNA -20°C või -80°C juures.

Lisa 2. T-ARMS-PCR-i reaktsioonides kasutatud praimerid.

Polümorfism	Praimeri järjestus (5'-3')	T _m (°C)	Amplikoni pikkus
rs4444903 A/G			
	<i>Forward inner primer</i> (A-alleel): TTCTTTCAGCCCCAATCCAAGGGTTTTA	71	132 bp A-alleel
	<i>Reverse inner primer</i> (G-alleel): GAAAGGAAGAAGACTGATGGAAAGTTCCATCC	69	150 bp G-alleel
	<i>Forward outer primer</i> : GTGGAGCCTGAAGAGCTTTAAAAAGCAA	70	224 bp kontroll
	<i>Reverse outer primer</i> : TTCACAGAGTTTAACAGCCCTGCTCTGG	70	
rs11568835 A/G			
	<i>Forward inner primer</i> (A-alleel): CTAAGCCCCTTCCATTGCTGTCATCGGA	74	210 bp A-alleel

<i>Reverse inner primer</i> (G-allele): CTTTCAGCACAATACATTGCCAGCAGCC	72	271 bp G-allele
<i>Forward outer primer</i> : TGTTGACTCCGTCATCTCCTAGGGAGCTTG	73	425 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : AGACCCTGGGGAAGGGGAAAGAGAAGT	73	
rs3733625 A/G		
<i>Forward inner primer</i> (A-allele): AAACGTGATATAAATGTTCTGTCCCGA	61	224 bp A-allele
<i>Reverse inner primer</i> (G-allele): TTTGGTCAGTTACAAAGTAATTTCTTTTAC	59	179 bp G-allele
<i>Forward outer primer</i> : AATTACATTTTTTCATTGATTCATCACAA	60	347 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : AAGTAAGAGTACTGGGAGAATCACTAGG	60	
rs3756261 A/G		
<i>Forward inner primer</i> (A-allele): ACAGAGCTACCCAACCTGGGAAGGATGTA	68	180 bp A-allele
<i>Reverse inner primer</i> (G-allele): CTGGAATATAAACTTATTAATATCTCGGC	60	224 bp G-allele
<i>Forward outer primer</i> : TAATTACATGTCACCTGGGCTAATGTTG	64	346 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : TATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCG	64	
rs11569017 A/T		
<i>Forward inner primer</i> (T-allele): GATGGGAAAACGTGTCTGGCTCTAGT	66	224 bp T-allele
<i>Reverse inner primer</i> (A-allele): TTATATTACCTGCCAACAGCTGATGACTAT	64	171 bp A-allele
<i>Forward outer primer</i> : TTTCTCTACTAGGAGCAGATCCCTGCTT	65	339 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : AAGGAACTCAAACTCAGCAGAAGAGAA	65	
rs2070874 (C/T)		
<i>Forward inner primer</i> (C-allele): TCGTTAGCTTCTCCTGATAAACTAATGGC	65	204 bp C-allele
<i>Reverse inner primer</i> (T-allele): GTGTGATTTGCAGTGACAATGTGCGA	72	163 bp T-allele
<i>Forward outer primer</i> : CCAAGTGACTGACAATCTGGTGTAACGA	68	311 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : TACTCACCTTCTGCTCTGTGAGGCTGTT	68	
rs1800795 (C/G)		
<i>Forward inner primer</i> (C-allele): CACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCTTCCC	68	206 bp C-allele
<i>Reverse inner primer</i> (G-allele): ATTGTGCAATGTGACGTCCTTTAGCTTC	68	155 bp G-allele
<i>Forward outer primer</i> : CAAGACATGCCAAAGTGCTGAGTCACTA	68	306 bp kontroll
<i>Reverse outer primer</i> : AGAATGAGCCTCAGACATCTCCAGTCCT	68	
rs1800797 (A/G)		

<i>Forward inner primer (A-alleel):</i> GCCTTGAAGTAACTGCACGAAATTTGATGA	70	161 bp A-alleel
<i>Reverse inner primer (G-alleel):</i> CGGCTGTTGTAGAACTGCCTGGCAAC	72	210 bp G-alleel
<i>Forward outer primer:</i> CACAGAGAGCAAAGTCTCACTGGGAGG	71	315 bp kontroll
<i>Reverse outer primer:</i> ACTGAGTTTCTCTGACTCCATCGCAGC	71	
rs16944 A/G		
<i>Forward inner primer (A-alleel):</i> TACCTTGGGTGCTGTTCTCTGCCGCA	74	165 bp A-alleel
<i>Reverse inner primer (G-alleel):</i> GAGGCTCCTGCAATTGACAGAGAGCTACC	71	112 bp G-alleel
<i>Forward outer primer:</i> AAATGGGTACAATGAAGGGCCAATAGCCC	72	222 bp kontroll
<i>Reverse outer primer:</i> TGCAGGGTTGTGTGAGCTTATCTCCAGG	72	
rs1143633 A/G		
<i>Forward inner primer (G-alleel):</i> GGTGTCCTCCAAGAAATCAAATTTTGACG	69	198 bp G-alleel
<i>Reverse inner primer (A-alleel):</i> AGAAGGGCAGGCCTCGTGAGGCGATGT	77	137 bp A-alleel
<i>Forward outer primer:</i> GTCAGGTCCAGTGTCTTAGCCACCCCA	73	279 bp kontroll
<i>Reverse outer primer:</i> TCACCAAGCTTTTTTGCTGTGAGTCCCG	73	
rs1143627 C/T		
<i>Forward inner primer (C-alleel):</i> CTCAGCCTCCTACTTCTGCTTTTGAAATCC	69	207 bp C-alleel
<i>Reverse inner primer (T-alleel):</i> GCCAGTTTCTCCCTCGCTGTTTTTCTA	69	147 bp T-alleel
<i>Forward outer primer:</i> ATTAGTCCCCTCCCCTAAGAAGCTTCCA	69	297 bp kontroll
<i>Reverse outer primer:</i> TGCATACACACAAAGAGGCAGAGAGACA	69	

Lisa 3. DNA-fragmentide amplifitseerimiseks kasutatud programmid.

SNP-de rs4444903 ja rs11568835 genotüpeerimiseks kasutatud programm:

Algne denaturatsioon	95,0°C	15 min	
Denaturatsioon	95,0°C	1 min	} 40 tsükli
Praimerite seondumine	67,0°C	1 min	
Ekstensioon	72,0°C	1 min	
Lõppekstensioon	72,0°C	10 min	

SNP-de rs3733625 ja rs3756261 genotüpeerimiseks kasutatud programm:

Algne denaturatsioon	95,0°C	15 min	
Denaturatsioon	95,0°C	1 min	} 40 tsüklit
Praimerite seondumine	56,0°C	1 min	
Ekstensioon	72,0°C	1 min	
Lõppekstensioon	72,0°C	10 min	

SNP-de rs11569017, rs2070874 ja rs1800795 genotüpeerimiseks kasutatud programm:

Algne denaturatsioon	95,0°C	15 min	
Denaturatsioon	95,0°C	1 min	} 40 tsüklit
Praimerite seondumine	61,0°C	1 min	
Ekstensioon	72,0°C	1 min	
Lõppekstensioon	72,0°C	10 min	

SNP-de rs1800797, rs1143633, rs1143627 ja rs16944 genotüpeerimiseks kasutatud programm:

Algne denaturatsioon	95,0°C	15 min	
Denaturatsioon	95,0°C	1 min	} 40 tsüklit
Praimerite seondumine	68,0°C	1 min	
Ekstensioon	72,0°C	1 min	
Lõppekstensioon	72,0°C	10 min	

KASUTATUD KIRJANDUS

Abe, K., Saito, H. Epidermal growth factor selectively enhances NMDA receptor-mediated increase of intracellular Ca²⁺ concentration in rat hippocampal neurons. *Brain. Res.* (1992), 587, 102 - 108.

Adamson, E. D., Meek, J. The ontogeny of epidermal growth factor receptors during mouse development. *Dev. Biol.* (1984), 103, 62 - 70.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., Egan, M., Pickar, D., Breier, A. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (1999), 156, 1646 - 1649.

Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., *et al.* Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* (1999), 4, 163 - 172.

Akbarian, S., Bunney, W. E. Jr, Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O., Sandman, C. A., Jones, E. G. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry* (1993), 50, 169 - 177.

Akbarian, S., Kim, J. J., Potkin, S. G., Hetrick, W. P., Bunney, W. E. Jr, Jones, E. G. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* (1996), 53, 425 - 436.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., *et al.* 1999. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* (1999), 156, 1358 - 1366.

Aleman, A., Kahn, R. S., Selten, J.-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* (2003), 60, 565 - 571.

Allardyce, J., Gilmour, H., Atkinson, J., Rapson, T., Bishop, J., McCreadie, R. G. Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br. J. Psychiatry* (2005), 187, 401 - 406.

- Anttila, S., Illi, A., Kampman, O., Mattila, K. M., Lehtimäki, T., Leinonen, E. Association of EGF polymorphism with schizophrenia in Finnish men. *Neuroreport*. (2004), 15, 1215 - 1218.
- Araujo, D. M., Cotman, C. W. Differential effects of interleukin-1 beta and interleukin-2 on glia and hippocampal neurons in culture. *Int. J. Dev. Neurosci.* (1995), 13, 201 - 212.
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Trojanowski, J. Q., Moberg, P. J., Gur, R. E. Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrogliosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathol.* (1996), 91, 269 - 277.
- Aronsson, F., Lannebo, C., Paucar, M., Brask, J., Kristensson, K., Karlsson, H. Persistence of viral RNA in the brain of offspring to mice infected with influenza A/WSN/33 during pregnancy. *J. Neurovirol.* (2002), 8, 353 - 357.
- Aronsson, F., Robertson, B., Ljunggren, H. G., Kristensson, K. Invasion and persistence of the neuroadapted influenza virus A/WSN/33 in the mouse olfactory system. *Viral Immunol.* (2003), 16, 415 - 423.
- Arseneault, L., Bowes, L., Shakoor, S. Bullying victimization in youths and mental health problems: 'much ado about nothing'? *Psychol. Med.* (2010), 40, 717 - 729.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., *et al.* Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry*. (2004), 184, 110 - 117.
- Avila, M. T., Sherr, J., Valentine, L. E., Blaxton, T. A., Thaker, G. K. Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia: a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives. *Schizophr. Bull.* (2003), 29, 595 - 605.
- Barch, D. M., Smith, E. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2008), 64, 11 - 17.
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., Daly, M. J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* (2005), 21, 263 - 265.
- Bauer, S., Kerr, B. J., Patterson, P. H. The neurotrophic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat. Rev. Neurosci.* (2007), 8, 221 - 232.

- Beards, S. *et al.* Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* (2013), 39, 740 - 747.
- Behrens, M. M., Ali, S. S., Dugan, L. L. Interleukin-6 mediates the increase in NADPH-oxidase in the ketamine model of schizophrenia. *J. Neurosci.* (2008), 28, 13957 - 13966.
- Bianchi, M., Dib, B., Panerai, A. E. Interleukin-1 and nociception in the rat. *J. Neurosci. Res.* (1998), 53, 645 - 650.
- Bilder, R. M., Reiter, G., Bates, J., *et al.* Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J. Clin. Experiment Neuropsychol.* (2006), 28, 270 - 282.
- Boksa, P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain, behavior, and immunity* (2010), 24, 881 - 897.
- Boyd, J. H., Pulver, A. E., Stewart, W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin* (1986), 12(2), 173 - 86.
- Boydell, J. *et al.* Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* (2001), 323, 1336 - 1338.
- Bracha, H. S., Torrey, E. F., Gottesman, I. I., Bigelow, L. B., Cunniff, C. Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry.* (1992), 149, 1355 - 1361.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., Swerdlow, N. R. Human studies of prepulse inhibition of startle: Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* (2001), 156, 234 - 258.
- Brask, J., Owe-Larsson, B., Hill, R. H., Kristensson, K. Changes in calcium currents and GABAergic spontaneous activity in cultured rat hippocampal neurons after a neurotropic influenza A virus infection. *Brain Res. Bull.* (2001), 55, 421 - 429.
- Brown, A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* (2006), 32, 200 - 202.
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., *et al.* Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* (2004), 61, 774 - 780.

- Brown, A. S., Cohen, P., Greenwald, S., Susser, E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am. J. Psychiatry* (2000), 157, 438 - 443.
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., *et al.* Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am. J. Psychiatry.* (2004), 161, 889 - 895.
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., Bernstein, D., Yolken, R. H. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen. Psychiatr.* (2001), 58, 1032 - 1037.
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., Wagner, R. L., Yolken, R. H. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain. Behav. Immun.* (2001), 15, 411 - 420.
- Burns, T. M., Clough, J. A., Klein, R. M., Wood, G. W., Berman, N. E. Developmental regulation of cytokine expression in the mouse brain. *Growth Factors.* (1993), 9, 253 - 258.
- Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and metaanalytic review. *Am. J. Psychiatry* (2002), 159, 1080 - 1092.
- Cannon, T. D., Mednick, S. A., Parnas, J., Schulsinger, F., Praestholm, J., Vestergaard, A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch. Gen. Psychiatry* (1993), 50, 551 - 564.
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* (2005), 162, 12 - 24.
- Cardno, A. G., Gottesman, I. I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* (2000), 97, 12 - 17.
- Carlsson, A., Lindqvist, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta. Pharmacol. Toxicol. (Copenh)* (1963), 20, 140 - 144.
- Casper, D., Blum, M. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor protect dopaminergic neurons from glutamate toxicity in culture. *J. Neurochem.* (1995), 65, 1016 - 1026.

- Casper, D., Mytilineou, C., Blum, M. EGF enhances the survival of dopamine neurons in rat embryonic mesencephalon primary cell culture. *J. Neurosci. Res.* (1991), 30, 372 - 381.
- Casper, D., Roboz, G. J., Blum, M. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor have independent actions on mesencephalic dopamine neurons in culture. *J. Neurochem.* (1994), 62, 2166 - 2177.
- Castle, D. J., Murray, R. M. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol. Med.* (1991), 21, 565 - 575.
- Chen, H., Wilkins, L. M., Aziz, N., Cannings, C., Wyllie, D. H., Bingle, C., Rogus, J., Beck, J. D., Offenbacher, S., Cork, M. J., Rafie-Kolpin, M., Hsieh, C. M., Kornman, K. S., Duff, G. W. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum. Mol. Genet.* (2006), 15, 519 - 529.
- Choy, K. H., de Visser, Y., Nichols, N. R., van den Buuse, M. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. *Hippocampus* (2008), 18, 655 - 667.
- Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J., Millar, J. K. The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular Psychiatry* (2008), 13, 36-64.
- Cooke, S. F., Bliss, T. V. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* (2006), 129 (Pt 7), 1659 - 1673.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., *et al.* The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* (2004), 29, 1558 - 1572.
- Damadzić, R., Bigelow, L. B., Krimer, L. S., Goldenson, D. A., Saunders, R. C., Kleinman, J. E., Herman, M. M. A quantitative immunohistochemical study of astrocytes in the entorhinal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: absence of significant astrocytosis. *Brain Res. Bull.* (2001), 55, 611 - 618.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., McGrath, J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (2003), 29(3), 587 - 593.

- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., Davidson, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* (1991), 148, 1474 - 1486.
- de Messias, E. L. M., Cordeiro, N. F., Sampaio, J. J. C., Bartko, J. J., Kirkpatrick, B. Schizophrenia and season of birth in a tropical region: relationship to rainfall. *Schizophrenia Research* (2001), 48, 227 - 234.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., Grimson, R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* (1997), 74, 129 - 140.
- Derecki, N. C., Cardani, A. N., Yang, C. H., Quinlivan, K. M., Cribfield, A., Lynch, K. R., Kipnis, J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.* (2010), 207, 1067 - 1080.
- Deutsch, S. I., Rosse, R. B., Schwartz, B. L., Mastropalo, J. A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *Clin. Neuropharmacol.* (2001), 24, 43 - 49.
- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M., Gur, R. C. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David. *Biol. Psychiatry.* (2008), 64, 823 - 827.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., Gold, J. M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (2007), 64, 532 - 542.
- Dickman, D. K., Davis, G. W. The Schizophrenia Susceptibility Gene Dysbindin Controls Synaptic Homeostasis. *Science* (2009), 326(5956), 1127 - 1130.
- Dinarello, C. A., Ikejima, T., Warner, S. J. C., Orencole, S. F., Lonnemann, G., Cannon, J. G. and Libby, P., Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J. Immunol.* (1987), 139, 1902 - 1910.
- Dziegielewska, K. M., Moller, J. E., Potter, A. M., Ek, J., Lane, M. A., Saunders, N. R. Acute-phase cytokines IL-1b and TNFa in brain development. *Cell Tissue Res.* (2000), 299, 235 - 245.

Duan, J., Martinez, M., Sanders, A. R., Hou, C., Burrell, G. J., Krasner, A. J., Schwartz, D. B., Gejman, P. V. DTNBP1 and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Human Heredity* (2007), 64, 97 - 106.

Eranti, S. V., MacCabe, J. H., Bundy, H., Murray, R. M. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* (2013), 43, 155-167.

Falke, E., Han, L., Arnold, S. Absence of neurodegeneration in the thalamus and caudate of elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* (2000), 93, 103 - 110.

Faris, R. E. L., Dunham, W. H. Mental Disorders in Urban Areas. An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychoses. Chicago; IL: *The University of Chicago Press* (1939), 270.

Fatemi, S. H., Folsom, T. D. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophr. Bull.* (2009), 35(3), 528 - 548.

Ferrari, G., Toffano, G., Skaper, S. D. Epidermal growth factor exerts neuronotrophic effects on dopaminergic and GABAergic CNS neurons: comparison with basic fibroblast growth factor. *J. Neurosci. Res.* (1991), 30, 493 - 497.

Fidel, P. L. Jr, Romero, R., Wolf, N., *et al.* Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1994), 170, 1467 - 1475.

Fila-Danilow, A., Kucia, K., Kowalczyk, M., Owczarek, A., Paul-Samojedny, M., Borkowska, P., Suchanek, R., Kowalski, J. Association study of interleukin-4 polymorphisms with paranoid schizophrenia in the Polish population: a critical approach. *Mol. Biol. Rep.* (2012), 39(8), 7941 - 7947.

Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., *et al.* A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* (2005), 15, 73 - 95.

Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., *et al.* The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* (1998), 102, 1369 - 1376.

Futamura, T., Kakita, A., Tohmi, M., Sotoyama, H., Takahashi, H., Nawa, H. Neonatal per- turbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social

interaction in adults: implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol. Psychiatry* (2003), 8, 19 - 29.

Futamura, T., Toyooka, K., Iritani, S., Niizato, K., Nakamura, R., Tsuchiya, K., Someya, T., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* (2002), 7, 673 - 682.

Gadani, S. P., Cronk, J. C., Norris, G. T., Kipnis, J. IL-4 in the Brain: A Cytokine To Remember. *The Journal of Immunology* (2012), 189, 4213 - 4219.

Gallagher, B. J., Jones, B. J., McFalls Jr., J. A., Pisa, A. M. Schizophrenic subtype, seasonality of birth and social class: a preliminary analysis. *European Psychiatry* (2007), 22, 123 - 128.

Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C. III, Williams GV (2000): D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* (2000), 31, 295 - 301.

Gottesman, I.I., McGuffin, P., Farmer, A. E. Clinical genetics as clues to the “real” genetics of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* (1987), 13, 23 - 47.

Grech, A., Van Os, J., Jones, P. B., Lewis, S. W., Murray, R. M. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur. Psychiatry* (2005), 20, 349 - 353.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., Mintz, J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* (2000), 26, 119 - 136.

Grossman, L. S., Harrow, M., Rosen, C., *et al.* Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr. Psychiatry* (2008), 49, 523 - 529.

Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W., Gur, R. C. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry* (1998), 55, 145 - 152.

Hall, J., Thomas, K. L., Everitt, B. J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat. Neurosci.* (2000), 3, 533 - 535.

- Hambrecht, M., Häfner, H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (1996), 40, 1155 - 1163.
- Hare, E. H., Price, J. S., Slater, E. Schizophrenia and season of birth. *Br. J. Psychiatry* (1972), 120, 125 - 126.
- Haring, L., Koido, K., Vasar, V., Leping, V., Zilmer, K., Zilmer, M., Vasar, E. Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients, but increases their body mass index. *Schizophr. Res.* (2015), 169(1-3), 22 - 29.
- Harrison, J., Barrow, S., Creed, F. Social deprivation and psychiatric admission rates among different diagnostic groups. *Br. J. Psychiatry* (1995), 167, 450 - 462.
- Harrison, P. J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* (1999), 122, 593 - 624.
- Harrison, P. J., Law, A. J. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol. Psychiatry* (2006), 60(2), 132 - 140.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* (1998), 12, 426 - 445.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., Murray, R. M. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr. Bull.* (2008), 34, 1111 - 1121.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., *et al.* Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* (2005), 330, 7481 - 7511.
- Henry, J. D., Crawford, J. R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognit. Neuropsychiatry* (2005), 10, 1 - 33.
- Hillier, S. L., Witkin, S. S., Krohn, M. A., Watts, D. H., Kiviat, N. B., Eschenbach, D. A. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1993), 81, 941 - 948.

Hoang, U., Stewart, R., Goldacre, M. J. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ* (2011), 343, d5422.

Hoff, A., Svetina, C., Maurizio, A., *et al.* Familial cognitive deficits in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* (2005), 133, 43 - 49.

Hutchinson, G. *et al.* Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis. *Br. J. Psychiatry* (1996), 169, 776 - 780.

Häfner, H., Maurer, K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry*, (2006), 5(3), 30 - 138.

Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdorf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Möller, H. J., Gaebel, W., Wölwer, W. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, (2004). 254, 117 - 128.

Häfner, H., Riecher-Rössler, A., An Der Heiden, W., Maurer, K., Fätkenheuer, B., Löffler, W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol. Med.* (1993), 23, 925 - 940.

Hänninen, K., Katila, H., Anttila, S., Rontu, R., Maaskola, J., Hurme, M., Lehtimäki, T. Epidermal growth factor a61g polymorphism is associated with the age of onset of schizophrenia in male patients. *J. Psychiatr. Res.* (2007), 41(1-2), 8 - 14.

Inoui, A. Cytokines and sickness behavior: implications from knockout animal models. *Trends Immunol.* (2001), 22, 469 - 473.

Iwakura, Y., Piao, Y. S., Mizuno, M., Takei, N., Kakita, A., Takahashi, H., *et al.* Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J. Neurochem.* (2005), 93, 974 - 983.

Jakob, H., Beckmann, H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J. Neural. Transm.* (1986), 65, 303 - 326.

Jarskog, L. F., Gilmore, J., Selinger, E., Lieberman, J. A. Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2000), 48, 641 - 650.

- Jarskog, L. F., Glantz, L., Gilmore, J., Lieberman, J. A. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2005), 29, 846 - 858.
- Jarskog, L. F., Selinger, E. S., Lieberman, J. A., Gilmore, J. H. Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am. J. Psychiatry* (2004), 161, 109 - 115.
- Javitt, D. C., Zukin, S. R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* (1991), 148, 1301 - 1308.
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., Kreel, L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* (1976), 2, 924 - 926.
- Jun, T.-Y., Lee, K.-U, Pae, C.-U., Chae, J.-H., Bahk, W.-M., Kim, K.-S., Han, H. Polymorphisms of interleukin-4 promoter and receptor gene for schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2002), 57, 283 - 288.
- Kantrowitz, J., Javitt, D. C. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr. Opin. Psychiatry.* (2012), 25, 96 - 102.
- Kapelski, P., Skibinska, M., Maciukiewicz, M., Pawlak, J., Permoda-Osip, A., Twarowska-Hauser, J. Family-based association study of interleukin 6 (IL6) and its receptor (IL6R) functional polymorphisms in schizophrenia in the Polish population. *Journal of Neuroimmunology* (2015), 285, 62 - 67.
- Karlsson, H., Bachmann, S., Schroder, J., McArthur, J., Torrey, E. F., Yolken, R. H. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001), 98, 4634 - 4639.
- Katila, H., Appelberg, B., Hurme, M., Rimón, R. Plasma levels of interleukin-1b and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophr. Res.* (1994), 12, 29 - 34.
- Keefe, R. S., Eesley, C. E., Poe, M. P. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* (2005), 57, 688 - 691.

- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., Lieberman, J. A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* (1999), 25, 201 - 222.
- Kelly, B. D., O'Callaghan, E., Waddington, J. L., *et al.* Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr. Res.* (2010), 116, 75 - 89.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., *et al.* The Roscommon family study. 1. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* (1993), 50, 527 - 540.
- Kim, Y.-K., Myint, A.-M., Lee, B.-H., Han, C.-S., Lee, H.-J., Kim, D.-J., Leonard, B. E. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2004), 28, 1129 - 1134.
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., *et al.* Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center Aesop study. *Arch. Gen. Psychiatry* (2006), 63, 250 - 258.
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., *et al.* Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* (2007), 42, 438 - 445.
- Knable, M. B., Weinberger, D. R. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J. Psychopharmacol* (1997), 11, 123 - 131.
- Knapp, M., Mangalore, R., Simon, J. Global costs of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (2004), 30, 279 - 93.
- Koster, A., Lajer, M., Lindhardt, A., Rosenbaum, B. Gender differences in first-episode psychosis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* (2008), 43, 940 - 946.
- Krystal, J. H., Bennett, A., Abi-Saab, D., Belger, A., Karper, L. P., D'Souza, D. C., Lipschitz, D., Abi-Dargham, A., Charney, D. S. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol. Psychiatry* (2000), 47, 137 - 143

- Krystal, J. H., Perry, E. B. Jr, Gueorguieva, R., Belger, A., Madonick, S. H., Abi-Dargham, A., Cooper, T. B., Macdougall, L., Abi-Saab, W., D'Souza, D. C. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch. Gen. Psychiatry* (2005), 62, 985 - 994.
- Kubo, M., Yamashita, M., Abe, R., Tada, T., Okumura, K., Ransom, J. T., Nakayama, T. CD28 Costimulation Accelerates IL-4 Receptor Sensitivity and IL-4-Mediated Th2 Differentiation. *J. Immunol.* (1999), 163, 2432 - 2442.
- Kumari, V., Fannon, D., Geyer, M. A., Premkumar, P., Antonova, E., Simmons, A., Kuipers, E. Cortical grey matter volume and sensorimotor gating in schizophrenia. *Cortex* (2008), 44, 1206 - 1214.
- Lahti, A. C., Weiler, M. A., Tamara Michaelidis B. A., Parwani, A., Tamminga, C. A. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* (2001), 25(4), 455 - 467.
- Lazar, L. M., Blum, M. Regional distribution and developmental expression of epidermal growth factor and transforming growth factor- α mRNA in mouse brain by a quantitative nuclease protection assay. *J. Neurosci.* (1992), 12, 1688 - 1697.
- Lawrie, S. M., Abukmeil, S. S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* (1998), 172, 110 - 120.
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J. E., Best, J. J., Owens, D. G., Johnstone, E. C. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* (1999), 353, 30 - 33.
- Laws, K. R. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cogn. Neuropsychiatry* (1999), 4, 1 - 30.
- Lee, K. Y., Ahn, Y. M., Joo, E. J., Joo, Y. H., Chang, J. S., Yoo, H. Y., Kim, Y. S. Partial evidence of an association between epidermal growth factor A61G polymorphism and age at onset in male schizophrenia. *Neurosci. Res.* (2006), 56, 356 - 362.

- Lester, D. Sex differences in completed suicide by schizophrenic patients: a meta-analysis. *Suicide and Life-Threatening Behavior* (2006), 36, 50 - 56.
- Levine, J., Buchman, C. A., Fregien, N. Influenza A virus infection of human Schwann cells in vitro. *Acta Otolaryngol.* (2003), 123, 41 - 45.
- Levinson, D. F., Mahtani, M. M., Nancarrow, D. J., *et al.* Genome scan of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (1998), 155, 741 - 750.
- Lewandowski, K. E. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv. Rev. Psychiatry* (2007), 15, 233 - 244.
- Lewis, D. A. Retroviruses and the pathogenesis of schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001), 94, 4293 - 4294.
- Lewis, G., David, A., Andreasson, S., Allebeck, P. Schizophrenia and city life. *Lancet* (1992), 340, 137 - 140.
- Lieberman, J. A., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., Bilder, R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2001), 49, 487 - 499.
- Lieberman, J. A., Kane, J. M., Alvir, J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* (1987), 91, 415 - 433.
- Lim, Y. J., Kim, J. W., Song, J. Y., Hong, M. S., Jin, S. Y., *et al.* Epidermal growth factor gene polymorphism is different between schizophrenia and lung cancer patients in Korean population. *Neurosci. Lett.* (2005), 374, 157 - 160.
- Liu, W., Innocenti, F., Wu, M. H., Desai, A. A., Dolan, M. E., Cook, E. H. Jr, Ratain, M. J. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter. *Cancer Res.* (2005), 65(1), 46 - 53.
- Lloyd, T., Dazzan, P., Dean, K., *et al.* Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol. Med.* (2008), 38, 71 - 77.

- Lowing, P. A., Mirsky, A. F., Pereira, R. The inheritance of schizophrenia spectrum disorders: a reanalysis of the Danish adoptee study data. *Am. J. Psychiatry* (1983), 140, 1167 - 1171.
- Ludewig, K., Geyer, M. A., Vollenweider, F. X. Deficits in prepulse inhibition and habituation in nevermedicated, first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2003), 54, 121 - 128.
- Lyons, A., Downer, E. J., Crotty, S., Nolan, Y. M., Mills, K. H. G., Lynch, M. A. CD200 ligand-receptor interaction modulates microglial activation in vivo and in vitro: a role for IL-4. *J. Neurosci.* (2007a), 27, 8309 - 8313.
- Lyons, A., Griffin, R. J., Costelloe, C. E., Clarke, R. M., Lynch, M. A. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-b in vivo and in vitro. *J. Neurochem.* (2007b), 101, 771 - 781.
- Machon, R. A., Mednick, S. A., Schulsinger, F. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. *Br. J. Psychiatry.* (1983), 143, 383 - 388.
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., *et al.* Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (2001), 58, 361 - 367.
- Mané, A., Falcon, C., Mateos, J. J., Fernandez-Egea, E., Horga, G., Lomeña, F., Bargalló, N., Prats-Galino, A., Bernardo, M., Parellada, E. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr. Res.* (2009), 114, 136 - 143.
- Mantovani, A., Locati, M., Vecchi, A., Sozzani, S., Allavena, P. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends Immunol.* (2001), 22, 328 - 336.
- Marcelis, M., Navarro, Mateu, F., Murray, R., Selten, J. P., Van Os, J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol. Med.* (1998), 28, 871 - 879.

- Marsland, A. L., Gianaros, P. J., Abramowitch, S. M., Manuck, S. B., Hariri, A. R. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol. Psychiatry* (2008), 64, 484 - 490.
- Marx, C. E., Jarskog, L. F., Lauder, J. M., Lieberman, J. A., Gilmore, J. H. Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2001), 50, 743 - 749.
- McClellan, J., Susser, E., King, M.-C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br. J. Psychiatry* (2007), 190, 194 - 199.
- McDuffie, R. S., Dabies, J. K., Leslie, K. K., Sherman, M. P., Gibbs, R. S. A randomized control trial of interleukin-1 receptor antagonist in a rabbit model of ascending infection in pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* (2001), 9, 233 - 237.
- McGrath, J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia Research* (1999), 40, 173 - 177.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* (2008), 30, 67 - 76.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* (2004), 2, 13.
- McIntyre, K. W., Stepan, G. J., Kolinsky, K. D., Benjamin, W. R., Plocinski, J. M., Kaffka, K. L., Campen, C. A., Chizzonite, R. A., Kilian, P. L., Inhibition of interleukin 1 (IL-1) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J. Exp. Med.* (1991), 173, 931 - 939.
- Mednick, S. A., Huttunen, M. O., Macon, R. A. Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* (1994), 20, 263 - 267.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry.* (1988), 45, 189 - 192.
- Mehler, M. F., Kessler, J. A. Hematolymphopoietic and inflammatory cytokines in neural development. *Trends Neurosci.* (1997), 20, 357 - 365.

- Meisenzahl, E. M., Rujescu, D., Kirner, A., Giegling, I., Kathmann, N., Leinsinger, G., Maag, K., Hegerl, U., Hahn, K., Moller, H. J. Association of an interleukin-1beta genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2001), 158, 1316 - 1319.
- Meltzer, H. Y., Fatemi, S. H. Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Ebert, M. H., Loosen, P. T., Nurcombe, B., eds. *Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry*. Norwalk, Conn: Appleton and Lange; (2000), 260 - 277.
- Menon, R., Swan, K. F., Lyden, T. W., Rote, N. S., Fortunado, S. J. Expression of inflammatory cytokines (interleukin-1b and interleukin-6) in amniochorionic membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1995), 172, 493 - 500.
- Merrill, J. E. Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Dev. Neurosci.* (1992), 14, 1 - 10.
- Mittleman, B. B., Castellanos, F. X., Jacobsen, L. K., Rapoport, J. L., Swedo, S. E., Shearer, G. M. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J. Immunol.* (1997), 159, 2994 - 2999.
- Moriai, T., Kobrin, M. S., Hope, C., Speck, L., Korc, M. A variant epidermal growth factor receptor exhibits altered type I transforming growth factor binding and transmembrane signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (1994), 91(21), 10217 - 10221.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., *et al.* The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol. Med.* (2009), 39, 1607 - 1616.
- Mousa, A., Seiger, A., Kjaeldgaard, A., Bakhiet, M. Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Cytokine* (1999), 11, 55 - 60.
- Murray, R. M., Lewis, S. W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* (1987), 295, 681 - 682.
- Murray, R. M., Paparelli, A., Morrison, P. D., Marconi, A., Di Forti, M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* (2013), 162, 661 - 670.

- Nakai, Y., Itoh, M., Mizuguchi, M., *et al.* Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol.* (2003), 105, 233 - 239.
- Nicklin, M. J., Weith, A., Duff, G. W. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1alpha, interleukin 1 beta and IL-1rn genes. *Genomics.* (1994), 19, 382 - 384.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J. K. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr. Res.* (2003), 60, 239 - 258.
- Pae, C. U., Yoon, C. H., Kim, T. S., Kim, J. J., Park, S. H., Lee, C. U., *et al.* Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. *Journal of Neuroscience* (2006), 6, 666 - 671.
- Pallast, E. G. M., Jongbloet, P. H., Straatman, H. M., Zielhuis, G. A. Excess seasonality of births among patients with schizophrenia and seasonal ovopathy. *Schizophrenia Bulletin* (1994), 20(2), 269 - 276.
- Paul-Samojedny, M., Kowalczyk, M., Suchanek, R., Owczarek, A., Fila-Danilow, A., Szczygiel, A., Kowalski, J. Functional Polymorphism in the Interleukin-6 and Interleukin-10 Genes in Patients with Paranoid Schizophrenia —A Case-Control Study. *J. Mol. Neurosci.* (2010), 42, 112 - 119.
- Paunio, T., Ekelund, J., Varilo, T., Parker, A., Hovatta, I., Turunen, J. A., Rinard, K., Foti, A., Terwilliger, J. D., Juvonen, H., Suvisaari, J., Arajärvi, R., Suokas, J., Partonen, T., Lönnqvist, J., Meyer, J., Peltonen, L. Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q. *Hum. Mol. Genet.* (2001), 10, 3037 - 3048.
- Pedersen, C. B., Mortensen, P. B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch. Gen. Psychiatry.* (2001), 58, 1039 - 1046.
- Pedersen, M. S., Benros, M. E., Agerbo, E., Børghlum, A. D., Mortensen, P. B. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study. *Schizophr. Res.* (2012), 138(1), 58 - 62.

- Peralta, V., Cuesta, M. J. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta. Psychiatr. Scand.* (1992), 85, 127 - 130.
- Perron, H., Mekaoui, L., Bernard, C., Veas, F., Stefas, I., Leboyer, M. Endogenous retrovirus type W GAG and envelope protein antigenemia in serum schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* (2008), 64, 1019 - 1023.
- Perälä, J. *et al.* Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry* (2007), 64, 19 - 28.
- Petersen, L., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2011), 168, 82 - 88.
- Plata-Salamán, C. R. Epidermal growth factor and the nervous system. *Peptides* (1991), 12, 653 - 663.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., Kouassi, E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry* (2008), 63, 801 - 808.
- Powell, S. B., Zhou, X., Geyer, M. A. Prepulse Inhibition and Genetic Mouse Models of Schizophrenia. *Behav. Brain Res.* (2009), 204(2), 282 - 294.
- Pulver, A. E., Liang, K. Y., Wolyniec, P. S. Season of birth among siblings of schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry.* (1992), 160, 71 - 75.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J. & Sham, P. C. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics* (2007), 81, 559 - 575.
- Ranganath, C., Minzenberg, M. J., Ragland, D. J. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (2008), 64, 18 - 25.
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., Psych, M. R. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* (2005), 10, 434 - 449.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. Progressive

cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* (1999), 56, 649 - 654.

Reichenberg, A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* (2010), 12, 383 - 392.

Reichenberg, A., Harvey, P. D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol. Bull.* (2007), 133, 833 - 858.

Reynolds, B. A., Tetzlaff, W., Weiss, S. A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes. *J. Neurosci.* (1992), 12, 4565 - 4574.

Ripke, S., B. M. Neale, A. Corvin, J. T. Walters, K. Farh, P. A. Holmans, P. Lee, *et al.* Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature* (2014), 511(7510), 421 - 427.

Rosenwasser, L. J., Klemm, D. J., Dresback, J. K., Inamura, H., Mascali, J. J., Klinnert, M., Borish, L. Promoter Polymorphisms in the Chromosome 5 Gene Cluster in Asthma and Atopy. *Clin. Exp. Allergy* (1995), 25(Suppl 2), 74 - 78.

Rothwell, N. J., Luheshi, G. N. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci.* (2000), 23, 618 - 625.

Salem, J. E., Kring, A. M. The role of gender differences in the reduction of etiological heterogeneity in schizophrenia. *Clin. Psychol. Rev.* (1998), 18, 795 - 819.

Santa-Olalla, J., Covarrubias, L. Epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-alpha (TGF-alpha), and basic fibroblast growth factor (bFGF) differentially influence neural precursor cells of mouse embryonic mesencephalon. *J. Neurosci. Res.* (1995), 42, 172 - 183.

Sasayama, D., Hori, H., Teraishi, T., *et al.* Possible association between Interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behavioral and Brain Functions: BBF.* (2011), 7, 35.

Schobitz, B., de Koet, E. R., Sutanto, W., Holsboer, F. Cellular localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Eur. J. NeuroSci.* (1993), 5, 1426 - 1435.

- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., *et al.* Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Arch. Gen. Psychiatry* (2009), 66, 527 - 536.
- Schwab, S. G., Hallmayer, J., Albus, M., Lerer, B., Eckstein, G. N., Borrmann, M., Segman, R. H., Hanses, C., Freymann, J., Yakir, A., Trixler, M., Falkai, P., Rietschel, M., Maier, W., Wildenauer, D. B. A Genome-Wide Autosomal Screen for Schizophrenia Susceptibility Loci in 71 Families With Affected Siblings: Support for Loci on Chromosome 10p and 6. *Mol. Psychiatry* (2000), 5, 638 - 649.
- Schwarz, M. J., Chiang, S., Müller, N., Ackenheil, M. T-Helper-1 and T-Helper-2 Responses in Psychiatric Disorders. *Brain Behav. Immun.* (2001), 15, 340 - 370.
- Schwarz, M. J., Krönig, H., Riedel, M., Dehning, S., Douhet, A., Spellmann, I., Ackenheil, M., Möller, H.-J., Müller, N. IL-2 and IL-4 polymorphisms as candidate genes in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (2006), 256, 72 - 76.
- Seeman, P., Lee, T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* (1975), 188, 1217 - 1219.
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., *et al.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* (2016), 530, 177 - 183.
- Seroogy, K. B., Gall, C. M., Lee, D. C., Kornblum, H. J. Proliferative zones of postnatal rat brain express epidermal growth factor receptor mRNA. *Brain Res.* (1995), 670, 157 - 164.
- Shahbazi, M., Pravica, V., Nasreen, N., Fakhoury, H., Fryer, A. A., Strange, R. C., Hutchinson, P. E., Osborne, J. E., Lear, J. T., Smith, A. G., Hutchinson, I. V. Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma. *Lancet* (2002), 359, 397 - 401.
- Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell, R. W., Patterson, P. H. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J. Neurosci.* (2003), 23, 297 - 302.

- Shibuya, M., Watanabe, Y., Nunokawa, A., Egawa, J., Kaneko, N., Igeta, H. and Someya, T. Interleukin 1 beta gene and risk of schizophrenia: detailed case-control and family-based studies and an updated meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* (2014), 29, 31 - 37.
- Singh, S. M., McDonald, P., Murphy, B., O'Reilly, R. Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involving epigenetics and development. *Clin. Genet.* (2004), 65, 435 - 440.
- Smith, S. E., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., Patterson, P. H. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J. Neurosci.* (2007), 27, 10695 - 10702.
- Snitz, B. E., Macdonald III, A. W., Carter, C. S. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a metaanalytic review of putative phenotypes. *Schizophr. Bull.* (2006), 32, 179 - 194.
- Sotoyama, H., Zheng, Y., Iwakura, Y., Mizuno, M., Aizawa, M., Shcherbakova, K., *et al.* Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF. *PLoS ONE* (2011), 6, e25831.
- Spellberg, B., Edwards, J. E. Jr. Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* (2001), 32, 76 - 102.
- Stilo, S. A., Murray, R. M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin. Neurosci.* (2010), 12, 305 - 315.
- Stöber, G., Franzek, E., Beckmann, J. The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the aetiology of schizophrenia in offspring. *Eur. Psychiatry* (1992), 7, 147 - 152.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* (2003), 60, 1187 - 1192.
- Suzuki, I., Hizawa, N., Yamaguchi, E., *et al.* Association between a C+33T polymorphism in the IL-4 promoter region and total serum IgE levels. *Clin. Exp. Allergy* (2000), 30, 1746 - 1749.

Zakharyan, R., Petrek, M., Arakelyan, A., Mrazek, F., Atshemyan, S., Boyajyan, A. Interleukin-6 promoter polymorphism and plasma levels in patients with schizophrenia. *Tissue Antigens* (2012), 80, 136 - 142.

Zhong, H. J., Peng, L., Zhu, Y. S., Dang, J., Huo, Z. H. Association of the polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 genes with schizophrenia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* (2011), 28(4), 427 - 431.

Zipursky, R. B., Lambe, E. K., Kapur, S., Mikulis, D. J. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* (1998), 55, 540 - 546.

Tamminga, C. A., Stan, A. D., Wagner, A. D. The hippocampal formation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2010), 167(10), 1178 - 1193.

Tan, W., Wang, Y., Gold, B., Chen, J., Dean, M., Harrison, P. J., Weinberger, D. R., Law, A. J. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *The Journal of Biological Chemistry* (2007), 282, 24343 - 24351.

Tanda, G., Pontieri, F. E., Di Chiara, G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* (1997), 276, 2048 - 2050.

Tandon, R., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* (2008), 102, 1 - 18.

Tandon, R., Nasrallah, H. A., Keshavan, M. S. Schizophrenia, "Just the Facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* (2009), 110, 1 - 23.

Terlau, H., Seifert, W. Influence of epidermal growth factor on long-term potentiation in the hippocampal slice. *Brain Res.* (1989), 484, 352 - 356.

Theodoropoulou, S., Spanakos, G., Baxevasis, C. N., Economou, M., Gritzapis, A. D., Papamichail, M. P., Stefanis, C. N. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* (2001), 47, 13 - 25.

Tienari, P., Wynne, L. C., Moring, J., Läksy, K., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Wahlberg, K. E., Naarala, M., Kurki-Suonio, K., Saarento, O., Koistinen, P., Tarvainen, T.,

- Hakko, H., Miettunen, J. Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta. Psychiatr. Scand.* (2000), 101, 433 - 443.
- Tohmi, M., Tsuda, N., Mizuno, M., Takei, N., Frankland, P. W. and Nawa, H. Distinct influences of neonatal epidermal growth factor challenge on adult neurobehavioral traits in four mouse strains. *Behav. Genet.* (2005), 35, 615 - 629.
- Tohmi, M., Tsuda, N., Zheng, Y. *et al.* The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: A critical period for efficacy. *Neuroscience* (2007), 150, 234 - 250.
- Toyooka, K., Watanabe, Y., Iritani, S. *et al.* A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci. Res.* (2003), 46, 299 - 307.
- Urkabo, A., Jarskog, L. F., Lieberman, J. A., Gilmore, J. H. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophr. Res.* (2001), 47, 27 - 36.
- Vamvakopoulos, J., Green, C., Metcalfe, S. Genetic control of IL-1 β bioactivity through differential regulation of the IL-1 receptor antagonist. *Eur. J. Immunol.* (2002), 32, 2988 - 2996.
- Vauleon, E., Auger, N., Benouaich-Amiel, A., Laigle-Donadey, F., Kaloshi, G., Lejeune, J., *et al.* The 61 A/G EGF polymorphism is functional but is neither a prognostic marker nor a risk factor for glioblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* (2007), 172, 33 - 37.
- Vollenweider, F. X., Geyer, M. A. A systems model of altered consciousness: integrating natural and druginduced psychoses. *Brain Res. Bull.* (2001), 56, 495 - 507.
- Watanabe, Y., Fukui, N., Muratake, T., Kaneko, N., Someya, T. No association of EGF polymorphism with schizophrenia in a Japanese population. *Neuroreport* (2005), 16, 403 - 405.
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., Shibuya, M., Kaneko, N., Nawa, H., Someya, T. Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (2008), 258, 422 - 427.

Watanabe, Y., Someya, T., Nawa, H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2010), 64, 217 - 230.

Weinberger, D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (1987), 44, 660 - 669.

Whalley, H. C., Harris, J. C., Lawrie, S. M. The neurobiological underpinnings of risk and conversion in relatives of patients with schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry* (2007), 19, 383 - 397.

Whitworth, A. B., Honeder, M., Kremser, C., Kemmler, G., Felber, S., Hausmann, A., Wanko, C., Wechdorn, H., Aichner, F., Stuppaeck, C. H., Fleischhacker, W. W. Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* (1998), 31, 73 - 81.

Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., Bullmore, E. T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* (2000), 157, 16 - 25.

Wright, P., Rakei, N., Rifkin, L., Murray, R. M. Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am. J. Psychol.* (1995), 152, 1714 - 1720.

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

Yamada, M., Ikeuchi, T., Hatanaka, H. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. *Prog. Neurobiol.* (1997), 51, 19 - 37.

Yang, H.-J. Association Between the Interleukin-4 Gene C-589T and C+33T Polymorphisms and Asthma Risk: A Meta-analysis. *Archives of Medical Research* (2013), 44, 127 - 135.

Ye, S., Dhillon, S., Ke, X., Collins, A. R., Day, I. N. M. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Research* (2001), 29, e88.

Yoon, B. H., Romero, R., Moon, J., *et al.* Differences in the fetal interleukin-6 response to microbial invasion of the amniotic cavity between term and preterm gestation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* (2003), 13, 32 - 38.

Raamatud:

Murray, C. J. L., Lopez, A. D. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank. *Harvard University Press* (1996).

Sherbet, G. V. Growth Factors and Their Receptors in Cell Differentiation, Cancer and Cancer Therapy. *Elsevier Insights* (2011).

Tsuang, M. T., Faraone, S. V., Glatt, S. J.. Schizophrenia. New York: *Oxford University Press* (2011), 1 - 12.

World Health Organization, 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.

Veebilehed:

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1950>
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3565>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3569>
4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs2070874

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Ahto Salumets

(sünnikuupäev: 29.01.1992)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose *EGF-i, IL1B, IL4* ja *IL6* geeni seosed skisofreenia esmase psühhootilise episoodi ja prodroomsete sümptomitega,

mille juhendajad on Kati Koido ja Tiit Nikopensius,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 27.05.2016