

Droghasználat és autoimmunitás szerepe fiatalkori pszichózisokban

PhD értekezés tézisei

Dr. Hau Lídia

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola D221

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József

Pszichiátria Program B-1/2012

Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás

Témavezető: Prof. Dr. Csábi Györgyi



Pécs

2022

Tartalomjegyzék

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
2. BEVEZETÉS	4
3. CÉLKITŰZÉSEK	5
4. ESETISMERTETÉS	5
4.1. Betegbemutató	5
4.2. Megbeszélés	7
5. VIZSGÁLAT	8
5.1. Módszerek	8
5.2. Eredmények	10
6. ÖSSZEFOGLALÁS	17
7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	18
7.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények	18
7.2. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények	18
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	20

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2-AG:	2-arachidonoil-glicerín
Amp:	ampifizin
CASPR2:	kontrakthin-asszociált protein 2
CB1:	kannabinoid 1-es receptor
CB2:	kannabinoid 2-es receptor
CK:	kreatin-kináz
CS:	citrát szintáz
CRP:	C-reaktív protein
CT:	komputertomográfia
EEG:	elektroencefalográfia
LDH:	laktát-dehidrogenáz
LGI1:	leucinban gazdag glioma-inaktivált protein 1
MDMA:	3,4-metiléndioximetamfetamin
MRI:	mágneses rezonancia képalkotás
NMDA:	N-metil-D-aszpartát
OGP:	oligoklonális gammopátia
PANSS:	Positive and Negative Syndrome Scale
PEA:	palmitil-etanolamid
Rec:	recovering
SCRA:	szintetikus cannabinoid receptor agonista
SOX1:	sry-szerű nagy mobilitású csoportdoboz fehérje1
ÚPSZ:	új típusú pszichoaktív szer
VGKC:	feszültségfüggő káliumcsatorna

2. BEVEZETÉS

A pszichózis az agy diszfunkcionális működését jelző kórkép, mely során a beteg a valósággal elveszti az adekvát kapcsolatot. A pszichotikus személy nem képes észlelni a realitást, és ez a viselkedésére, érzelmi világára és gondolkodására is kihat. A tünettan során pozitív, negatív és általános tünetek is jelentkezhetnek, melyeket a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skála használatával tudunk értékelni.

Az esetek túlnyomó többségében az etiológiája tisztázatlan, a háttérben állhatnak pszichiátriai kórképek (szkizofrénia, szkizoaffektív zavar, bipoláris zavar), de organikus betegségekhez is társulhat (encephalitis, epilepszia, autoimmun betegségek). A klinikai gyakorlatban a legtöbb új keletű pszichózis háttérében pontos kóroki tényező nem igazolódik. A pszichózis általában egy multifaktoriális betegség, ahol több tényező együtt állása hozza létre a tényleges klinikai képet, a genetikai tényezők mellett a környezeti faktoroknak jelentős szerepet tulajdonítanak a betegség kialakulásában. Ahogy a szkizofréniai kutatások és ez irányú laboratóriumi vizsgálatok fejlődtek az utóbbi években, a pszichózis autoimmun eredetének feltárása forrongó terület lett a pszichiátriában. A szerző a pszichózisok autoimmun eredetének egy lehetséges okát vizsgálja ezen tanulmányban.

Különböző illegális szerek is indukálhatnak pszichotikus kórképeket. Drog indukálta pszichózisról akkor beszélhetünk, ha az adott pszichotikus állapot etiológiailag köthető a szerhasználathoz, a pszichózis nem magyarázható jobban egyéb pszichotikus állapottal. Tanulmányomban egy új típusú pszichoaktív szer (ÚPSZ), a szintetikus kannabinoid receptor agonista (SCRA) által indukált pszichotikus betegeket vizsgáltam.

Autoimmun encephalitisek esetén a betegség gyakran manifesztálódik pszichotikus tünetekkel. A központi idegrendszeri autoimmun betegségek két csoportját különíthetjük el az antitestek támadáspontja alapján. Az autoantitestek jelenléte alapján beoszthatjuk az autoimmun encephalitiseket sejtfelszíni autoantitestek vagy onkoneurális autoantitestek által indukált agyvelőgyulladásra. A sejtfelszíni autoantitestek szinaptikus receptorokhoz, ioncsatornákhöz vagy egyéb sejtfelszíni fehérjékhez kapcsolódnak. Közülük a legismertebb az anti- N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor encephalitis. Az onkoneurális autoantitestek leggyakrabban tumorhoz társultan, paraneoplasztikus tünetként jelentkeznek és okozhatnak pszichózisnak imponáló képet.

A tanulmány másik részében a természetes autoantitestek jelenlétét vizsgáltam az SCRA indukálta pszichotikus fiatal betegek között. A természetes antitestek a veleszületett és az

adaptív immunválasz közötti kapocsként funkcionálnak, megfelelő működésükkel részt vesznek a hatékony védekezés fenntartásában és a saját szervezet toleranciájában. A természetes antitestek egészséges egyéneknél, előzetes antigénstimuláció nélkül, valamint autoimmun betegségben szenvedő páciensekben is jelen vannak.

3. CÉLKITŰZÉSEK

- I. Ritka etiológiai összefüggés tanulmányozását tűztam ki célul pszichózissal jelentkező szintetikus droghasználó tinédzser beteget vizsgálva.
- II. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikájára és a PTE KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikára felvett SCRA indukálta pszichózis diagnózisával kezelt tinédzserek és fiatal felnőtteket vizsgáltuk prospektíven. Célul tűztük ki, hogy a drog indukálta pszichózis hátterében autoimmunitást detektáljunk.
- III. Vizsgáltuk a pszichózis súlyossága - amit PANSS értékkel jellemeztünk- és az anti-neuronális autoantitestek jelenléte közötti kapcsolatot.
- IV. Munkánk során vizsgáltuk továbbá a természetes antitestek jelenlétét és összehasonlítottuk a pszichózis súlyosságával és az anti-neuronális antitestek együttes előfordulásával ezen fiatal felnőttek és tinédzserek körében.
- V. További céljaink között szerepelt összehasonlító elemzés végzése a droghasználat idejével, pozitív családi anamnézissel, politoxikomániával és a korábban említett antitestek jelenlétével.

4. ESETISMERTETÉS

4.1. Betegbemutató

Egy 17 éves, korábban egészséges tinédzser ismeretlen eredetű fejsérülése után került a Traumatológiai Osztályra. Nem emlékezett, mi történt vele, és úgy tűnt, kábítószer hatása alatt állt. A Traumatológiai osztályon zavartan viselkedett, jobb szemöldöke felett 3 cm-es repesztett sebet találtak. Pszichiátriai történetéből kiderült, hogy kábítószer-használó volt, különösen szintetikus kannabinoidokat fogyasztott. A traumatológiai ellátása során miközben a fején keletkezett repesztett sebet varrták tónusos-klónusos roham lépett fel, melyet intravénás

benzodiazepinnel kezeltek. Az akut komputertomográfia (CT) vizsgálat traumás koponyacsonttörést, intracraniális vérzést nem igazolt. A neurológiai vizsgálata során kórjelző eltérés nem volt, a toxikológiai teszt pozitív volt kannabinoidokra és benzodiazepinekre (ez utóbbit a benzodiazepin terápia okozhatta). Laboratóriumi vizsgálataiban kissé emelkedett transzamináz és laktát-dehidrogenáz (LDH) értékeken és enyhe fehérvérsejtszám emelkedésen kívül egyebet nem észleltünk, EEG vizsgálata negatív eredménnyel zárult. Még ugyanezen a napon egy második, egy-két percig tartó, spontán szűnő, generalizált tónusos-klónusos rohama zajlott, a roham során kontaktusba nem lehetett vonni. Következő napokban viselkedése romlott, meztelenre vetkőzve járkált az osztályon, agresszívvé vált, akusztikus és vizuális hallucinációi jelentkeztek. A pozitív pszichotikus tünetek mellett pszichomotoriuma meglassult, többször elrédéssel és felső végtag megfeszítésével járó rohamai is zajlottak. Az epilepsziás rohamok miatt karbamazepin került beállításra. Tudata hullámzó volt, dezorientálttá vált, agitáltsága fokozódott, mely miatt ismételten haloperidol farmakoterápiára volt szükség. Kontroll laboratóriumi vizsgálata továbbra is mérsékelten emelkedett transzamináz értékeket, emelkedett D-dimer és kreatin-kináz (CK) értéket igazolt. A megfigyelési időszak alatt a pszichomotilitása megváltozott, katatóniás tünetek léptek fel, mint a stupor és a mutizmus. Egy hét elteltével hipnoid tudatzavar jelentkezett, gyakoribb és súlyosabb generalizált tónusos-klónusos rohamai voltak, intenzív ellátásra volt szükség. Az ismételt EEG vizsgálat továbbra is generalizált lassulást mutatott, az akut intracranialis MRI vizsgálat negatív eredményt adott. A lumbál punkció során közepes nyomással víztiszta liquor ürült, a biokémiai, mikrobiológiai és natív liquor vizsgálat negatív eredményű volt. További liquordiagnosztikai vizsgálatok oligoklonális gammopátiát (OGP) igazoltak. Indirekt immunfluoreszcencia során az autoimmun encephalitis panelből a szérumból és a liquorból is NMDA receptorok elleni antitestek voltak kimutathatóak. Öt napig nagy dózisú szteroid (1 g/nap) kezelést alkalmaztunk, de állapota érdemben nem változott, így öt alkalommal plazmaferezist végeztünk, melyet követően állapota fokozatosan javult. Az akut intenzív időszak után fokozatosan csökkenő dózisú szteroidot és antipszichotikumot (risperidon 1,5 mg/nap) szedett egy hónapon keresztül, valamint benzodiazepineket is kapott ezen időszak alatt. 2 hónap után tünetmentesen bocsátottuk el az osztályunkról, ahonnan ambuláns ellátásba került. 6 hónap után került felvételre ismételten sürgősségi részlegünkre konvulziók miatt, melyek azt követően léptek fel, hogy újból tiltott szereket kezdett el használni. A sürgősségi osztályra történő további felvételei során agresszíven viselkedett, és a laboratóriumi vizsgálatok előtt megszökött, így nem volt módunk további diagnosztikai vizsgálatok elvégzésére. Az ismételt drogteszt negatív eredményt

adott a hagyományos drogokra, de elmondása szerint szintetikus kannabinoidokat használt a továbbiakban is.

4.2. Megbeszélés

A beteg kórtörténetének ismertetéséből kiemelendő, hogy új keletű pszichózis háttérében a drog indukálta pszichózis diagnózisa mellett érdemes egyéb patológiát keresni. A szintetikus szerhasználó fiatal esetében NMDA receptor ellenes antitestek voltak kimutathatóak a szérumban és a liquorban is, mely megerősítette az anti-NMDR receptor encephalitis diagnózisát a pszichotikus tünetek háttérében. A beteg kórlefolyásának elemzése kapcsán felmerült annak a lehetősége, hogy a droghasználatnak kulcsszerepe lehet az encephalitis kialakulásában. Azt a hipotézist állítottuk fel, hogy a szintetikus drogok triggerként autoimmun folyamatokat indíthatnak el, melyek autoimmun betegségeket, többek között autoimmun encephalitist okozhatnak. Irodalmi adatok alapján vírusos ágensek és daganatok szintén állhatnak az autoimmun agyvelőgyulladás háttérében. A szintetikus drogok akár az immunrendszer epitópjaként autoimmun folyamatokat generálhatnak. Ennek a folyamatnak a következménye lehet az anti-neuronális antitestek megjelenése melyek autoimmun encephalitist okozhatnak.

A tiltott szerhasználat gyakran abba az irányba tereli gondolkodásunkat, hogy a tüneteket a kábítószer vagy akár egy elvonási mechanizmus okozza. A tónusos-klónusos rohamot a kábítószer használat is okozhatja endogén hajlam esetén. A tiltott kábítószerrel való visszaélés még pszichózist is eredményezhet, ami a mi esetünkben meg is valósult (vizuális és akusztikus hallucinációkat okozva). A helyes diagnózis felállításához azonban fontos, hogy ne csak egy anamnesztikus adatra koncentráljunk. A fejsérülés vagy a kábítószer-használat zavart okozhat a vér-agy gátban, és a keringő immunglobulinok bejuthattak a központi idegrendszerbe. Az immunglobulinok átjutva a vér-agy gáton az agy bizonyos részeit idegenként ismerve fel autoimmun folyamatokat indíthatnak be, következményes agyvelőgyulladással. Attól függően, hogy melyik területen fejtik ki hatásukat, arra jellemző klinikai képet okoznak. Temporális lebeny, hypothalamus, amygdala érintettség esetén limbikus encephalitisként, agytörzsi érintettség esetén rhombencephalitisként, míg az agyvelő és a gerincvelő közös részvétele esetén encephalomyelitisként jelentkező tünetekkel.

A központi idegrendszer gyulladásos folyamataiban az antitesteken kívül egyéb immunológiai mechanizmusok is szerepet játszhatnak a gyulladás fenntartásában. Számos tanulmány

kimutatta, hogy a kannabinoidok immunmoduláló hatást fejtenek ki a kannabinoid 1-es receptor (CB1) és kannabinoid 2-es receptor (CB2) receptorokon keresztül. A CB1 receptorok többnyire a központi idegrendszerben fordulnak elő, és szabályozzák a szinaptikus jelátvitelt, ilyen módon a kannabisz használatra is jellemző pszichoaktív hatásokat közvetíthetnek. A központi idegrendszeren belül a legnagyobb sűrűségben a hypothalamusban, a kisagyban és a basalis ganglionokban találhatóak meg. A CB2 receptorokat kezdetben a periférián találták meg, különösen az immunsejtekben (makrofágokban és B-sejtekben), de úgy tűnik, hogy fontos szerepet játszanak a központi idegrendszer immunmechanizmusaiban is. A központi idegrendszeren belül a dentritikus sejteken is találhatóak, amik az idegrendszer egyik fő antigén prezentáló sejtjei. A kannabinoidok a CB2 receptoron keresztül továbbá befolyásolhatják a B-sejtek immunglobulin termelését is. Továbbá a szervezetben megtalálható endokannabinoidok részt vesznek a B-sejt mobilizációban egy immunválasz során. Az idegrendszeri endokannabinoidok közé tartozik például az anandamid, 2-arachidonoil-glicerin (2-AG) és a palmitil-etanolamid (PEA), melyek hasonló hatást fejtenek ki a kannabinoid receptorokon, mint a THC vagy a SCRA.

Az esetet tanulmányozva az a hipotézisünk támadt miszerint a szintetikus kannabinoid használat állhat az autoimmun agyvelőgyulladás hátterében akár a korábban említett mimikri mechanizmus vagy a CB-receptorok túlzott stimulációja miatt. Ennek az állításnak a bizonyítására indítottuk el további vizsgálatainkat.

5. VIZSGÁLAT

5.1. Módszerek

A vizsgálatot 22 SCRA által indukált pszichózis diagnózisával kezelt betegen végeztük prospektíven, a páciensek mintáit 2015 és 2020 között gyűjtöttük. Valamennyi beteg átfogó pszichiátriai vizsgálaton és a PANSS skála pszichotikus tüneteinek értékelésén esett át. A PANSS értékek használatára az egyes betegeknek a pszichózis súlyosságának számszerű megítélése miatt volt szükség, ezáltal a pszichózis statisztikailag elemezhetővé vált. Vizsgáltunk során fontos volt, hogy a betegek pszichózisa etiológiailag köthető legyen SCRA használatához. A páciensek között szerepeltek azok a fiatal felnőttek és tinédzserek, akik szintetikus kannabinoid használatot követően pszichotikus állapotban kerültek felvételre. A kutatásban tinédzserek és fiatal felnőttek vettek részt (13 és 32 év között). A tinédzserekről a

kis elemszám miatt bővítettük ki a fiatal felnőttek korcsoportjára is a vizsgálatot. Rutin laboratóriumi paramétereiben normális szérumszintű elektrolitokat, vérértéket, vese- és májfunkciót találtunk és a laboratóriumi vizsgálatok infektológiai nem utaltak.

A betegek általános jellemzőit a 1. táblázat foglalja össze. A táblázatban megtalálható a vizsgálatunk statisztikailag elemzett főbb klinikai adatai, ezek az életkor, a nem, a droghasználat ideje, a politoxiománia, az addiktológiai betegségekre pozitív családi anamnézis és végül a PANSS értékek.

Az általános kizárási kritériumok voltak, ha egyéb ismert pszichiátriai betegséggel kezelték a páciens korábban (pl.: a szkizofrénia, a szkizoaffektív pszichózis, a bipoláris zavar). Akkor is kizártuk az egyént a vizsgálatból, ha korábban autoimmun betegségben szenvedett vagy aktuálisan valamilyen fertőzése zajlott.

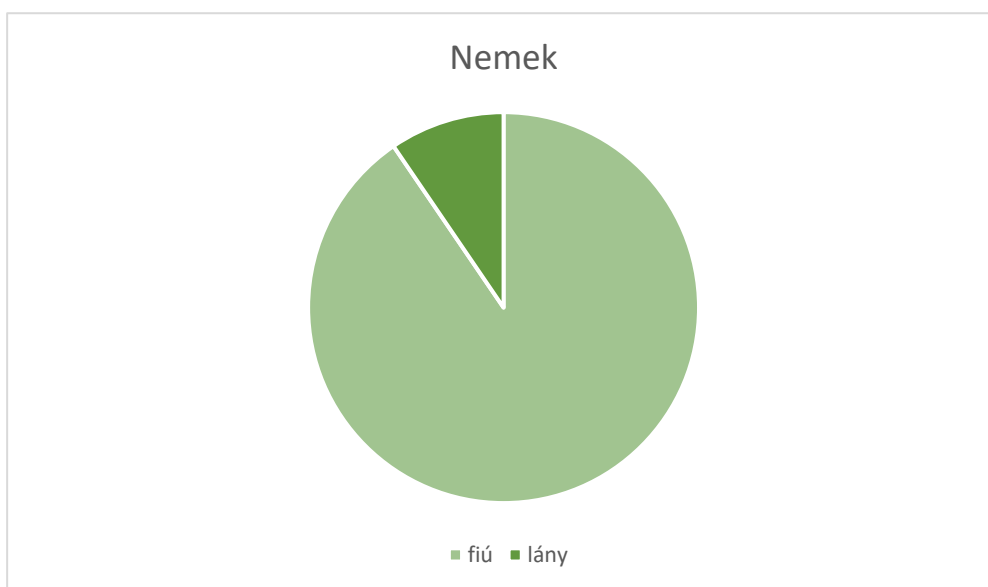
A vizsgálat napján laboratóriumi vizsgálatra perifériás vénás vérmintavétel történt. A laboratóriumi analízis során teljes vérkép, C-reaktív protein (CRP), máj és vesefunkció mellett az anti-neuronális és a természetes antitestek jelenlétét vizsgáltuk. Az immunológiai vizsgálatra a perifériás vér levételét követően a vér legalább 30 percig alvadt, majd a laborba érkezést követően 10 percig 1000 x g-vel centrifugáltuk. A szérumszintű elválasztottuk és -80 °C-on tároltuk az autoantitestek meghatározására szolgáló tesztek elvégzéséig. Ezt követően indirekt immunfluoreszcenciával, immunoblottal és ELISA-val mutattuk ki az anti-neuronális autoantitesteket és a természetes autoantitestek közül az anti-citrát szintáz (anti-CS).

Jellemzők	Betegek (n=22)
Életkor (évek), átlag (SD)	17 (4.9)
Nem (férfi), n (%)	19 (86.4%)
Családi anamnézis (pozitív függőségekre), n (%)	5 (22.7%)
Többszörös szerhasználat (igen), n (%)	9 (40.9%)
Drog használat ideje (hónapok), átlag (SD)	23.8 (23.5)
PANSS összes, átlag (SD)	55 (18)
PANSS általános, átlag (SD)	32.6 (8.7)
PANSS pozitív, átlag (SD)	11.7 (7.6)
PANSS negatív, átlag (SD)	11.1 (5.5)

1. Táblázat: Betegek jellemzői

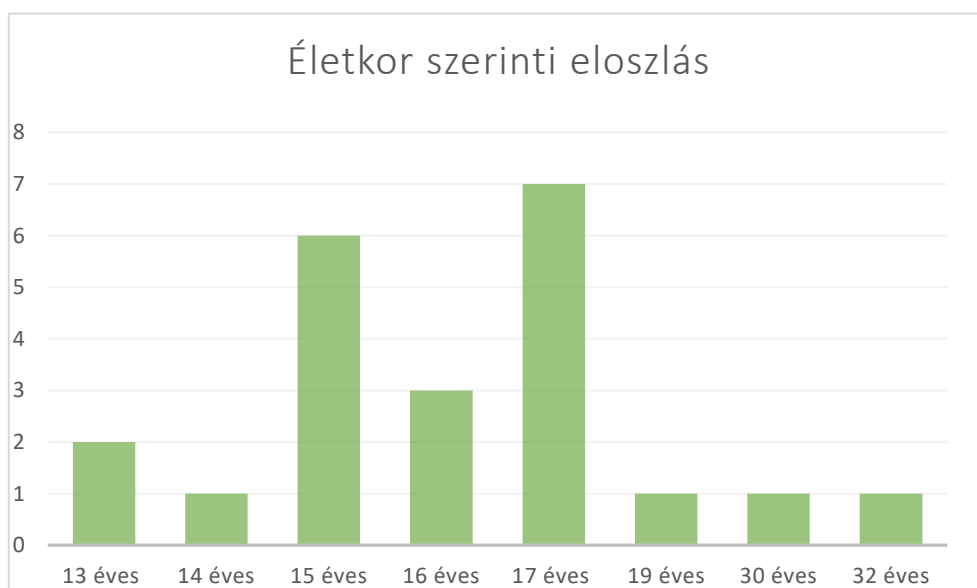
5.2. Eredmények

A szintetikus kannabionidot használó fiatalok közül 2015-2020 között 22 beteget tudtunk bevonni a vizsgálatba. Az SCRA használatát követő pszichotikus betegek jelentős része fiatal férfi volt (86,36%), ez a megfigyelés, eloszlás az irodalomban olvasottakkal megegyezik (1. ábra).



1. ábra: Nemek eloszlása

A vizsgált tinédzserek átlag életkora 17,18 év volt (2. ábra). A lányok átlagéletkora (15 év) alacsonyabb volt a fiúkénál (17,52 év), de tekintettel a lányok kis eset számára, ebből statisztikai következtetést levonni nem lehet.

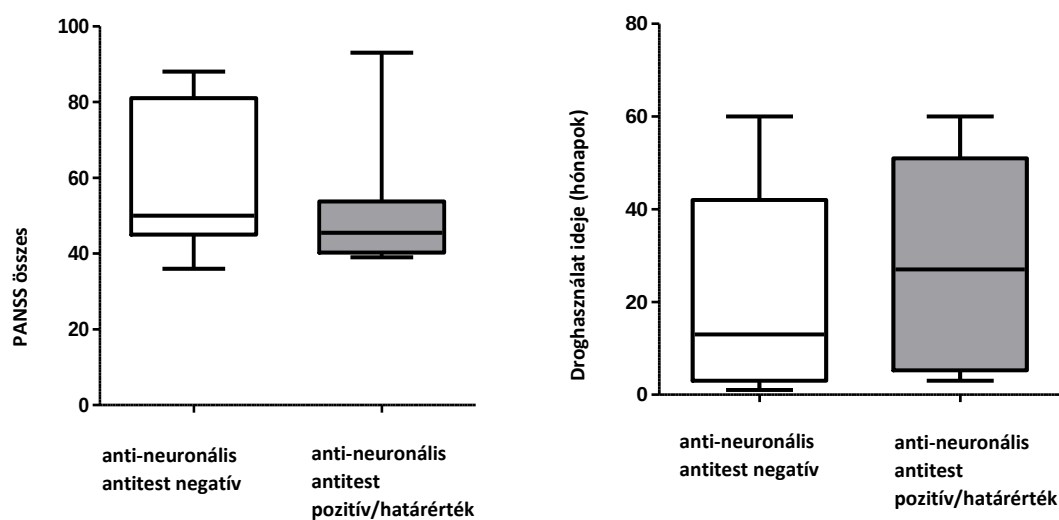


2. ábra: Életkor szerinti eloszlás

Az anamnesztikus adatokat áttekintve a betegek több mint fele (59,1%), csak SCRA-t fogyasztott, a többi páciens korábban más szereket is kipróbált (40,9%). Az egyéb szerek között szerepelt kannabisz, más új típusú pszichoaktív szerek, egyéb pszichostimulánsok (3,4-metiléndioximetamfetamin (MDMA), kokain, amfetamin), de előfordult benzodiazepin is. Az SCRA használók között a droghasználati időben eltérés nem volt, a betegek fele 1 éven belül, míg másik fele 1 éven túl használt tiltott szereket, 2 betegnek a drog használat ideje ismeretlen volt.

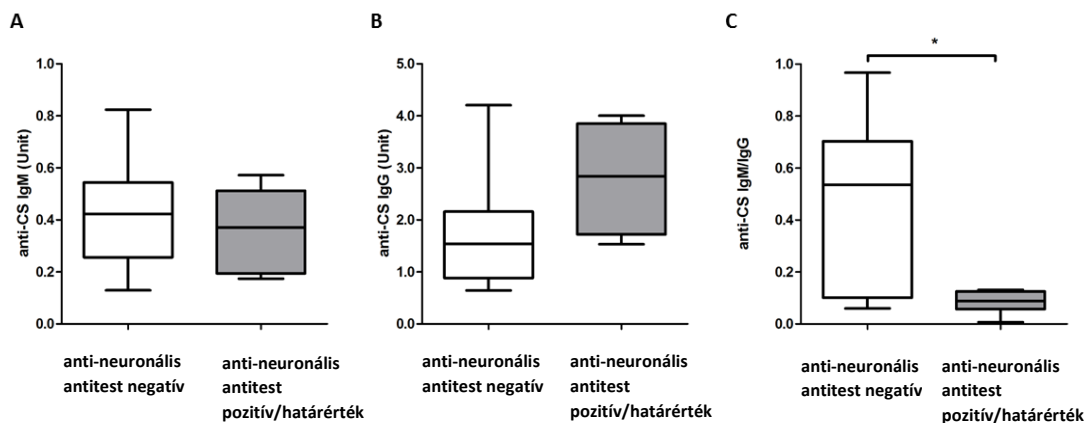
A 22 beteg mintájából nyolc (36,4%) mutatott pozitív vagy határérték eltérést az anti-neuronális autoantitestekre. Egy beteg (4,5%) pozitív volt a neuronális sejtfelszíni antigénekből származó CASPR2 elleni antitestre. Egy beteg (4,5%) anti-ampifizin (Amp) pozitivitást mutatott, és 6 beteg (27,3%) határértéket mutatott a recoverin (Rec), Yo, Hu, sry-szerű nagy mobilitású csoportdoboz fehérje1 (SOX1) és Tr elleni onkoneurális antitestekre. Ezen betegek egyikében sem diagnosztizáltak autoimmun encephalitist.

A statisztikai elemzésekhez az anti-neuronális autoantitestekre pozitív és borderline betegeket egy csoportnak tekintettük. Nem találtunk szignifikáns különbséget a PANSS-összes, PANSS-pozitív, PANSS-negatív és PANSS-általános pontszámokban a pozitív/borderline és negatív eredményekkel rendelkező betegek között. A kábítószer-használat időtartama és más drogok szintetikus kannabinoidokkal való kombinációja nem volt jelentős hatással az anti-neuronális autoantitest pozitivitásra. (3. ábra)



3. ábra: PANSS összes és droghasználat ideje összefüggése az anti-neuronális antitestek előfordulásával (nem szignifikáns eredmények)

Azt is vizsgáltuk, hogy a természetes anti-CS IgM és IgG autoantitestek szintje változott-e az anti-neuronális autoantitest pozitív/borderline és negatív eredménnyel rendelkező betegek között. Nem találtunk szignifikáns különbséget sem az anti-CS IgM (4A. ábra), sem az anti-CS IgG antitestek szintjében (4B. ábra) az anti-neuronális autoantitest pozitív/borderline és a negatív csoport között, azonban az anti-CS IgG magasabb tendenciát mutatott az anti-neuronális autoantitest pozitív/borderline eredménnyel rendelkező betegeknél, mint a negatív eredményekkel rendelkező betegeknél (4B. ábra). Ezért elemeztük az anti-CS IgM és IgG arányát ezen betegcsoportok között, és azt találtuk, hogy ez szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,036$) az anti-neuronális autoantitest pozitív/borderline csoportban, mint a negatív csoportban (4C. ábra). Ezt követően értékeltük az anti-CS IgM, IgG antitestek mennyisége, ezek aránya és a tünetek súlyossága közötti lehetséges összefüggéseket PANSS-összes, PANSS-pozitív, PANSS-negatív és PANSS-általános pontszámokkal. Érdekes módon az anti-CS IgM és IgG aránya szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PANSS-pozitív pontszámmal ($p=0,04$, $r=-0,464$). A többi PANSS érték és az anti-CS értékek között nem mutatkozott szignifikáns összefüggés.



4. ábra: Anti-CS szintek és az anti-neuronális autoantitestek összefüggése

5.3. Megbeszélés

A pszichózisok etiológiája heterogén, a háttérben sokféle betegség állhat. A genetikai vulnerabilitás mellett a környezeti hatásoknak jelentős szerep tulajdonítható a betegség

kialakulásában. Az utóbbi évek kutatásai során előtérbe kerültek a pszichózisok autoimmun eredetét vizsgáló tanulmányok.

Az autoimmun encephalitisek diagnózisa igazi kihívásokat tartogat, korábban inkább paraneoplasztikus tünetként jelentkeztek, azonban egyre nagyobb hangsúlyt kapnak azok az encephalitisek, amelyek a háttérben megbúvó tumor nélkül manifesztálódnak. Vizsgálatunk kiinduló pontja egy klinikai esetismertetés volt, melynek kapcsán felvetettük a szintetikus drogok szerepét az autoimmun folyamatok indukálásában, ugyanis betegünknel a szintetikus szerhasználat mellett anti-NMDA receptor encephalitis jelentkezett pszichózissal, jelentős differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozva. Ebből kiindulva fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogy a SCRA használatot követő drog indukálta pszichózis háttérében vajon meghúzódnak-e autoimmun folyamatok. Ennek igazolására vagy elvetésére terveztük meg további vizsgálatainkat, melynek kapcsán szintetikus droghasználat következtében fellépő, drog indukálta pszichózisban szenvedő fiatalokban határoztunk meg az anti-neuronális antitesteket, illetve a természetes autoantitesteket. A hipotézisünk, miszerint a szintetikus kábítószeres autoimmun folyamatokat triggerelhetnek a vizsgálatunk során egyértelműen nem került bizonyításra. Az anti-neuronális antitestek jelenléte és a szintetikus szerhasználat között a munkám során nem találtam kimutatható összefüggést a vizsgált populációban, azonban az anti-neuronális antitest pozitív és határérték eseteiben az autoimmun eredet nem zárható ki. Az anti-neuronális antitestek vizsgálata rutinszerűen új keletű fiatalkori pszichózis esetén tehát nem indokolt.

Az ÚPSZ fogyasztása az elmúlt évtizedben nagyon elterjedté vált. A legújabb ÚPSZ, köztük a katinon származékok és a szintetikus kannabinoidok felhasználása bővült, és jól ismertek, különösen a fiatal népesség körében. Európában a prevalenciája 0,1 %-1,5% között változik a különböző országokban. A vegyületek elérhetősége gyorsan változik, és nehéz kimutatni ezeket az anyagokat a rutin vizelet drogtesztel. Az interneten keresztül történő vásárlásuk olcsó, ezért is széleskörű a "legális drogok" használata a serdülők között. Az SCRA-t használók általában alacsony iskolai végzettségűek, többnyire férfiak, ezzel egyezően a vizsgálatunkban résztvevő betegek 86,4%-a férfi volt. Ezen drogok pszichostimuláló hatása mellett akut toxicitás és drog indukálta pszichózis is előfordulhat. Néhány toxikológiai jelentés a következő fő jellemző pszichiátriai tüneteket emelte ki: toxikus pszichózis és delírium (40%), izgatottság (10%) és hallucinációk (4-7%). A központi idegrendszeri hatások mellett a többi szerv működését is befolyásolhatják, egyre gyakrabban írják le akut veseelégtelenséget SCRA használatot követően. Az SCRA-felhasználóknál az irodalomban magasabb volt a pozitív PANSS, mint a

THC-felhasználóknál. A nagyobb toxicitás a farmakológiai jellemzőknek tudható be: az SCRA-k 50-300-szor nagyobb affinitást mutatnak a CB1-hez, mint a THC, és a SCRA-k a CB1 teljes agonistái, míg a THC csak parciális agonista a CB1 receptoron. A kannabinoidok módosíthatják az immunreakciókat az agyban és befolyásolhatják a B-lymphocyták számát, proliferációját és vándorlását. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az SCRA-k által kiváltott pszichózisban szenvedő betegek 36,4%-a mutatott pozitív vagy borderline anti-neuronális autoantitesteket. A neuronális sejt felszíni antigének elleni autoantitestek közül leginkább az anti-NMDA antitestet vizsgálták, ez a leggyakrabban előforduló antitest, ami autoimmun encephalitist okozhat. A vizsgálatunkban részt vevő betegek egyikében sem volt anti-NMDA receptor antitest kimutatható. A leucinban gazdag glioma-inaktivált protein 1 (LGI1) és kontrakthin-asszociált protein 2 (CASPR2) antitestek jelenleg feszültségfüggő káliumcsatorna komplex (VGKC) antitestekként vannak besorolva, és általában azonos klinikai jelentőséggel bírnak. Vannak esetek, amikor az anti-VGKC betegség kezdetben szkizofrén típusú pszichiátriai betegséggel jelentkezett. Vizsgálatunkban csak egy betegnél volt határérték a CASPR2 elleni antitest, tehát a sejt felszíni autoantitestek ritkábban jelentek meg a vizsgált populációban. Egy másik tanulmány vizsgálta az új keletű pszichózisokban a sejt felszíni anti-neuronális antitestek előfordulását a szérumban és a liquorban összehasonlítva egy kontroll csoporttal. A vizsgálat azt találta, hogy az új keletű pszichózisokban a sejt felszíni autoantitestek előfordulása nem gyakoribb a kontroll csoporttal összehasonlítva, és amennyiben a szérumban megjelenik az antitest, a liquorban az előfordulása nem biztos ugyanennek az antitestnek. Tehát rutinszerű vizsgálatuk ezen antitesteknek új keletű pszichózis során nem szükséges.

Feltételezték, hogy az onkoneurális antitestek hozzájárulnak az immunológiai változásokhoz pszichiátriai betegségekben szenvedő betegeknél, de a pszichiátriai betegségekben ezekkel az antitestekkel kapcsolatos szakirodalom kevés. Kimutatták, hogy az anti-Hu és anti-Yo antitestek neuronális és Purkinje-sejthalált indukálnak patkányok hippocampalis és cerebelláris régióiban. Az esetbeszámolók szerint, az anti-Yo és anti-Ri onkoneurális antitestek szerepet játszhatnak az autoimmun folyamatokban pszichiátriai betegségben szenvedő betegeknél. Csak egy betegünk volt pozitív anti-Amp antitestre, két betegnél az anti-Rec, négy betegnél pedig az anti-Yo, anti-Hu, anti-SOX1 vagy anti-Tr antitestek határértéket mutattak. A betegek között az onkoneurális antitestek gyakrabban (31,81%) jelentek meg, mint a sejt felszíni antitestek (4,54%).

Nem találtunk szignifikáns összefüggést az anti-neuronális antitestek és a vizsgált betegek PANSS pontszámai között. Ez az eredmény arra utal, hogy az anti-neuronális antitestek nem

befolyásolják az SCRA-k által kiváltott pszichózis súlyosságát. Korábbi tanulmányok atipikus dopaminaktivitást azonosítottak a kannabisz használóknál, ez a mechanizmus is állhat az SCRA indukálta pszichózis hátterében.

Korábbi vizsgálataink során egészséges egyéneknél és autoimmun betegségben szenvedő betegekben mutattunk ki CS elleni természetes autoantitesteket. A természetes IgM autoantitestek polireaktívak, felismerik az evolúciósan konzervált önstruktúrákat, és a sérült molekulák és sejtek megkötőjeként szolgálnak. Részt vesznek az apoptotikus sejtek eltávolításában és fenntartják a szöveti homeosztázist, ezért szerepet játszanak a gyulladás szabályozásában és az immunológiai egyensúlyban. A természetes autoantitestek többségét eredetileg IgM izotípusúnak tartották, de később a természetes IgG autoantitestek jelenlétét is leírták, és jelenlétük egy adaptív immunválasz eredménye lehet. Patológias körülmények között az anti-idiotípusos aktivitású IgG antitestek kompenzációs növekedése fordulhat elő, továbbá korábban megemelkedett anti-CS IgG antitest szintet találtunk szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegeknél, akik anti-dsDNA IgG-re pozitívak voltak. Egy másik tanulmányban egy másik autoimmun betegségben a diffúz cutan scleroderma aktív fázisában találtak szignifikánsan magasabb anti-CS IgG értékeket az inaktív stádiumban lévő betegekkel és a kontroll csoporttal összehasonlítva. Vizsgálták a természetes antitestek jelenlétét központi idegrendszeri autoimmun betegségek körében. Kimutatták, hogy myasthenia gravisban és Devic-betegségben emelkedett az anti-CS IgG, amennyiben az anti-Chlamydia IgG antitest pozitív ezen betegek körében, ami bizonyítottan szerepet játszhat ezeknek a betegségeknek az etiológiájában. Ez támogatja az adaptív immunválaszban és autoimmunitásban való részvételét ezen antitesteknek. Következésképpen az anti-CS IgG szint magasabb trendje, amely az anti-CS IgM/IgG autoantitestek arányának csökkenését eredményezte az anti-neuronális autoantitest pozitív/borderline eredménnyel rendelkező betegeknél, az autoimmun jelenségek előhírnöke lehet.

A vizsgálatunk egy másik érdekes szignifikáns eredménye, hogy a PANSS pozitív tünetekkel az anti-CS IgM/IgG hányados negatív korrelációt mutatott. Tehát a pozitív pszichotikus tüneteket, úgy, mint a téveszme és a hallucináció, mutató betegeknél az anti-CS IgG emelkedett. Ez az eredmény felveti annak a gondolatnak a lehetőségét, hogy vajon pozitív pszichotikus tünetek megjelenése esetén jellemzőbb lehet az autoimmun folyamatoknak az előfordulása a betegség hátterében. Ennek a hipotézisnek az igazolására további vizsgálatok szükségesek.

Összességében megállapíthatjuk, hogy az anti-neuronális autoantitestek jelenléte az SCRA által indukált pszichózissal akután kórházba került betegek szérummintáiban nem kivételes. Az antitestek rutinszerű szűrése azonban a legtöbb esetben valószínűleg nem szükséges SCRA indukálta akut pszichózis esetén, mert az antitestek előfordulása nem áll szignifikáns összefüggésben a pszichózis súlyosságával, a droghasználat időtartamával és azzal sem, hogy a beteg korábban milyen szintetikus szereket fogyasztott. További vizsgálatok szükségesek az antitestek jelenlétének ellenőrzésére liquorban, mert egy pszichiátriai tanulmány szerint is eltérő lehet az antitestek megjelenése a szérumban előfordulókhoz képest.

Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely az anti-neuronális és természetes autoantitestek prevalenciájával foglalkozik a SCRA használók körében. Korábbi tanulmányok foglalkoztak az anti-neuronális antitestek jelenlétével új keletű pszichózissal és egyéb pszichiátriai betegséggel kezelt betegeknél, nem találtak szignifikáns összefüggést az autoantitestek jelenléte és a pszichózis között.

A szintetikus szerhasználat, köztük kifejezetten a vizsgált SCRA autoimmun folyamatokat indíthat be molekuláris mimikri mechanizmus révén, vagy a CB receptorok túlzott stimulációjával a B-lymphocytá sejtet immunglobulin termelésre ösztönözheti. Sérült vér- vagy gát esetén a periférián is termelt immunglobulinok bejutnak a központi idegrendszerbe. Az immunrendszer aktivitását a természetes antitestek szintjén szignifikánsan igazolni tudtuk az csökkent anti-CS IgM/IgG hányadossal az anti-neuronális antitest pozitív esetekben. Az anti-neuronális antitestek jelenléte nem állt összefüggésben a pszichózis súlyosságával. Magasabb PANSS pozitív értékek esetén az anti-CS IgM/IgG hányados szignifikánsan alacsonyabb volt. Ez az eredmény felveti azt az érdekes kérdést, hogy vajon dominánsabb pozitív pszichotikus tünetek esetén (hallucináció, téveszmék, üldöztetési gondolatok esetén) az autoimmun folyamatok nagyobb hangsúlyt kapnak-e a betegség hátterében. Ennek a felvetésnek az igazolására további vizsgálatok szükségesek.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

- I. Az esetismertetésünk alapján felvetődött, hogy az SCRA epitópként szerepelhet az immunrendszerben és részt vesz az autoimmun encephalitis etiológiájában molekuláris mimikri mechanizmusa alapján.
- II. Tudomásunk szerint esetünk az első, ahol autoimmun encephalitis és SCRA együttes szerepe vetődött fel új keletű pszichózis etiológiájában.
- III. Az SCRA használatot követő drog indukálta pszichózis esetén az anti-neuronális autoantitestek megjelenése a szérumban nem szignifikáns, így ezek vizsgálata rutinszerűen nem szükséges.
- IV. Az anti-neuronális autoantitestek jelenléte nem mutatott szignifikáns összefüggést a pszichózis súlyosságával, a droghasználat idejével és a több szer együttes használatával.
- V. Vizsgálatunk az első olyan tanulmány tudomásom szerint, ami vizsgálja az anti-neuronális antitestek és a természetes antitestek előfordulását SCRA indukálta pszichózis esetén.
- VI. A természetes autoantitestek jelenléte, különösen az emelkedett anti-CS IgG szint felveti a háttérben fennálló autoimmun betegség előfordulását. Tehát a szignifikánsan alacsony anti-CS IgM/IgG hányados az anti-neuronális antitest pozitív és határérték betegeknél autoimmunitásra utalhat.
- VII. A természetes autoantitestek jelenléte szignifikáns összefüggést mutat a PANSS pozitív értékekkel. Az anti-CS IgM/IgG hányados alacsony a pozitív pszichotikus tünetekkel rendelkező betegeknél, ez felveti az autoimmunitás lehetőségét azon betegeknél, akiknél jellemzőbbek a téveszmék, hallucinációk és az üldöztetési gondolatok.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

7.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Összesített impakt faktor: 5,435

1. **L. Hau**, T. Tényi, N. László, M. Á. Kovács, Sz. Erdő-Bonyár, Zs. Csizmadia, T. Berki, D. Simon, Gy. Csábi: **Anti-neuronal autoantibodies (cell surface and onconeural) and their association with natural autoantibodies in synthetic cannabinoid induced psychosis**. Frontiers in Psychiatry, (1664-0640 1664-0640) (2022) IF: 5,435
2. **L. Hau**, Gy. Csábi, B. Rózsai, J. Stankovics, T. Tényi, K. Hollódy: **Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse - the probable role of molecular mimicry or the overstimulation of CB receptors in a 17-year-old adolescent - case report**. Neuropsychopharmacologica Hungarica 2016 Sep;18(3):162-16 (2016)
3. **L. Hau**, Gy. Csábi, T. Tényi: **Anti-N-metil-D-aszpartát-receptor encephalitis-útmutató a diagnosztikus és terápiás kihívásokhoz**. Psychiatria Hungarica 2015, 30 (4):402-408
4. **L. Hau**, Gy. Csábi, T. Tényi: **Anti-N-metil-D-aszpartát-receptor-encephalitis**. A hon- és rendvédelmi egészségügyi dolgozók VII. tudományos-szakmai konferenciája, Budapest: Dialóg Campus Kiadó, pp 61-70 (2019)
5. **L. Hau**, T. Tényi, N. László, M. Á. Kovács, Sz. Bonyár-Erdő, Zs. Csizmadia, T. Berki, D. Simon, Gy. Csábi: **Anti-neuronal autoantibodies (cell surface and onconeural) and their association with natural autoantibodies in synthetic cannabinoid-induced psychosis**. In: Guloksuz, S., Kirli, U., Elbi, H., eds. Substance Use and the Psychosis Spectrum. Lausanne: Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fpsy.2022.850955 (2022)

7.2. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Összesített impakt faktor: 20,102

1. **L. Hau**, K. Kállay, G. Kertész, V. Goda, Cs. Kassa, O. Horváth, Z. Liptai, T. Constantin, G. Kriván: **Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in a refractory case of neuromyelitis optica spectrum disorder**. Multiple Sclerosis and Related Disorders, (2211-0348 2211-0356): 42 Paper 102110. 3 p. (2020) **IF: 4,339**

2. G. Horváth, R. Brubel, K. Kovács, D. Reglődi, B. Oppér, A. Ferencz, P. Szakály, E. László, **L. Hau**, P. Kiss, A. Tamás, B. Rácz: **Effects of PACAP on oxidative stress-induced cell death in primary rat kidney and human hepatocyte cell cultures**. Molecular Neuroscience. JOMN-509R2 (2011) **IF: 2,922**

3. G. Horváth, B. Rácz, P. Szakály, P. Kiss, E. László, **L. Hau**, A. Tamás, Z. Helyes, A. Lubics, H. Hashimoto, A. Baba, D. Reglődi: **Mice deficient in neuropeptide PACAP demonstrate increased sensitivity to in vitro kidney hypoxia**. Transplantation Proceeding. 31.05.2010 Art:21904 (2010) **IF: 0,993**

4. R. Papp-Hertelendi, T. Tényi, K. Hadzsiev, **L. Hau**, Zs. Benyus, Gy. Csábi: **First report on the association of SCN1A mutation, childhood schizophrenia and autism spectrum disorder without epilepsy**. Psychiatry Research (0165-1781): 270 pp 1175-1176 (2018) **IF: 2,208**

5. **L. Hau**, V. Goda, G. Kriván: **Afták gyermekkorban**. Gyermekorvos Továbbképzés (1589-0309): 18 4 pp 140-143 (2019)

6. O. Horváth, **L. Hau**, K. Kállay, G. Kriván: **A hemolízis okai gyermekkorban**. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle (1585-4396): 25 pp 22-25 (2020)

7. M. Á. Kovács, T. Tényi, R. Kugyelka, L. Prenek, **L. Hau**, É. E. Magyar, R. Herold, P. Balogh, D. Simon: **Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of Symptoms in Schizophrenia**. Frontiers in Psychiatry (1664-0640 1664-0640): 10 Paper 996. 5 p. (2020) **IF: 4,157**

8. O. Horváth, J. Nyíró, K. Kállay, B. Mező, Cs. Kassa, **L. Hau**, G. Kertész, M. Horváth, J. Sinkó, Z. Prohászka, G. Kriván: **Az allogén vérképző őssejtátültetés korai szövődményei gyermekkorban**. Hematológia-Transzfúziológia (1786-5913): 53 3 pp 157-165 (2020)

9. O. Horváth, B. Mező, K. Kállay, J. Sinkó, D. Csuka, Cs. Kassa, J. Nyirő, G. Kertész, **L. Hau**, N. Veszeli, Gy. Sinkovits, Z. Prohászka, G. Kriván: **Validation of Early Increase of SC5B-9 as a Predictive Marker for Later Transplantation Associated Thrombotic Microangiopathy.** Bone Marrow Transplantation (0268-3369 1476-5365): 55 SUPPL 1 pp 593-594 (2020) **IF: 5,483**

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Csábi Györgyinek és programvezetőmnek Prof. Dr. Tényi Tamásnak, akik lehetővé tették számomra a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinikán és a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán a munkát, valamint, hogy mindvégig támogattak.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Simon Diána egyetemi adjunktusnak, aki magas szintű szakmai hozzáértéssel segített és az Immunológiai és Biotechnológiai Intézet keretein belül vezette a munkám laboratóriumi háttérét és vizsgálatait.

Szeretném megköszönni a segítséget Dr. László Natáliának és Dr. Kovács Márton Áronnak, akik segítettek a klinikákon a betegek gyűjtésében és részt vettek a mintavételekben.

Köszönöm Erdő-Bonyár Szabinának és az Immunológiai és Biotechnológiai Intézet összes dolgozójának az áldozatos munkáját, akik a statisztikában és az anyagok feldolgozásában fáradhatatlan segítséget nyújtottak.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Berki Tímeának, aki engedélyével és támogatásával a klinikai kutatásom részeként az Immunológia és Biotechnológiai Intézetben végezhettem a laboratóriumi vizsgálatokat.

Továbbá köszönöm Prof. Dr. Molnár Dénesnek és Prof. Dr. Decsi Tamásnak, hogy a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika dolgozójaként támogattak a munkám során.

Köszönettel tartozom munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Kriván Gergelynek és munkatársaimnak, Dr. Kállay Krisztiánnak, Dr. Kertész Gabriellának, Dr. Kassa Csabának, Dr. Goda Verának, Dr. Csordás Katalinnak, Dr. Horváth Máténak és a többieknek, akik áldozatos munkával, motivációval és szakmai hozzáértéssel támogattak mindvégig a PhD munka befejezésében.

Hálásan köszönöm a munkám során kapott segítséget a Gyermekgyógyászati Klinika és a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika minden kedves dolgozójának.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak a sok támogatást és időt, akik nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Első sorban legfőbb támaszomnak és segítségemnek, férjemnek, Laufer Péternek és gyermekeimnek, Somának és Sárának, akik mosollyal töltik meg minden napjaim. Továbbá Édesanyámnak és Édesapámnak, hogy hittek bennem és az idő biztosítását, hogy a munkámon dolgozhassak és az összes többi családtagomnak, hogy szerettek és támogattak. Hálásan köszönöm!