

신경염증과 정신질환

순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실

송후림 · 이화영 · 심세훈 · 권영준

Neuroinflammation and Psychiatric Illness

Hoo Rim Song, MD, Hwa-Young Lee, MD, Se-Hoon Shim, MD, Young-Joon Kwon, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Neuroinflammation is one of important allostatic loads contributory to the various psychiatric illness. It is mediated mainly by glial cells, which produce both proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and the balance of them determines the inflammatory process in the central nervous system. S100 calcium-binding protein B, which is used as an inflammatory marker is also released by glial cells. In the molecular level, oxidative stress contributes to the neuroinflammation. Their disturbances have been revealed in the psychiatric illness and related with the dysregulation of the glutamatergic and monoaminergic systems. There is a possibility to use them as disease markers. The approach for inflammation using antiinflammatory drugs and antioxidants could be connected to the development of disease-modifying treatments. Also, a searching examination about specific subtypes who are vulnerable to inflammation in the patients is required to confirm their efficacy clearly.

Key Words Neuroinflammation · Cytokine · S100B · Oxidative stress.

Received: January 26, 2016 / **Revised:** February 1, 2016 / **Accepted:** February 3, 2016

Address for correspondence: Young-Joon Kwon, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3876, **Fax:** +82-41-570-2114, **E-mail:** yjkwon@schmc.ac.kr

서 론

생명체는 살아 있는 한 내외부의 자극에 대하여 저항하거나 적응한다. 이러한 과정을 'allostasis'라고 부르는데, 이 부하(allostatic load)가 감당할 수 있는 범위를 넘어서는 경우에는 기존의 평정 상태인 'default mode'가 조정되며, 일단 변경된 default mode는 이후 자극이 소실되더라도 원상 복구되지 않는 경향을 보인다.¹⁾ 최근 급속히 발달하고 있는 정신신경면역학의 관점에 따르면 allostasis에서 가장 중요한 비중을 차지하는 것이 바로 염증(inflammation)으로서 염증 반응의 정도와 부위, 기간에 따라 다양한 결과들이 초래된다. 특히 만성적인 염증으로 인해 항상성이 유지되지 못하고 default mode가 변경되는 것이 질병과 노화의 기저에 깔린 주된 원인으로 지목되고 있다.²⁾

염증이란 조직의 손상에 대한 일종의 면역 반응으로 정의

할 수 있는데, 과거에는 육안적 소견이나 백혈구 수치의 변화 등으로밖에 판단할 수 없었으나 최근에는 cytokine이나 C-reactive protein(이하 CRP)과 같이 염증 시 세포에서 분비되는 물질들을 표지자로 활용하게 되면서 미세염증의 측정이 가능해졌다. 이에 따라 기분장애, 불안장애, 조현병, 신경발달장애, 신경퇴행성장애 등 각종 정신 질환들에 대해 기저에 깔린 염증성 변화를 측정하는 연구들이 활발히 진행되고 있으며, 내과적 질환과 정신과적 질환 사이의 연결 고리도 염증과 관련하여 해석되고 있는 중이다. 원래 이러한 움직임은 C형 간염이나 암으로 interferon 치료를 받는 사람의 90% 가까이에서 발생하는 피로감, 우울, 둔마 등의 sickness behavior에 대한 관심에서 비롯되어³⁾ 초기에는 전신적인 염증이 중추신경계에 미치는 영향에 대해 주로 조사되었으나 현재는 중추신경계 내부에서 자체적으로 벌어지는 신경염증(neuroinflammation)에 대해서도 연구의 초점이 맞추어지고 있다.

이 논문에서는 기존의 신경염증 연구들에서 주로 다루어지고 있는 소재들과 이를 바탕으로 제안된 메커니즘, 그리고 향후의 방향에 대해 개괄적으로 정리해 보고자 한다.

본 론

신경교세포 유래 인자들

중추신경계에 존재하는 세포의 90%에 해당하는 돌기교세포(oligodendroglia), 별교세포(astroglia), 미세교세포(microglia) 등 신경교세포(neuroglial cell)는 신경세포에 당과 인산화를 지원하고 시냅스 가소성을 조절할 뿐 아니라 cytokine을 분비하는 등 면역세포로도 작용한다. 여러 정신질환에 대한 사후 부검 연구들에서 이들 신경교세포의 손실이 지속적으로 관찰되고 있으며,⁴⁾ cytokine 수용체 역시 시상하부, 해마(hippocampus), 청반핵(locus ceruleus), 전전두엽피질(prefrontal cortex)에 고밀도로 분포하고 있어 우울증을 비롯한 정신질환들과의 연관성이 설명된다.⁵⁾

이 가운데 미세교세포와 T-helper 1 림프구(Th1 lymphocyte), M1 대식구(M1 macrophage)에서 주로 분비되는 cytokine이 염증을 촉진시키는(proinflammatory) interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, tumor necrosis factor- α (이하 TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) 등으로서 이는 Th1 형질로 분류된다. Proinflammatory cytokine은 cyclooxygenase-2(이하 COX-2)를 활성화시켜 prostaglandin E2(이하 PGE2)를 증가시키고 염증세포를 활성화하여 염증과정을 유도한다. 이와는 반대로 별교세포와 T-helper 2 림프구(Th2 lymphocyte), 조절 T세포(T regs), M2 대식구(M2 macrophage)에서 주로 분비되는 cytokine은 염증을 감소시키는(antiinflammatory) IL-4, IL-5, IL-10 등으로서 이는 Th2 형질로 분류된다. 이들 cytokine은 서로 상호작용하면서 균형을 맞추게 되는데, 염증이 만성화되면 proinflammatory cytokine은 증가하고 antiinflammatory cytokine은 감소하는 등 cytokine의 균형이 깨져 각종 질환의 발생으로 이어지는 것으로 보인다. 이를 설명하는 이론이 Th1 cytokine 대 T2 cytokine의 상대적 우세 비율에 따라 염증의 진행 방향이 결정된다는 ‘Th1-Th2 cytokine seesaw’ 가설로서 여기에는 미세교세포와 별교세포, T세포, glutamate의 활성이 중요한 요소로 관여하고 있다.^{6,7)}

중추신경계에서 Th1-Th2 간의 불균형은 serotonin 전구물질인 tryptophan의 분해에 영향을 미친다. 미세교세포와 별교세포에서 분비하는 indolamine-2,3-dioxygenase(이하 IDO)는 tryptophan을 kynurenine으로, serotonin을 5-Hydroxyindoleacetic acid(5HTT)로, 미세교세포에서 분비되는 kynurenine 3-monooxygenase(이하 KMO)는 kynurenine

을 3-hydroxykynurenine으로, 그리고 별교세포에서 분비되는 tryptophan-2,3-dioxygenase(TDO)와 kynurenine aminotransferase(KAT)는 각각 tryptophan을 kynurenine으로, kynurenine을 kynurenic acid로 분해하는 속도제한효소(rate-limiting enzyme)이다.⁸⁾ 신경계에서 Th1 cytokine이 Th2 cytokine보다 우세할 경우 신경교세포들은 IDO와 KMO의 분비를 증가시켜 serotonin은 줄어들고 kynurenine은 증가한다. 이때 kynurenine은 미세교세포에서 n-methyl-d-aspartate(이하 NMDA) 수용체 효현제인 quinolinic acid로 전환되어 glutamate 신경전달이 증가하고, 세포내 칼슘 유입을 증가시키는데 이는 다시 별교세포의 Th2 활성을 감소시키고 Th1 활성은 촉진하여 염증이 고착되는 경로를 밟는다.⁹⁾ 한편 kynurenine은 별교세포에서는 NMDA 수용체 길항제인 kynurenic acid로 전환되어 glutamate 신경전달이 감소한다.¹⁰⁾

이러한 현상들은 각각 우울증과 조현병에서의 glutamate와 신경가소성 이론을 뒷받침해주고 있는 것으로서¹¹⁾ 특히 피질에서 glutamate의 증가가 나타나고 그 정도가 우울 증상의 심각도와 연관되어 있으며 NMDA 수용체 길항제인 ketamine이 강력한 항우울 효과를 보인다는 점에서 우울증의 병태생리를 이해하기에 적합한 모델이다.¹²⁾ 따라서 우울증 환자에서 신경교세포의 역할과 cytokine 불균형은 지속적으로 관심을 받게 될 주제일 것이며, 최근 29개의 연구에 포함된 822명의 우울증 환자와 726명의 대조군을 비교한 메타분석에서는 우울증에 있어 soluble IL-2 receptor(sIL-2R), IL-6, TNF- α 의 증가를 우울증의 성향 지표(trait marker)로 지목하였고,¹³⁾ 47명의 자살 시도 우울증 환자와 17명의 비시도 우울증 환자, 16명의 대조군을 대상으로 한 연구에서는 자살 시도에 대한 상태 지표(state marker)로 TNF- α , IL-6의 증가와 IL-2의 감소를 제시한 바 있다.¹⁴⁾ 이들 cytokine의 증감은 연구마다 조금씩 다르게 나타나는데 그 이유는 연구에 참여한 환자들의 유병 기간 등이 다양했기 때문일 수 있다. 여러 cytokine 가운데 비교적 가장 일관되게 측정되는 것은 IL-6의 증가로서 이를 우울증과 자살에 대한 위험성과 치료 효과에 대한 평가 지표로 삼자는 의견도 있다.¹⁵⁾

그러나 cytokine 연구들은 말초 혈액 검사로 진행되는 경우가 많아 중추신경계의 상태를 온전히 반영하지 못하고, 전신 질환 등 다양한 교란 요인들이 개입하게 되므로 재현성이 떨어지고 해석에 제한을 가진다. 반면 중추신경계로부터 검체를 얻는 연구들은 소규모 실험실 연구가 대부분이어서 확정적이지 못한 단점이 있다. 이에 따라 최근에는 S100 calcium-binding protein B(이하 S100B)를 새로운 표지자로 사용하는 연구들이 시도되고 있다.

S100B는 신경교세포에서 분비되는 펩타이드로서 신경세포

와 신경교세포의 receptor for advanced glycation end-product(이하 RAGE)에 작용하여 칼슘 항상성 조절에 관여하는데 그 농도에 따라 신경을 보호하기도 손상을 입히기도 한다.¹⁶⁾ 비교적 쉽게 뇌-혈관 장벽을 통과해 말초 혈액에서 검출되기 때문에 ‘뇌에 대한 CRP’라고도 불리우면서 뇌허혈과 뇌출혈, 뇌외상, 그리고 퇴행성 뇌질환 등에서 임상적 지표로서 활용되고 있다.¹⁷⁾ 기분장애에서도 혈중 S100B의 증가가 나타나는데, 이는 특히 급성 우울증과 조증 삽화에서 두드러졌으며, 자살의 심각도와 양의 상관 관계를 보였다.¹⁸⁾ 조현병에서도 S100B의 증가가 나타나며, 편집증, 음성증상, 인지저하, 치료 반응 저하, 유병 기간과 양의 상관 관계를 보였다.¹⁹⁾ 혈중 S100B는 항우울제와 항정신병약물 치료에 반응하여 감소하는데,²⁰⁾ 조현병 코호트에서 검출된 S100B와 RAGE의 유전자 다형성은 이들의 이상이 이차적 표지자라기보다 일차적 병인을 반영하는 것일 가능성을 시사한다.²¹⁾

산화 스트레스

1950년대 세포 호흡 과정에서 생산되는 자유기(free radical)에 의한 산화 손상이 노화와 퇴행을 매개하는 기저 원인이라는 이론이 제시된 이래²²⁾ peroxides, superoxide, hydroxyl radical, singlet oxygen 등의 활성산소종(reactive oxygen species, 이하 ROS)과 nitric oxide(이하 NO)에서 유래되는 활성질소종(reactive nitrogen species, 이하 RNS) 등의 산화 스트레스는 분자 수준에서 일어나는 염증 반응에 있어서 중요한 주체였다. 원래 ROS와 RNS는 면역 방어를 위해 생성되는 것이지만, 과다한 생성은 지질을 과산화시키고 염증을 증가시켜 미토콘드리아 DNA와 세포막 수용체 등 세포구성 성분에 손상을 초래한다.²³⁾ 신경교세포의 활성 역시 cytokine 과 NO 분비를 통해 ROS 생성을 촉진하는데 특히 ROS와 RNS에 의해 조절되는 전사인자인 Nuclear Factor kappa B(이하 NF-κB)는 NO synthase(이하 NOS), COX-2, acute-phase proteins, cytokine 등의 발현에 영향을 미치고, 이들은 다시 NF-κB를 활성화하여 신경교세포를 자극하고 염증 반응을 더욱 가중시킨다.²⁴⁾ NF-κB 경로의 이상은 신경질환 및 정신질환들에 대해서도 반복적으로 연구되고 있으며, 최근에는 신경교세포에서 산화 효소인 NADPH oxidase(NOX2)가 과활성화된 것이 만성 염증과 신경 퇴행에 주된 역할을 하는 것으로 밝혀져 이 효소를 차단하여 신경퇴행성 질환을 치료하고자 하는 시도가 있다.²⁵⁾ 뇌가 이러한 산화 스트레스에 민감한 이유는 과산화되기 쉬운 불포화지방산을 포함하고 있으면서 산소를 많이 소비하는 반면에 자체적인 항산화 기전은 부족하기 때문이다.²⁶⁾ 뇌혈관 측면에서도 혈관벽에서 NOS에 의해 생성되는 NO는 혈관내 염증을 증가시키고 혈관

이완을 어렵게 하는 동시에 serotonin을 비롯한 모노아민의 활성에 영향을 미친다.²⁷⁾ 우울증 및 조현병 환자의 전전두엽에서 NOS의 활성이 떨어져 있고,²⁸⁾ 신경세포에서 NOS(NOS1, NOS3)의 유전자 변이가 있으면 충동성과 공격성이 증가한다는 결과가 있다.²⁹⁾

말초 혈액에서 측정할 수 있는 산화 스트레스의 지표들은 malondialdehyde와 같은 과산화된 지질 산물들, NO 대사물질, glutathione과 같은 항산화 물질이나 superoxide dismutase-1과 같은 항산화 효소들이다.³⁰⁾ 이 가운데 superoxide dismutase-1은 급성 우울증 삽화에서 증가하였다가 항우울제 치료후 감소하는데 이는 우울증에서 superoxide dismutase-1이 산화 스트레스에 대항하기 위해 증가하는 상태 지표일 가능성을 보여준다.³¹⁾ 하지만 조현병에서는 이 효소가 급성기 때 줄어드는 양상을 보였는데,³²⁾ 이에 대해 급성 삽화 시 뇌에서 항산화 효소를 소모하는 정도가 증가하기 때문이라고 해석할 수도 있겠지만 후속 연구를 통해 재검증이 필요해 보인다. 사전 연구들에서는 항정신병약물, 항우울제, 기분안정제 등 기존의 치료제들이 항산화 기능을 보유하고 있음을 시사했으나³³⁾ 비타민 C와 E 등 기존에 잘 알려진 항산화제들을 부가 요법으로 사용했을 경우 치료적 이득이 있을지에 대해서는 아직 미지수이다. 현재 유력해 보이는 보조 치료제는 N-acetylcysteine으로서 기분장애와 조현병에 시도되어 무작위 연구들 상 긍정적인 결과를 가져다 주었다.³⁴⁾

사실 염증과 관련한 정신질환의 요인 연구에서 단일 요인의 탐색은 일관되고 확정적인 결과를 보여주지 못하는 경우가 많은데 그 이유는 염증 반응이 질환의 직접적인 유발 요인이라기보다 기저에 깔린 광범위한 초기 인자들에 해당하기 때문일 것이다. 아마도 염증 반응은 allostatic load의 광범위한 이른바 ‘super-network’ 가운데 하나로서 glucocorticoid 음성피드백의 탈감작화, 부교감신경전도의 감소, brain derived neurotrophic factor(BDNF) 생성의 감소, 전대상회 피질(anterior cingulate cortex) 활동성의 증가, 해마 위축, 지방세포의 증가와 동맥경화 등과 맞물려 서로 증폭 효과 (immune response element amplification, IREA)를 갖는 것으로 생각된다.³⁵⁾ 여기에 더해 현재의 정신질환 진단 체계가 아직까지 현상학적 증상에 대한 문진만으로 되어 있어 연구에서 측정 대상자 간의 내재적 이질성과 다양한 환경적 요인들이 통제되지 못했을 가능성이 있다. 바이오정보학을 이용한 최근의 연구들에서는 비특이적인 염증 반응이 발견되는 복합 유전자군의 차이에 의해 서로 다른 경로로 발전하여 개별적인 정신질환을 유발할 수 있음을 시사하여 정신질환의 병인에 대한 이해의 폭을 넓혔다.³⁶⁾

치료에의 응용

염증 반응이 정신질환 발생에 기여한다면, 정신질환에 대해 항염증약물이 효과를 가질 것이라고 추정할 수 있다. 현재까지 선택적 COX-2 저해제인 celecoxib, 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal antiinflammatory drugs, 이하 NSAIDs)과 aspirin, tetracycline계 항생제인 minocycline, 오메가-3 지방산, pregnenolone, allopregnanolone과 같은 neurosteroid 등이 다양한 정신질환들에 대해 부가 요법으로 시도되었다.³⁷⁾ 최근에는 우울증에 대하여 항TNF 제제인 etanercept 등과 같은 약물이 단독 요법으로 시도되기도 하였지만,³⁸⁾ 대부분의 연구들은 기존의 치료에 대한 보조 치료로서 디자인되었다.

이 가운데 현재 가장 활발하게 연구되고 있는 것은 celecoxib로서 우울증과 양극성장애, 조현병, 강박장애에 대한 소규모 무작위 연구들에서 긍정적인 결과들을 보여주었다.³⁹⁾ 우울증에 대한 연구가 주를 이루어 메타분석이 가능하였는데, 14개의 임상시험을 종합한 가장 최신의 체계적 고찰에서도 celecoxib가 부작용의 위험 없이 우울 증상을 감소시키고, 반응률(odds ratio(OR), 7.89 ; 95% confidence interval (CI), 2.94 to 21.17)과 관해율(OR, 6.59 ; 95% CI, 2.24 to 19.42)을 크게 증가시키는 것으로 나타났다.⁴⁰⁾ 반면에 다른 NSAIDs는 위약 대비 효과는 나타났으나 상대적으로 효과가 뚜렷하지 못하여 비평적 고찰 상에서 유보적인 결론이 내려지게 되었다.⁴¹⁾ Celecoxib의 효과는 PGE2 합성을 저해하고, 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2(이하 15dPGJ2)와 그 수용체인 peroxisome proliferator-activated nuclear receptor gamma(이하 PPAR- γ) 합성을 증가시키는 기전 때문으로 보이는데, 15dPGJ2와 PPAR- γ 는 조현병 환자에서 감소하는 생체 지표로 제시된 바 있어⁴²⁾ 조현병 치료에도 적용될 수 있는 근거로 작용한다.

오메가-3 지방산인 eicosapentanoic acid(EPA)와 docosahexaenoic acid(DHA)에 대한 연구들도 많이 이루어졌다. 그러나 개별적 연구들에서 긍정적인 결과가 도출되는 경우는 있었지만, 메타분석에서 효과를 입증하는 데는 실패했다. 우울증에 대해 15개의 연구를 종합한 메타분석에서는 유의한 효과가 나타났으나,⁴³⁾ 이후의 체계적 고찰을 통해서도 이러한 효과가 관찰되지 않아 출간 편향이 개입했을 가능성이 있다.⁴⁴⁾ 2013년도까지의 자료를 종합한 가장 최근의 메타분석에서는 다른 우울증에 대해서는 효과가 뚜렷하지 않으나 양극성 우울증에 대해서 부가 요법으로 효과가 있음이 드러나 우울증 아형에 따라 다른 효과를 나타낼 가능성도 배제할 수 없다.⁴⁵⁾

기존의 항우울제 치료에 의해서도 염증 표지자가 감소한

다. 22종의 항우울제 메타분석에서 치료에 반응하여 IL-1 β 와 IL-6이 감소하였으며, 이러한 결과는 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 치료에서 잘 나타났다.⁴⁶⁾ 항우울제의 cytokine 조절 효과는 세포내 cyclic adenosyl monophosphate(cAMP), serotonin 대사, HPA축, 신경세포형성에 대한 영향으로부터 기인하는 것으로 생각된다.⁴⁷⁾

이러한 결과들을 종합해 볼 때, 정신질환에 대한 정규 치료 수단으로써 항염증약물을 사용하는 데는 아직까지 무리가 따르겠으나, 적어도 염증이 질환 발생에 기여하는 정도가 높거나 염증에 취약한 환자군을 선별하여 적용한다면, 이익을 가져다 줄 가능성이 있다. 이 경우에는 기존의 항염증약물뿐 아니라 이론적으로 proinflammatory cytokine receptor inhibitor나 proinflammatory cytokine에 대한 antibody, antiinflammatory cytokine 등도 치료에 응용될 수 있을 것이다. 향후 각 질환에 대해 염증에 취약성을 가진 아형을 확립한 다음 이 환자군에 대하여 항염증약물을 적용하는 임상 시험을 시행하면 보다 명확한 결과를 얻을 수 있게 될 것이다.

결론

지난 50여 년 동안 정신질환은 주로 모노아민 이론에 입각하여 설명되어 왔지만, 그보다 훨씬 다요인적인 특성을 가지고 있으며, 아직까지 질병 경로를 수정하는 약제도 개발되지 못했다. 이러한 상황에서 면역-염증 반응에 대한 이해는 정신질환에 대해 보다 종합적인 관점에서 접근할 수 있게 해준다.

중추신경계에서 염증은 주로 신경교세포에 의해 매개되는 allostatic load로서 cytokine, 신경전달물질의 변화를 초래하고 신경세포의 사멸과 재생, 신경가소성에 영향을 주어 정신질환의 병태생리에 관여한다. 따라서 정신질환의 표지자로 사용할 수 있는 염증 지표와 정신질환에 대한 항염증약물의 효과를 탐색하는 연구들이 계속되고 있다. 하지만 신경염증은 만성적이고 미세하게 진행되는 경우가 많은데다 수많은 요인들이 상호작용하고 교란변수가 많은 상태에서 일관된 결과를 얻기란 어려운 실정이다. 따라서 염증 반응에 취약한 특정 인구의 유전적, 생리적, 역학적 특성들과 질병 아형을 함께 규명하는 것이 필요하다.

치료적으로도 신경교세포의 손실 및 불필요한 과다 활성화, 산화 스트레스를 줄이기 위한 개입에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다. 오메가-3 지방산이나 항산화제들은 현행의 임상시험 구조상 정신질환에 대해 직접적인 이익이 증명되기 어려울 수는 있겠으나, 부작용에서 상대적으로 자유로우면서 전신적인 건강 증진에 도움이 될 수 있다는 장점이 있으므로

임상에서 배제되어야 할 약물은 아니다. 신경염증의 기전과 치료적 개입에 대한 연구들은 향후 정신질환에 대한 기존의 이론과 새로운 이론을 이어주는 가교로서 작용할 것이다.

중심 단어: 신경염증 · Cytokine · S100B · 산화 스트레스.

Acknowledgments

This study was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron* 2012;73:219-234.
- 2) Kesler SR. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury. *Neurobiol Aging* 2014;35 Suppl 2:S11-S19.
- 3) Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17 Suppl 1:S112-S118.
- 4) Elsayed M, Magistretti PJ. A new outlook on mental illnesses: glial involvement beyond the glue. *Front Cell Neurosci* 2015;9:468.
- 5) Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29 Suppl 1:S27-S32.
- 6) Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1129-1134.
- 7) Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord* 2005; 88:167-173.
- 8) Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119:197-209.
- 9) Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol* 2015;40:134-141.
- 10) Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun* 2015;43:110-117.
- 11) Tartar JL, King MA, Devine DP. Glutamate-mediated neuroplasticity in a limbic input to the hypothalamus. *Stress* 2006;9:13-19.
- 12) Schmidt FM, Kirkby KC, Lichtblau N. Inflammation and immune regulation as potential drug targets in antidepressant treatment. *Curr Neuropharmacol* 2016 Jan 15 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666160115130414>.
- 13) Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012;139:230-239.
- 14) Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:335-339.
- 15) Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:296-310.
- 16) Hansen F, Battú CE, Dutra MF, Galland F, Lirio F, Broetto N, et al. Methylglyoxal and carboxyethyllysine reduce glutamate uptake and S100B secretion in the hippocampus independently of RAGE acti-

- vation. *Amino Acids* 2016;48:375-385.
- 17) Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007;85:1373-1380.
- 18) Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord* 2008;111:271-280.
- 19) Rothermundt M, Ahn JN, Jörgens S. S100B in schizophrenia: an update. *Gen Physiol Biophys* 2009;28 Spec No Focus:F76-F81.
- 20) Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism* 2015;64(3 Suppl 1):S11-S15.
- 21) Suchankova P, Klang J, Cavanna C, Holm G, Nilsson S, Jönsson EG, et al. Is the Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene relevant to schizophrenia and the personality trait psychoticism? *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:122-128.
- 22) Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis* 2015;6:109-120.
- 23) Segura-Aguilar J, Kostrzewa RM. Neurotoxin mechanisms and processes relevant to Parkinson's disease: an update. *Neurotox Res* 2015;27:328-354.
- 24) Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* 2015; 8:77.
- 25) Taetzsch T, Block ML. Pesticides, microglial NOX2, and Parkinson's disease. *J Biochem Mol Toxicol* 2013;27:137-149.
- 26) Al-Gubory KH, Garrel C. Sex-specific divergence of antioxidant pathways in fetal brain, liver, and skeletal muscles. *Free Radic Res* 2016;50:366-373.
- 27) Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke* 2016;11:6-18.
- 28) Xing G, Chavko M, Zhang LX, Yang S, Post RM. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 2002;58:21-30.
- 29) Rujescu D, Giegling I, Mandelli L, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, et al. NOS-I and -III gene variants are differentially associated with facets of suicidal behavior and aggression-related traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:42-48.
- 30) Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgili B, Pazvantoglu O, Çetin E, Ünverdi E, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2015;228:688-694.
- 31) Tsai MC, Huang TL. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2016;235: 38-42.
- 32) Coughlin JM, Ishizuka K, Kano SI, Edwards JA, Seifuddin FT, Shimo MA, et al. Marked reduction of soluble superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with recent-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2013;18:10-11.
- 33) Fraunberger EA, Scola G, Laliberté VL, Duong A, Andreazza AC. Redox modulations, antioxidants, and neuropsychiatric disorders. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4729192.
- 34) Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:294-321.
- 35) Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:495-502.
- 36) Kim S, Hwang Y, Webster MJ, Lee D. Differential activation of immune/inflammatory response-related co-expression modules in the hippocampus across the major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun 16 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.79>.
- 37) Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroin-

- flammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* 2013;10:43.
- 38) Schmidt FM, Kirkby KC, Himmerich H. The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - report of two cases. *Psychiatr Danub* 2014;26:288-290.
 - 39) Krebs M, Leopold K, Hinzpeter A, Schaefer M. Neuroprotective agents in schizophrenia and affective disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:837-848.
 - 40) Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:1381-1391.
 - 41) Eyre HA, Air T, Proctor S, Rositano S, Baune BT. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;57:11-16.
 - 42) García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Leza JC. Is there a role for the nuclear receptor PPAR γ in neuropsychiatric diseases? *Int J Neuro-psychopharmacol* 2010;13:1411-1429.
 - 43) Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1577-1584.
 - 44) Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17:1272-1282.
 - 45) Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014;9:e96905.
 - 46) Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-2459.
 - 47) Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:201-215.