

ПСИХОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ПСИХИАТРИИ (ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ XLVIII МЕЖДУНАРОДНОГО НЕВРОЛОГО-ПСИХИАТРИЧЕСКОГО КОНГРЕССА)

Ю.А. Александровский, К.В. Казанцева, Р.В. Ахапкин
ФГУ ГНЦССП Росздрава, Москва

Главной темой XLVIII Международного невролого-психиатрического конгресса, прошедшего 18–21 июня 2008 г. в г. Пуле (Хорватия), стала психоиммунология – актуальное междисциплинарное научное направление, изучающее взаимодействие нервной и иммунной систем. В докладах и сообщениях, представленных на конгрессе, были освещены как общие вопросы, касающиеся принципов и механизмов двунаправленного взаимодействия нервной и иммунной систем, в котором особую роль играют цитокины и хемокины, так и работы по изучению роли иммунологических нарушений в патогенезе и патофизиологии шизофрении и аффективных расстройств.

Ключевые слова: психоиммунология, цитокины, хемокины, шизофрения, аффективные расстройства

Психоиммунология стала одной из главных тем XLVIII Международного невролого-психиатрического конгресса, прошедшего 18–21 июня 2008 г. в г. Пуле (Хорватия), который ежегодно организуется Восточноевропейским обществом неврологов и психиатров.

В обзорном докладе и других сообщениях, заслушанных на пленарных заседаниях, отмечено, что иммунная система позвоночных подразделяется на два типа: врожденный и адаптивный. Главными эффекторами адаптивной иммунной системы являются высокоспециализированные и эволюционно относительно молодые Т- и В-клетки, специфически направленные на инфекционного агента и обеспечивающие клеточную память для предотвращения повторной инфекции. Врожденная иммунная система, эволюционно более древняя по сравнению с адаптивной, представляет собой первый иммунный барьер, направлена на быстрое обнаружение инфекционного агента и категоризацию его типа: вирус, бактерия, грибок или паразит [7].

Внутри- и межклеточные взаимодействия между адаптивной и врожденной иммунной системами в основном опосредованы цитокинами. Эти пептиды вносят свой вклад в “химический сигнальный язык”, посредством которого происходит регуляция развития, репарации тканей, гемопоза, воспаления, специфического и неспецифического иммунного ответов

[17]. Высокоактивные цитокиновые полипептиды, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), обладают плейотропной активностью и характеризуются обилием функциональных возможностей, фактически действуя внутри комплексной общей сети, где один цитокин может влиять на продукцию и реактивность других. Многие цитокины также участвуют в регуляции развития, миграции, клеточной пролиферации, секреции гормонов и механизмах обратной связи между нервными клетками и тканями. Поэтому неудивительно, что продукция цитокинов в иммунной системе (особенно во время инфекции) оказывает влияние на нервную систему [21].

Вторая важная составляющая воспаления – индуцированные сигнальные молекулы, хемокины, представляющие собой надсемейство небольших белков (8–14 кДа), стимулирующих миграцию лейкоцитов при нормальном иммунном надзоре и клеточную инфильтрацию лейкоцитами в патологических условиях [22]. Хемокины и их рецепторы представляют собой усовершенствованную сигнальную систему. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что клетки ЦНС синтезируют различные хемокины и могут реагировать на стимуляцию хемокинами посредством экспрессии хемокиновых рецепторов. Несколько источников указывают на то, что клетки ЦНС (астроциты, олигодендроци-

ты, микроглия и нейроны) могут экспрессировать рецепторы хемокинов. В ЦНС хемокины опосредуют локальные иммунные ответы, а также привлекают лейкоциты, которые, вероятно, мигрируют через гематоэнцефалический барьер по градиенту концентрации хемокинов [13]. Предполагается, что экспрессия хемокиновых рецепторов на нейронах играет значительную роль в онтогенезе ЦНС, регулируя миграцию предшественников нервных клеток. Поэтому воспалительный процесс при участии хемокинов может приводить к повреждению ЦНС, особенно формирующейся, оказывая влияние на нормальную миграцию нервных клеток. Таким образом очевидно, что хемокины, продуцируемые глиальными клетками, могут влиять на продолжительность жизни нейронов и играют существенную роль в коммуникации между глиальными клетками и нейронами.

Коммуникация между иммунной и нервной системами происходит в двух направлениях. Иммунная система способна продуцировать гормоны и нейропептиды как полноценный нейроэндокринный орган. Продуцируемые ею цитокины могут оказывать серьезное влияние на функции ЦНС; в свою очередь клетки ЦНС имеют ряд соответствующих специфических рецепторов [5]. Эти цитокины и хемокины регулируют реакции острой фазы воспаления в ЦНС и активизируют гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему

(ГГАС). В свою очередь клетки нервной системы способны синтезировать цитокины и хемокины, присутствующие в иммунной системе, а иммунные клетки обладают рецепторами для традиционных нейротрансмиттеров ЦНС [21]. В условиях хронической инфекции, аутоиммунных процессов, гиперчувствительности, травмы или хронического стресса цепь патологических реакций может привести к развитию патологического процесса как в иммунной системе, так и в нервной ткани [11]. В то же время большинство молекул нейротрансмиттеров, необходимых для регуляции процессов в ЦНС, продуцируются активированными лимфоцитами, например опиоидные пептиды, АКТГ, тиреотропин. Поэтому был предложен термин “иммуотрансмиттер”, описывающий молекулы, преимущественно продуцируемые клетками иммунной системы, но несущие специфические сигналы и информацию к нейронам и другим типам клеток [5].

Так же широко изучаются механизмы участия нервной и иммунной систем в альтерации, индуцированной стрессом. Иммунная система частично регулируется ЦНС, главным образом посредством ГГАС и симпатической нервной системы. В последние годы понимание взаимодействий между ГГАС и иммунопосредованными воспалительными реакциями значительно расширилось (Losovaya N., Miller A.D., 2004). Следует подчеркнуть, что ГГАС и иммунопосредованные воспалительные реакции оказывают влияние как друг на друга, так и на многие механизмы, посредством которых эти взаимодействия осуществляются. Важную роль играет взаимодействие между ГГАС и молекулами, образующимися при окислительном стрессе, которые регулируют множество клеточных функций, включая процессы воспаления, что имеет большое значение в патофизиологии многих заболеваний ЦНС [5].

Целый ряд работ был посвящен изучению роли иммунологических нарушений в патогенезе и патофизиологии шизофрении и аффективных расстройств. Впервые указания на возможное участие процессов нейрово-

спаления (инфекционных или аутоиммунных) при шизофрении были представлены в конце позапрошлого века, когда Wagner-Jauregg J. (1887) продемонстрировал положительный эффект терапии лихорадкой при шизофрении (с использованием аттенуированных штаммов *Salmonella typhi*, *Plasmodium malaria* или *Mycobacterium tuberculosis*) и снижение заболеваемости ревматоидным артритом. Возникновение шизофрении в молодом возрасте как с прогрессирующим так и с мягким течением, с периодами экзacerbаций и ремиссий указывает на сходство с аутоиммунными заболеваниями (например, рассеянный склероз, псориаз) и позволяет предположить их сходный патогенез. Однако изменение иммунологических параметров при шизофрении и аффективных расстройствах было исследовано в основном в периферической крови и цереброспинальной жидкости и в меньшей степени в головном мозге.

Некоторые посмертные исследования указывают на наличие активации микроглии при шизофрении [2, 15]. В этих исследованиях изучалось несколько маркеров микроглии, включая МНС-II, CD40, CD68 и периферический тип бензодиазепинового рецептора. В частности, в гистологических исследованиях активация главного комплекса гистосовместимости II класса (например, HLA-DR) является хорошо известным чувствительным маркером нейровоспаления и нейродегенеративных процессов. Роль микроглии при аффективных расстройствах была изучена в небольшом количестве исследований [2]. Только у одного из шести пациентов при окрашивании с помощью иммунологической метки выявлены молекулы HLA-DR, в остальных пяти случаях не было указаний на маркеры микроглии.

В недавнем исследовании Steiner J. и соавт. (2006) выявлено значительное увеличение плотности микроглии у больных шизофренией, совершивших суицид [20]. Анализ экспрессии микроглиального HLA-DR с помощью иммуногистохимических методов в дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной коре, в области медиодорсальных ядер таламуса

и гиппокампе проведен у 16 больных шизофренией, 14 пациентов с депрессивным аффективным расстройством и сопоставимой контрольной группой из 10 человек. Кроме того, в исследование была включена подгруппа из 6 больных шизофренией и 7 – с аффективными расстройствами, совершивших суицид. В группе суицидентов был обнаружен значительный микроглиоз в дорсолатеральной префронтальной коре ($p = 0,004$), передней поясной коре ($p = 0,012$) и медиобазальных ядрах таламуса ($p = 0,004$). Подобная тенденция наблюдалась и в гиппокампе ($p = 0,057$). Был сделан вывод о том, что роль иммунологических факторов была до настоящего времени недооцененной при суицидальном риске. Во-первых, активация микроглии может интерпретироваться как результат пресуицидального стресса. Во-вторых, можно предположить каузальную связь между активацией микроглии и суицидальным поведением: продуцируемые микроглиальными клетками эндокринные факторы, цитокины и окись азота известны способностью модулировать норадренергическую или серотонинергическую нейротрансмиссию и таким образом могут служить пусковым механизмом суицидальности.

S100B-белок продуцируется астроцитами и является маркером их активации. В некоторых исследованиях выявлено увеличение концентрации S100B в периферической крови и цереброспинальной жидкости у больных шизофренией. В соответствии с этим предположено, что повышение концентрации белка S100B может свидетельствовать о выраженности патофизиологических изменений в тканях головного мозга в целом и в астроцитах в частности. Был проведен анализ концентрации S100B-иммунопозитивной глии в передней поясной, дорсолатеральной префронтальной, орбитофронтальной и верхней темпоральной коре, в прилегающем белом веществе, в пирамидальном слое и желобе гиппокампа у 18 больных шизофренией и сопоставимой контрольной группы из 16 человек. В кортикальных зонах головного мозга больных шизофренией обнаружено большее количество

S100B-иммунопозитивной глии по сравнению с контролем ($p = 0,046$). Этот результат получен вследствие наличия подгруппы параноидной шизофрении ($p = 0,018$). Отдельное исследование белого вещества не выявило диагностически значимых групповых результатов ($p = 0,846$). Однако в белом веществе больных параноидной шизофренией содержание S100B-иммунопозитивной глии было выше, чем у пациентов с резидуальной шизофренией ($p = 0,021$). Исследование выявило различные гистологические модели S100B-иммунореактивной глии при двух подтипах шизофрении. Возможно, это свидетельствует о гетерогенной патофизиологии данных расстройств или различных компенсаторных возможностях: активация астро/олигодендроглии может приводить к увеличению клеточной концентрации S100B при параноидной шизофрении, тогда как резидуальная шизофрения может быть вызвана поражением или дисфункцией олигодендроглии белого вещества, что ассоциировано с появлением S100B в биологических жидкостях организма.

Изменения концентрации S100B-белка изучались и в связи с его влиянием на течение аффективных расстройств [16]. В клинических исследованиях было обнаружено значительное увеличение концентрации S100B в остром периоде депрессии, свидетельствующее об активации астроцитов. Очевидно, этот феномен ограничен в большей степени биологически детерминированными типами депрессий, такими, например, как меланхолический подтип. Пациенты с увеличением концентрации S100B демонстрировали лучший ответ на терапию и большую частоту ремиссий. Применение антидепрессантов нормализовало показатели концентрации S100B. На функциональном уровне это означает, что у пациентов с повышенной концентрацией S100B нормализация состояния происходила быстрее по сравнению с пациентами, у которых концентрация S100B не была повышенной. Эти данные свидетельствуют о том, что активация астроцитов является важной патогенетической предпосылкой развития депрессии. Все это иллю-

стрирует важность значения иммунологических механизмов в этиологии и патогенезе депрессии. Как центральные, так и периферические процессы имеют большое значение при различных уровнях патологии.

Было сделано сообщение о связи психоиммунологических нарушений и дисфункции глутаматергической и дофаминергической систем [12, 18]. Эта точка зрения поддерживается обнаружением генов нейрегулина и дисбиндина, оказывающих функциональное влияние на глутаматергическую систему. Глутаматергическая гиподисфункция опосредована антагонизмом к рецептору NDMA (N-метил-D-аспартат). Единственный выделенный до настоящего времени эндогенный антагонист к рецептору NDMA – кинурениновая кислота (КК). Она также блокирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, т. е. увеличение концентрации КК может служить объяснением психотической симптоматики и когнитивных нарушений. Было описано повышение уровня КК в цереброспинальной жидкости и в определенных зонах ЦНС у больных шизофренией.

С другой стороны, в ряде работ предполагается, что для иммунной системы больных шизофренией характерен дисбаланс между иммунными ответами 1-го и 2-го типов с частичным угнетением ответа 1-го и относительной гиперактивацией ответа 2-го типов. Эта иммунная конституция ассоциирована с ингибированием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), поскольку цитокины 2-го типа подавляют этот фермент. Вследствие ингибирования ИДО триптофан преимущественно метаболизируется посредством триптофан-2,3-диоксигеназы, которая локализуется в астроцитах и отсутствует в клетках микроглии. Увеличение концентрации белка S100B свидетельствует об активации астроцитов при шизофрении. С другой стороны, фактором, ограничивающим кинурениновый метаболизм, является продукция КК. Соответственно, у больных шизофренией были описаны увеличение активности фермента ИДО и аккумуляция кинурениновой кислоты в ЦНС. Таким образом,

иммуноопосредованная дисрегуляция глутаматергической-дофаминовой системы может приводить к развитию шизофренической симптоматики. Терапевтические возможности использования ингибиторов циклооксигеназы-2, направленно снижающих концентрацию КК, обсуждаются.

Была предпринята попытка исследования различий в плазменных концентрациях воспалительных факторов ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и ФНО- α у больных шизофренией и здоровых добровольцев [6]. Диагноз шизофрении ставился в соответствии с критериями МКБ-10. Ни у одного из пациентов не выявлено коморбидного психического и соматического расстройства. Контрольная группа была сформирована из здоровых добровольцев. У больных шизофренией были статистически значимо повышены концентрации ИЛ-6 и СРБ. Достоверных различий в уровне ФНО- α выявлено не было. Таким образом, при шизофрении отмечаются значимые изменения психоиммунологических воспалительных факторов. Определение связи между этими изменениями с клиникой, характером течения и исходом шизофрении требует проведения дальнейших исследований.

Значительное внимание уделялось исследованиям, направленным на установление связи между психологическим стрессом, аффективными расстройствами и иммунной системой [10]. У некоторых больных меланомой и хроническим гепатитом, получавших лечение интерфероном (ИФН) α и ИЛ-2, возникали нейропсихические осложнения, в т. ч. депрессивные расстройства. При эндогенной депрессии описывались активация иммунного ответа и увеличение концентраций провоспалительных цитокинов и простагландина E₂ в плазме. Изменение концентрации цитокинов в периферической крови описано и при других психических заболеваниях: шизофрении, мании и тревожных расстройствах. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами восстанавливался благодаря успешной фармакотерапии [8, 14].

В исследованиях на животных показано, что различные стрессовые факторы увеличивают экспрессию мРНК ИЛ-1 и содержание ИЛ-1 в гипоталамусе, уровни ИД-1 β и ФНО- α в изолированных альвеолярных макрофагах и концентрацию ИЛ-6 в плазме. При бульбоэктомии (модель депрессии у крыс) выявлено увеличение концентраций провоспалительных цитокинов в плазме и ЦНС, ассоциированное с депрессивным поведением, однако цитокиновые нарушения нивелировались при длительном применении антидепрессантов [19].

Провоспалительные цитокины вызывают увеличение уровня кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который в свою очередь активирует ГГАС. Это ведет к повышению секреции кортизола, что обычно наблюдается у больных, страдающих депрессивным расстройством. Дополнительно КРГ стимулирует выработку провоспалительных цитокинов макрофагами, что в дальнейшем поддерживает активацию ГГАС. Данные изменения повышают толерантность глюкокортикоидных рецепторов, в результате чего усугубляется нарушение механизма регулирования отрицательной обратной связи в ГГАС. При хроническом стрессе вазопрессин также способен усиливать действие КРГ на ГГАС. При хроническом стрессе провоспалительный цитокин ИЛ-1 β тоже способен стимулировать продукцию вазопрессина посредством активации КРГ при стимуляции переднего гипофиза, что в дальнейшем ведет к гиперкортизоле-

ет процессам репарации нейронов. Хроническая гиперкортизолемиа вместе с изменениями в ЦНС, вызванными длительным несильным воспалением, может участвовать в процессах апоптоза нейронов. Существует гипотеза, что такие воспалительные атаки обусловлены синтезом β -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений. Считается, что это увеличивает риск возникновения деменции у пациентов с депрессией среднего и старшего возраста.

В последние годы возник интерес к участию цитокинов в метаболизме предшественника серотонина триптофана. Были сообщения о том, что цитокины, такие как ИЛ-2 и ИФН- γ , способствуют снижению синтеза серотонина путем стимуляции ИДО, преобразующей триптофан в кинуренин. Последний в дальнейшем метаболизируется до КК, 3-гидроксикинуренина (3-ГОК) и хинолиновой кислоты (ХК) посредством действия кинурениновой аминотрансферазы, кинуренин-3-монооксигеназы и кинуреназы соответственно [3]. Показано, что кинуренин-3-монооксигеназа и кинуреназа могут быть активированы ИФН- γ и ФНО- α .

Три-ГОК обладает нейротоксическими свойствами и вызывает апоптоз, ХК оказывает эксайтотоксическое действие, являясь агонистом NDMA-рецептора. Напротив, КК, синтез которой снижен при депрессии, является антагонистом всех трех типов эксайтотоксических ионотрофных аминорецепторов и

способны метаболизировать ХК, продуцируемую микроглией. На клеточных культурах нейронов было также продемонстрировано протективное влияние КК в отношении эксайтотоксических эффектов ХК.

Распад триптофана стимулирует образование КК, но ее концентрация снижена у больных шизофренией и депрессией. Применение антидепрессантов и антипсихотиков не влияет на уровень плазменной концентрации КК, даже если увеличение концентрации 3-ГОК в определенной степени могло быть скорректировано. Подобные изменения метаболизма у больных шизофренией и депрессией зафиксированы и в цереброспинальной жидкости. Концентрация КК в цереброспинальной жидкости положительно коррелирует с ответом на терапию. Эти находки привели к возникновению гипотезы о том, что уменьшение количества нейропротективных метаболитов с увеличением нейродегенеративных вызывает нарушение баланса между процессами нейропротекции и нейродегенерации в головном мозге и в дальнейшем может стимулировать апоптоз нейропротективных астроцитов. Подверженность стрессу при этом усиливается.

Относительно взаимосвязи между иммунными нарушениями, изменениями метаболизма триптофана и изменениями в системе нейротрансмиттеров очень важно рассмотреть длительность дисбаланса между взаимодействующими системами. Например, КК взаимодействует с другими нейрорхимическими системами (глутаматергической и дофаминергической). Поскольку КК обладает антагонистическими свойствами по отношению не только к глутаматергическим NDMA-рецепторам, но и к $\alpha 7$ -подтипу никотинового ацетилхолинового рецептора, она может также оказывать опосредованное влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию. Значительное увеличение и значительное снижение концентрации КК одинаково пагубно влияют на глутаматергическую и дофаминергическую системы, что подчеркивает необходимость оптимального баланса между нейропротективными и нейродегенеративными метаболитами

При многих психических расстройствах отмечается дисбаланс нейропротективных и нейродегенеративных факторов в сочетании с изменениями в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе и активацией воспалительных процессов

мии. Хроническое повышение концентрации кортизола вносит свой вклад в возникновение нейродегенеративных процессов в ЦНС. Возможно, при увеличении концентрации кортизола происходит нарушение синтеза трофических факторов ЦНС, таких как нейротрофический фактор головного мозга, и таким образом препятству-

$\alpha 7$ -никотиноацетилхолинового рецептора. В головном мозге катаболизм триптофана происходит в астроцитах и микроглии, однако 60 % кинуренина, содержащегося в ЦНС, поступает с периферии. Показано, что астроциты в большей степени продуцируют КК, в то время как микроглия и макрофаги – 3-ГОК и ХК. Астроциты спо-

кинуринового метаболизма для осуществления нормального функционирования нервной ткани [10].

Исследовались различия в концентрации воспалительных факторов (ИЛ-6, СРБ и ФНО-α) в плазме крови пациентов с депрессивными расстройствами и здоровых добровольцев [4]. Показано, что при депрессивных расстройствах были статистически значимо повышены концентрации ИЛ-6 и СРБ. Статистических различий в концентрации ФНО-α не было выявлено. В выводах подчеркивается, что при депрессивном расстройстве существуют значимые различия в уровнях психоиммунологических воспалительных факторов.

Исследовалась связь иммунных нарушений с поведенческими реакциями, такими как склонность к суициду, у больных депрессией [9]. Контрольную группу составили здоровые добровольцы. Как оказалось, у больных с депрессивным расстройством, склонных к суициду, концентрация ИЛ-6 была

достоверно повышена. Статистических различий в концентрациях ФНО-α и СРБ между больными депрессией и здоровыми добровольцами выявлено не было.

Еще одно сообщение касалось исследования концентраций ИЛ-6, СРБ и ФНО-α при различных типах депрессий и у здоровых добровольцев [1]. С помощью опросника MINI у больных были выделены меланхолический и немеланхолический типы депрессии. Коморбидных психических и соматических расстройств диагностировано не было. Контрольная группа была сформирована из здоровых добровольцев, не страдавших ни психическими, ни соматическими заболеваниями. Выявлены статистически значимые различия между группами в концентрации ИЛ-6 в отсутствие различий в плазменных концентрациях СРБ и ФНО-α. В контрольной группе уровень ИЛ-6 был в среднем значительно ниже по сравнению с депрессивными пациента-

ми. Статистически значимых различий между двумя типами депрессии выявлено не было. Результаты исследования предполагают наличие психоиммунологических изменений при депрессивном расстройстве, однако уровень плазменных концентраций исследованных воспалительных факторов не может быть маркером дифференцирования клинических типов депрессивного расстройства.

Обобщая результаты исследований, представленных на XLVIII Международном невролого-психиатрическом конгрессе, прошедшем в г. Пуле, можно сделать следующий вывод: при многих психических расстройствах отмечается дисбаланс нейротропных и нейродегенеративных факторов в сочетании с изменениями в ГАС и активацией воспалительных процессов. Подобные взаимодействия между иммунной, нейроэндокринной и нейротрансмиттерной системами играют важную роль в развитии психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

- Babic D, et al. Serum inflammatory factors in major depressive disorder with regard to depression type. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):67–68.
- Bayer TA, et al. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999;271:126–28.
- Bender DA. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism. In Stones TW, ed. *Quinolinic acid and kynurenines*. Boca Raton, Florida, FL: CRC Press 1989;3–38.
- Gaspar V, et al. Serum inflammatory factors in major depressive disorder, comparison with healthy volunteers. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):66.
- Ihan A. Introduction into modern immunology – relevance for neuropsychiatry. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):1–2.
- Ivancic I, et al. Serum inflammatory factors in schizophrenia, comparison with healthy volunteers. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):66.
- Janeway CA. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7461–68.
- Kim YK, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1129–34.
- Kovak-Mufic A, et al. Serum IL-6, TNFα and CRP in suicidal and non-suicidal patients with a major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):66.
- Leonard BE, Myint AM. Basic aspects of psychoneuroimmunology: neuroendocrinological and metabolic aspects. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):40–41.
- Li W, et al. Molecular and cellular mechanisms of neuronal cell death in HIV dementia. *Neurotox Res* 2005;8:119–34.
- Muller N, Schwarz MJ. Psychoneuroimmunology of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):3.
- Murphy PM, et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145–76.
- Myint AM, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in major depression. *J Affect Disord* 2005;88:167–73.
- Radewicz K, et al. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:137–50.
- Rothermundt M. Psychoimmunology of depression. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):4–5.
- Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol* 2006;7:1237–42.
- Schwarz MJ, Bechter K. Clinical immunology. *Acta Neuropsychiatrica* 2008;20(Suppl. 1):41–42.
- Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:627–47.
- Steiner J, et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol Berl* 2006;112:305–16.
- Szelenyi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1113:311–24.
- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;2:121–27.