Ανασκόπηση
Review

Το μονοπάτι της κυνουρενίνης στη διπολική διαταραχή*

Γερ. Κωνσταντίνου,[1] Χ.Χ. Παπαγεωργίου,[2] Η. Αγγελόπουλος[2]

[1]Ψυχιατρική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας,
[2]Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2018, 29:338–348

Η διπολική διαταραχή (ΔΔ) είναι μια χρόνια ψυχιατρική νόσος η οποία, μεταξύ άλλων, χαρακτηρίζεται από εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, διαταραχές των νοητικών λειτουργιών και διαταραχές του ύπνου. Η νευροβιολογική βάση των διεργασιών αυτών παραμένει ασαφής. Τα τελευταία χρόνια μελέτες επικεντρώνονται στον ρόλο ανοσο-φλεγμονωδών μηχανισμών που επάγονται από την οδό μεταβολισμού της τρυπτοφάνης (TRP) και το μονοπάτι της κυνουρενίνης (ΚΥΝ). Αναδυόμενα στοιχεία συσχετίζουν τους μεταβολίτες της TRP και της ΚΥΝ με την αιτιοπαθογένεια και την εξελικτική πορεία της ΔΔ. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αναζήτηση ερευνητικών δεδομένων που αφορούν στην εμπλοκή του μονοπατιού της ΚΥΝ στην αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα και την πορεία της ΔΔ. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας με τη χρήση των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Οι γλώσσες αναζήτησης ήταν η αγγλική και η ελληνική και λήμματα που αναζητήθηκαν ήταν: "bipolar disorder", "depression", "mania", "tryptophan", "kynurenine pathway, "cognitive dysfunction", "sleep disorder", "neuroimmunology", "neuroinflammation". Το μονοπάτι καταβολισμού της ΚΥΝ συμμετέχει ενεργά στην παθοφυσιολογία της ΔΔ. Η αύξηση νευροτοξικών σε βάρος νευροπροστατευτικών παραγώγων του μονοπατιού σχετίζεται με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που συνοδεύουν την κλινική εικόνα της νόσου. Επιπρόσθετα, ορισμένοι από τους μεταβολίτες του ενοχοποιούνται και για τις διαταραχές ύπνου στη ΔΔ. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται απαραίτητες για τη διερεύνηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών. Το μονοπάτι της ΚΥΝ αποτελεί ένα άκρως ενδιαφέρον πεδίο συνάντησης και αλληλεπίδρασης του ανοσο-φλεγμονώδους συστήματος με το ΚΝΣ που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ΔΔ ποικιλοτρόπως. Μελλοντικές έρευνες μπορούν να επικεντρωθούν στην αποσαφή-

*Βραβείο εις μνήμην Μαρίας Ζαούση, 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Κως 17–20 Μαΐου 2018

νιση του ρόλου καθενός από τους μεταβολίτες του μονοπατιού, αναδεικνύοντας ενδεχομένως νέους θεραπευτικούς στόχους. Επιπρόσθετα, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσέγγισης των μεταβολιτών του μονοπατιού της ΚΥΝ ως βιοδεικτών για έγκαιρη ανίχνευση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών με ΔΔ.

Λέξεις ευρετηρίου: Διπολική διαταραχή, τρυπτοφάνη, κυνουρενίνη, νοητικές λειτουργίες, διαταραχές ύπνου, σεροτονίνη.

Εισαγωγή

Η διπολική διαταραχή (ΔΔ) είναι μια χρόνια ψυχιατρική νόσος η οποία, μεταξύ άλλων, χαρακτηρίζεται από εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, διαταραχές των νοητικών λειτουργιών και διαταραχές του ύπνου.[1] Η νευροβιολογική βάση των διεργασιών αυτών παραμένει ασαφής. Τα τελευταία χρόνια οι μελέτες για την αιτιοπαθογένειά της επικεντρώνονται στον ρόλο που πιθανόν διαδραματίζουν ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί.[2]

Οι ανοσο-φλεγμονώδεις μεταβολές στη ΔΔ σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού stress που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς. Ορισμένες από τις μεταβολές που οδηγούνται από το οξειδωτικό stress και την ενεργοποίηση ανοσο-φλεγμονωδών μηχανισμών, διαμεσολαβούνται από την οδό μεταβολισμού της τρυπτοφάνης (TRP) προς το μονοπάτι της κυνουρενίνης (ΚΥΝ).[2] Αναδυόμενα στοιχεία συσχετίζουν τους μεταβολίτες και τα προϊόντα της οδού καταβολισμού της TRP (TRYCATs) και της ΚΥΝ, με την αιτιοπαθογένεια και την εξελικτική πορεία της ΔΔ.[1]

Τα προϊόντα καταβολισμού της ΚΥΝ (μονοπάτι της ΚΥΝ) αναφέρεται πως έχουν είτε νευροπροστατευτική είτε νευροτοξική δράση.[3] Η συσσώρευση τοξικών μεταβολικών προϊόντων αυτής της οδού, μπορεί να οδηγήσει σε νευρο-ψυχιατρικά συμπτώματα όπως αποπροσανατολισμός, διαταραχές της συμπεριφοράς και διάθεσης, διαταραχές μνήμης, σπασμούς και κώμα,[4–7] καθώς και σε αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώδεις νόσους, υπέρταση και διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων.[8–11] Μη ισορροπημένος καταβολισμός που οδηγεί στη διαταραχή της φυσιολογικής αναλογίας μεταξύ προϊόντων με νευροτοξική και προϊόντων με νευροπροστατευτική δράση, έχει καταδειχθεί σε αρκετές ψυχιατρικές διαταραχές με προεξάρχουσες τη σχιζοφρένεια, τη ΔΔ και τη μονοπολική κατάθλιψη.[12]

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αναζήτηση ερευνητικών δεδομένων που αφορούν στην εμπλοκή του μονοπατιού της ΚΥΝ στην αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα και την πορεία της ΔΔ καθώς και η ανάδειξη νέων θεραπευτικών στόχων για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας με τη χρήση των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Οι γλώσσες αναζήτησης ήταν η αγγλική και η ελληνική και λήμματα που αναζητήθηκαν ήταν: “bipolar disorder”, “depression”, “mania”, “tryptophan”, “kynurenine pathway”, “TRYCAT”, “cognitive dysfunction”, “sleep disorder”, “neuroimmunology”, “neuroinflammation”.

Το μονοπάτι της κυνουρενίνης

Η TRP είναι αμινοξύ-πρόδρομος ουσία της σεροτονίνης (SER) που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στις νοητικές λειτουργίες. Η σύνθεση και η απελευθέρωση SER στον εγκέφαλο εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα και τον μεταβολισμό της TRP.[13] Κύρια οδός μεταβολισμού της TRP είναι το μονοπάτι της ΚΥΝ. Σε φυσιολογικές συνθήκες το μεταβολικό αυτό μονοπάτι εξυπηρετεί την παραγωγή 5΄τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και τη σύνθεση επαρκούς ποσότητας του συνενζύμου νικοτιναμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (NAD), που απαιτείται για τη σωστή λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ).

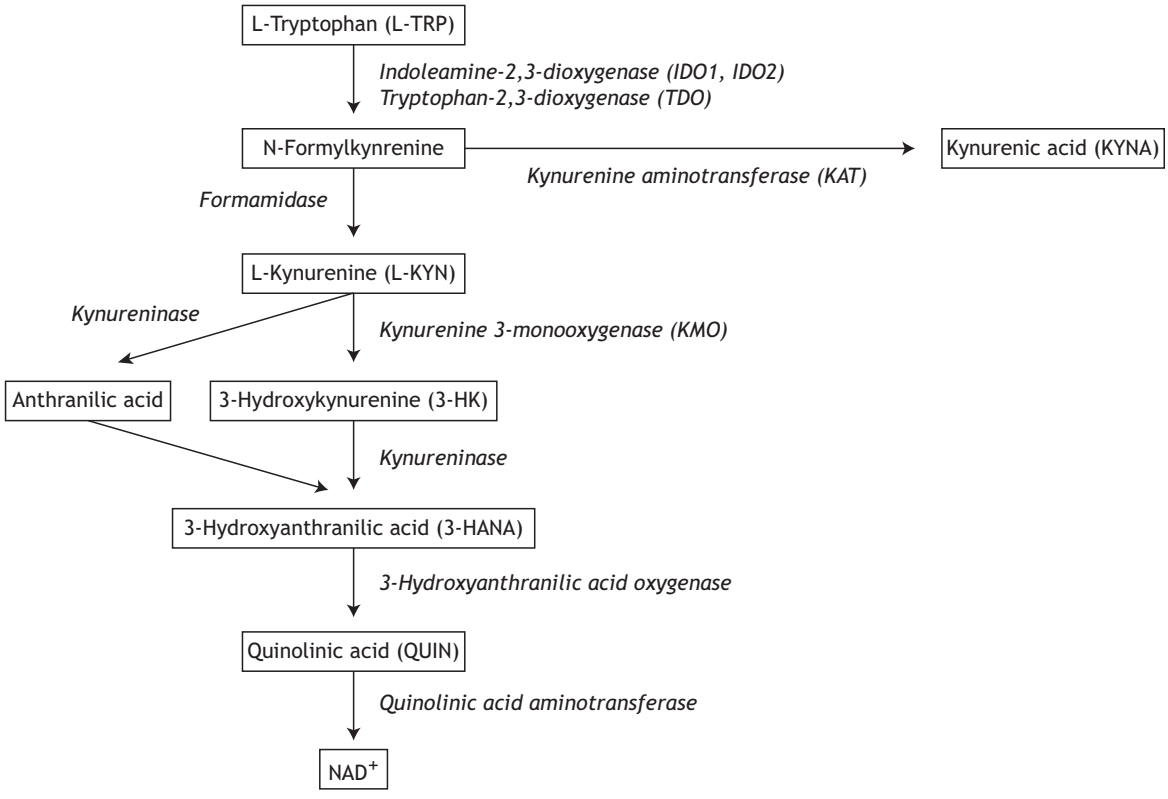
Το πρώτο βήμα καταβολισμού της TRP είναι η μετατροπή της σε ΚΥΝ με τη δράση δύο ενζύμων: της

2,3-διοξυγενάσης της τρυπτοφάνης (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) και της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO). Στη συνέχεια, η ΚΥΝ καταβολίζεται σε 3-ΟΗ κυνουρενίνη (3-ΟΗΚ) από την 3-μονοοξυγενάση της κυνουρενίνης (ΚΜΟ) και κατόπιν σε 3-υδροξυανθρανιλικό οξύ (ΗΑΑ), με τη δράση κυνουρενινασών. Ο περαιτέρω καταβολισμός οδηγεί είτε σε τελική οξείδωση από την οποία παράγεται 5΄τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) είτε σε σύνθεση κινολινικού οξέος (QUINA), που τελικά καταλήγει στο συνένζυμο νικοτιναμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (NAD). Από το μονοπάτι της πλήρους οξείδωσης παράγεται και μικρή ποσότητα πικολινικού οξέος (PIC). Η ΚΥΝ μπορεί επίσης να καταβολιστεί από τις κυνουρενικές αμινοτρανσφεράσες (KATs) σε κυνουρενικό οξύ (ΚΥΝΑ) (εικόνα 1).

Στον εγκέφαλο, ο καταβολισμός της ΚΥΝ πραγματοποιείται κυρίως στα αστροκύτταρα και στα μικρογλοιακά κύτταρα.[14] Στα αστροκύτταρα ο παραγόμενος μεταβολίτης της ΚΥΝ, το ΚΥΝΑ, έχει δράση ανταγωνιστή των υποδοχέων του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (NMDA-R) και αναστέλλει την απελευθέρωση τόσο του γλουταμινικού οξέος όσο και της ντοπαμίνης δρώντας νευροπροστατευτικά.[15,16] Στα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου, από τον μεταβολισμό της ΚΥΝ παράγεται το QUINA το οποίο δρα ως αγωνιστής των NMDA-R, αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και επάγει το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις.[17,18] Η υπερδιέγερση των NMDA-R που προκαλεί το QUINA, και η συνεπακόλουθη ατροφία του ιπποκάμπου συμβάλλουν στην απορρύθμιση του άξονα "Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια" (ΥΥΕ)[19] επάγοντας την ενεργοποίηση ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών.

Το μονοπάτι της κυνουρενίνης και ανοσο-φλεγμονώδεις μηχανισμοί στο ΚΝΣ

Σε περιπτώσεις φλεγμονής οι συντιθέμενοι διαμεσολαβητές στο ΚΝΣ, όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNFα) και η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), ενεργοποιούν τα ένζυμα του μονοπατιού της ΚΥΝ και επάγουν τη



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση του μονοπατιού της κυνουρενίνης (ΚΥΝ).

σύνθεση νευροτοξικών σε βάρος νευροπροστατευτικών μεταβολιτών, ενώ παράλληλα ελαττώνεται η διαθέσιμη TRP προς σχηματισμό SER. Η επικράτηση των νευροτοξικών μεταβολιτών οδηγεί στην απόπτωση των αστροκυττάρων και αποδυναμώνει το γλοιο-νευρωνικό δίκτυο με αποτέλεσμα την ευαλωτότητά του σε συνθήκες stress και συνεπακόλουθη εμφάνιση ψυχιατρικής συμπτωματολογίας.[20]

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IFN-γ, TNF-α, IFN-α, PGE2, IL-1, IL-6) και οι ελεύθερες ρίζες επάγουν την IDO και τη δράση της μέσω διέγερσης φλεγμονωδών μονοπατιών, ενώ οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες δρουν ως αναστολείς του ενζύμου.[21–24] Η αυξημένη ενεργότητα της IDO σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6).[22] Μετά από συγχορήγηση σε πειραματόζωα IL-6 με άλλες κυτοκίνες (IL-1β ή TNF-α) παρατηρείται συνεργική δράση και επαγωγή της IDO κατά 3–6 φορές,[22] γεγονός που οδηγεί σε δραστική μείωση της κυκλοφορούσας στο πλάσμα TRP. Σε καταστάσεις stress, όπου επάγεται η έκκριση κορτιζόλης, επάγεται και η δράση της TDO από τα γλυκοκορτικοειδή. Στην περίπτωση αυτή το μονοπάτι κατευθύνεται κυρίως προς τη σύνθεση KYN, με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση SER.[25] Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενισχύουν επίσης και τη δράση της KMO. Με τον τρόπο αυτόν επάγεται η σύνθεση 3-OHK, μειώνεται η παραγωγή KYNA και διαταράσσεται η ισορροπία του μονοπατιού. Στις περιπτώσεις φλεγμονής τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα είναι σημαντικοί παραγωγοί QUINA.[25] Τέλος, με τη δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση της IDO, η SER δεν καταβολίζεται μόνο σε 5-υδροξυϊνδολακετικό οξύ (5HIAA) αλλά επιπλέον και σε φορμυλ-5-υδροξυκυνουραμίνη (f5OHKYM), με επακόλουθο την έλλειψη διαθέσιμης σεροτονίνης απαραίτητης για τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση.

Το μονοπάτι της KYN συμμετέχει και στον μεταβολισμό της γλυκόζης.[12] Ενώ το ATP και το HAA που σχηματίζονται ενεργοποιούν τη γλυκόλυση,[26] το QUINA αναστέλλει τη γλυκονεογένεση.[27] Στο ΚΝΣ, η αποθήκευση γλυκογόνου και η διαθεσιμότητα της γλυκόζης είναι ιδιαιτέρως σημαντικά για τη νευροπροστασία στις περιπτώσεις φλεγμονής και ενεργοποίησης της μικρογλοίας.[28]

Το μονοπάτι της κυνουρενίνης στη διπολική διαταραχή

Τα επεισόδια κατάθλιψης και μανίας στην πορεία της ΔΔ συνοδεύονται από ενεργοποίηση ανοσοφλεγμονωδών μηχανισμών και μεταβολές των καταβολιτών της TRP (TRYCATs) και του μονοπατιού της KYN.[29–31] Η δράση της IDO και της TDO στο ήπαρ, τα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία εμπλέκεται άμεσα με τους μηχανισμούς του stress, τις κυτοκίνες και τη νευρωνική πλαστικότητα.[1,32–34]

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο μεταβολισμός της TRP μέσω των IDO και TDO λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Στις περιπτώσεις συστηματικής ή κεντρικής φλεγμονής, η δραστηριότητα της IDO αυξάνεται στους εξω-ηπατικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ.[35] Στους ασθενείς με ΔΔ ανιχνεύονται αυξημένες συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6, ιντερλευκίνη-1 (IL-1), TNF-α και IFN-γ.[12] Η δράση της IDO ενισχύεται από την IFN-γ και τον TNF-α[20] και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή KMO και κατόπιν σε 3-HK και QUINA, παρά στον σχηματισμό KYNA.[36] Το QUINA είναι ένας αγωνιστής NMDA-R, ενώ το KYNA είναι ένας ανταγωνιστής NMDA-R και επομένως προστατεύει έναντι της τοξικότητας του QUINA. Συνεπώς, οι Th1 κυτοκίνες ενεργοποιώντας τις IDO και TDO μετατοπίζουν τον καταβολισμό της KYN προς QUINA αντί για KYNA προάγοντας με τον τρόπο αυτόν την ευαισθησία της μικρογλοίας στο stress και την επανεμφάνιση νέων επεισοδίων ΔΔ.[20,37]

Η αλληλεπίδραση των συστημάτων SER-κυτοκινών με τη διαμεσολάβηση της IDO και την εμπλοκή των NMDA-R έχει προταθεί πως εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης ανθεκτικής στη θεραπεία.[20] Η αναλογία μεταξύ KYNA και KYN φάνηκε να είναι χαμηλότερη στους εν λόγω ασθενείς.[38] Η εξασθενημένη αυτή νευροπροστασία πιθανόν εμπλέκεται και στην παθοφυσιολογία της ΔΔ.[39]

Σε ασθενείς υποβληθέντες σε θεραπεία με IFN-α η βαρύτητα της επαγόμενης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας συσχετίστηκε με τον αυξημένο λόγο KYN/TRP, που αντανακλά την αυξημένη δραστηριότητα της IDO.[40,41] Κλινική μελέτη σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη χωρίς φαρμακευτική θεραπεία, ανέδειξε πως η αναλογία KYN/TRP, ως δείκτης ενεργότητας της IDO, ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση

με την αντίστοιχη υγιών εθελοντών[38] σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.[19,42–45] Επιπλέον, αυξημένες συγκεντρώσεις του νευροτοξικού QUINA συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή,[42–48] ενώ τέλος, η χορήγηση KYN σε πειραματόζωα φαίνεται πως επάγει την καταθλιπτική διάθεση.[49]

Η συμμετοχή και ο ρόλος της TDO είναι εξίσου σημαντική. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε θανόντες ασθενείς με σχιζοφρένεια και ΔΔ παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα TDO καθώς και αύξηση των μεταβολιτών της KYN στο ΚΝΣ.[50] Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με εκείνα άλλης μελέτης που αφορούν στη συγκέντρωση TDO και KYN στον πρόσθιο φλοιό ασθενών με ΔΔ.[30] Τέλος, η χορήγηση αλλοπουρινόλης, ενός αναστολέα της δραστηριότητας της TDO, σε διπολικούς ασθενείς φάνηκε να επιδρά θετικά βελτιώνοντας την κλινική εικόνα ασθενών με μανιακό επεισόδιο.[51]

Οι μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες επικεντρώνονται τόσο στις διαφοροποιήσεις της αναλογίας των συγκεντρώσεων των διαφορετικών μεταβολιτών της KYN, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, όσο και στις παρατηρούμενες αυξομειώσεις της απόλυτης τιμής της συγκέντρωσής τους σε ασθενείς που νοσούν από ΔΔ.[1,39,52] Τα αποτελέσματα των μελετών ποικίλλουν ανάλογα με το τρέχον επεισόδιο ΔΔ του υπό μελέτη πληθυσμού.

Πρόσφατη μελέτη[1,2] με διπολικούς ασθενείς σε φάση νορμοθυμίας ανέδειξε χαμηλότερα επίπεδα KYNA καθώς και αυξημένη αναλογία 3-OHK/KYNA, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, στην ομάδα των ασθενών βρέθηκε υψηλότερη αναλογία 3-OHK/KYN. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη που συμμετείχαν διπολικοί άρρενες ασθενείς με τρέχον επεισόδιο μανιακό με/ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία, ανευρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα KYNA συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.[53–55]

Οι Reininghaus et al[52] αναφέρουν αυξημένα επίπεδα KYN καθώς και αυξημένη αναλογία KYN/TRP σε ασθενείς με ΔΔ σε φάση νορμοθυμίας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης τους, ο καταβολισμός της τρυπτοφάνης και η IDO αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ του ανοσολογικού δικτύου και της νευρο-ενδοκρινικής λειτουργίας, με επιπτώσεις στην κλινική εικόνα της ΔΔ.

Τα αποτελέσματα άλλης έρευνας[56] υποδεικνύουν αυξημένη δραστικότητα της IDO στη νορμοθυμική φάση της ΔΔ, η οποία σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα νεοπτερίνης, ενός έμμεσου μεσολαβητή των ανοσο-φλεγμονωδών μηχανισμών, μπορεί να οδηγούν στην εμφάνιση αθηροσκληρωτικών αγγειακών βλαβών και άλλων ανεπιθύμητων διαταραχών στους ασθενείς με ΔΔ. Σε αυτό πιθανόν αποδίδεται ο υψηλός επιπολασμός ιατρικής συννοσηρότητας και αυξημένης θνησιμότητας στη ΔΔ. Στην ίδια μελέτη οι συγγραφείς αναρωτιούνται εάν και πώς οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν την αναλογία KYN/TRP και προτείνουν πως η μελλοντική έρευνα πρέπει να στοχεύσει στην ανίχνευση των επιπέδων KYN/TRP και νεοπτερίνης, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και σε άτομα υψηλού κινδύνου που δεν έχουν ακόμη διαγνωστεί με ΔΔ. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει την περαιτέρω διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της ΔΔ σε όλες τις φάσεις και τα στάδιά της καθώς και την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών για πρόληψη και θεραπεία.

Οι Johansson et al[57] ερευνώντας τον ρόλο των TRYCATs σε ασθενείς με ΔΔ και σχιζοφρένεια βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις 3-OHK και KYNA καθώς και αυξημένη αναλογία 3-OHK/KYNA σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες μετά από έκθεση σε κυτοκίνες και πρότειναν πως αυτή η ανισορροπία υπέρ των νευροτοξικών TRYCATs εμπλέκεται στην ανάπτυξη δομικών ανωμαλιών και στις δύο ασθένειες.

Τα μεταβολικά μονοπάτια της TRP και της KYN φαίνεται πως συμμετέχουν ενεργά στην παθοφυσιολογία της ΔΔ τόσο στα μανιακά και τα καταθλιπτικά επεισόδια όσο και κατά τη διάρκεια της νορμοθυμικής περιόδου (του χρονικού διαστήματος «μεταξύ των επεισοδίων»), ως ένα συνεχές.[58,59] Η αύξηση των νευροτοξικών καταβολιτών σε βάρος των νευροπροστατευτικών έχει προταθεί πως σχετίζεται με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που συνοδεύουν την κλινική εικόνα της ΔΔ.[60,61]

Κυνουρενίνη και νοητικές λειτουργίες στη διπολική διαταραχή

Η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών είναι δεδομένη σε ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων με ΔΔ και είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της νοσηρότητας και της ψυχοκοινωνικής επίπτωσης της νό-

σου.[60,62] Η φλεγμονή που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ΔΔ και η σχετιζόμενη αυξημένη δραστικότητα της IDO μετατοπίζουν τον μεταβολισμό της ΚΥΝ προς τον σχηματισμό νευροτοξικών μεταβολιτών,[20,52] οι οποίοι φαίνεται πως ευθύνονται για τα παρατηρούμενα νοητικά ελλείμματα.[40,63] Στους ανθρώπους, αυξημένη συγκέντρωση ΚΥΝΑ έχει ενοχοποιηθεί για εξασθενημένη «νοητική ευελιξία».[64]

Η μικρογλοία προάγει την παραγωγή QUINA και 3-OHK κατά τη διάρκεια ανοσο-φλεγμονωδών καταστάσεων. Αμφότεροι οι μεσολαβητές μπορούν να προκαλέσουν νευρικό θάνατο, ειδικά στον ιππόκαμπο και τον φλοιό.[65] Δεδομένου του ζωτικού ρόλου του ιπποκάμπου στις μνημονικές διαδικασίες[66,67] τα νευροτοξικά TRYCATs σχετίζονται με νευρωνική βλάβη και μειωμένη νευρογένεση ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο *in vitro*.[68] Η παρατήρηση αυτή εξηγεί γιατί τα νευροτοξικά TRYCATs επηρεάζουν τη μνήμη και όχι την εκτελεστική λειτουργία ή την προσοχή.[69]

Σε μελέτη,[69] άρρενες ενήλικοι με ΔΔ παρουσίασαν υψηλότερη αναλογία 3- ΗΚ/ΚΥΝΑ κατά τη διάρκεια της νορμοθυμικής φάσης και ο προηγούμενος βιοδείκτης συσχετίστηκε σημαντικά με πτωχότερες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιδόσεις της λεκτικής μνήμης. Σε γυναίκες ασθενείς η καλύτερη απόδοση σε βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη συσχετίστηκε με χαμηλή αναλογία ΚΥΝ/ΚΥΝΑ.[69]

Οι Savitz et al[70] συσχέτισαν τον υψηλό λόγο ΚΥΝΑ/3-OHK με αυξημένο όγκο του ιπποκάμπου σε ομάδα ασθενών με ΔΔ σε συμφωνία με την έρευνα των Zunszain et al,[23] που προτείνουν πως μια ανισορροπία στον μεταβολισμό της ΚΥΝ προς τα νευροτοξικά TRYCATs 3-ΗΚ και QUINA επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία του ιπποκάμπου. Στην τελευταία μελέτη αναφέρεται επίσης πως η προκαλούμενη από την IL-1β νευρογένεση μπορεί να αντιστραφεί από έναν αναστολέα της ΚΜΟ, ο οποίος υποδηλώνει την εμπλοκή της οδού της ΚΥΝ στην, επαγόμενη από την IL-1β, νευρογένεση του ιπποκάμπου.[23]

Οι NMDAR καθώς και ο χολινεργικός α7 νικοτινικός υποδοχέας έχουν δεδομένο ρόλο στις νοητικές λειτουργίες[71,72] όπως δεδομένη είναι και η δράση του ΚΥΝΑ στους υποδοχείς αυτούς. Σε μελέτες με πειραματόζωα,[63,73] η επαγόμενη από την αυξημένη συγκέντρωση ΚΥΝΑ νοητική εξασθένηση αναστράφηκε με τη χορήγηση αναστολέων μεταφοράς D-σερίνης/γλυκίνης και γαλανταμίνης στοχεύοντας στις αντίστοιχες θέσεις του NMDAR ή του χολινεργικού α7 νικοτινικού υποδοχέα.[63,74]

Από μεταθανάτια και *in vitro* δεδομένα φαίνεται πως η, επαγόμενη από την κασπάση 8, ενεργοποίηση της IL-1β, αυξάνει την παραγωγή του ΚΥΝΑ από τα αστροκύτταρα μέσω της επαγωγής της TDO, προκαλώντας ψυχωσικά συμπτώματα και νοητικές δυσλειτουργίες στη ΔΔ.[63] Απομένει να διερευνηθεί κατά πόσο αυτό αφορά μόνο στη ΔΔ ή και σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Δεδομένου ότι η νοητική δυσλειτουργία στη ΔΔ έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ψυχοκοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα των ασθενών, μένει να δειχθούν: (α) οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στους οποίους εμπλέκεται ενεργά το μονοπάτι της ΚΥΝ και (β) η αποτελεσματικότητα μιας ενδεχόμενης θεραπευτικής παρέμβασης στους μηχανισμούς αυτούς προς βελτίωση των ελλειμμάτων.

Κυνουρενίνη και διαταραχές ύπνου στη διπολική διαταραχή

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει ανεξάρτητα τον ύπνο,[75–77] τη φλεγμονή[78,79] και το μονοπάτι της ΚΥΝ στη ΔΔ.[30,31] Ενώ υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις πως η φλεγμονή συμμετέχει ενεργά στις διαταραχές της διάθεσης, το stress και τις διαταραχές του ύπνου,[80,81] εντούτοις υπάρχει κενό στη διερεύνηση των μηχανισμών που συσχετίζουν το μονοπάτι της ΚΥΝ και τις διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με ΔΔ.[82,83]

Η βιοσύνθεση μελατονίνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του κιρκάδιου κύκλου στους ανθρώπους και η μείωση της συγκέντρωσής της προκαλεί διαταραχές στον ύπνο, κοινό σύμπτωμα σε ασθενείς με νευροψυχιατρικές διαταραχές. Ο σχηματισμός μελατονίνης εξαρτάται από τον μεταβολισμό της SER σε NAS. Η αύξηση του μεταβολισμού της ΚΥΝ μειώνει άμεσα τη σύνθεση της SER και της μελατονίνης. Επιπλέον, η έκκριση μελατονίνης παρακάμπτεται σε καταστάσεις όπου παρατηρείται αύξηση της δραστικότητας της IDO.[84] Συνεπώς το μονοπάτι της ΚΥΝ και οι ανοσο-φλεγμονώδεις διαδικασίες που εμπλέκονται στη ΔΔ σχετίζονται άμεσα με τις διαταραχές ύπνου που παρατηρούνται στους ασθενείς.[29,78,85,86]

Σε μελέτη που εξετάστηκε η αναλογία KYN/TRP, ανευρέθηκε συσχέτιση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων διαταραχής της διάθεσης με τον συνολικό χρόνο ύπνου.[87] Ωστόσο δεν είναι σαφής η αιτιολογική σχέση της KYN και του συνολικού χρόνου ύπνου με τη σοβαρότητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ή των μανιακών συμπτωμάτων και συνεπώς είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα.

Συμπεράσματα

Ο μεταβολισμός της TRP και το μονοπάτι της KYN αποτελούν ένα άκρως ενδιαφέρον πεδίο συνάντησης και αλληλεπίδρασης του ανοσο-φλεγμονώδους συστήματος με το ΚΝΣ με ολοένα και περισσότερους διαφαινόμενους θεραπευτικούς στόχους.[49,85,88–90]

Ο μεταβολισμός της TRP και το μονοπάτι της KYN εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής ποικιλοτρόπως. Μελλοντικές έρευνες μπορούν να επικεντρωθούν στην αποσαφήνιση του ρόλου καθενός από τους μεταβολίτες των οδών αυτών, αποτελώντας ενδεχομένως νέους θεραπευτικούς στόχους. Ήδη ορισμένοι αναστολείς ενζύμων του μονοπατιού της KYN έχουν προταθεί ως θεραπευτικό μέσο.[64] Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε, είναι εξαιρετικά λεπτή η ισορροπία μεταξύ νευροπροστατευτικών και νευροτοξικών παραγώγων. Συνεπώς η όποια παρέμβαση θα πρέπει να αξιολογηθεί λαμβάνοντας υπόψη την αναλογία αυτή τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την πορεία της νόσου.

Επιπρόσθετα, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσέγγισης των μεταβολιτών του μονοπατιού της KYN ως βιοδεικτών για έγκαιρη ανίχνευση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών με ΔΔ. Το εύρος των φυσιολογικών τιμών αυτών των μεταβολιτών σε διαφορετικούς πληθυσμούς δεν είναι ακόμη γνωστό ενώ επιπλέον πρέπει να διερευνηθεί η σαφής συσχέτιση μεταξύ κεντρικών και περιφερικών τιμών. Για να διευκρινιστεί περαιτέρω η διαδικασία αυτή απαιτείται μια διαχρονική προσέγγιση αξιολόγησης των ασθενών με ΔΔ.

Τέλος, άλλη προοπτική θα μπορούσε να είναι η θεραπευτική παρέμβαση σε αυτό το μονοπάτι στοχεύοντας κατά της ίδιας της φλεγμονής. Ωστόσο, αυτός ο τύπος θεραπείας θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία εξέλιξης της νόσου. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, τα παράγωγα του μονοπατιού της KYN θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικούς βιοδείκτες ανοσο-μεταβολικών και νευροχημικών ανισορροπιών.

Kynurenine pathway in bipolar disorder

Ger. Konstantinou,[1] C.C. Papageorgiou,[2] E. Angelopoulos[2]

[1]Department of Psychiatry, 251 Hellenic Airforce V.A. General Hospital,
[2]1st Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2018, 29:338–348

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric illness which, among other things, is characterized by cerebral dysfunctions, cognitive disorders and sleep disturbances. The neurobiological basis of these processes remains unclear. In recent years, studies have focused on the role of immune-inflammatory mechanisms induced by the tryptophan metabolism pathway (TRP) and the kynurenine pathway (KYN). Emerging data correlates TRP and KYN metabolites with BD's pathophysiology and course. The purpose of this review is to search the available data on the involvement of KYN's pathway in the pathophysiology, the clinical presentation and the course of BD. A systematic literature review was conducted using

web-based search engines provided by PubMed (for Medline database) and Google Scholar. The search languages were English and Greek and the entries Key phrases used for the research were: bipolar disorder, depression, mania, tryptophan, kynurenine pathway, cognitive dysfunction, sleep disorder, neuroimmunology, neuroinflammation manuscripts written or published in English and Greek language. The KYN pathway is actively involved in the pathophysiology of BD. The increase in neurotoxic weight of the neuroprotective derivatives of the pathway is associated with cognitive impairment that accompany the clinical presentation of the disease. In addition, some of these metabolites are also suspected of sleep disorders in BD. Further studies are needed to investigate the mechanisms involved. The KYN pathway is a highly interesting field of encounter and interaction of the immune inflammatory system with the CNS, both involved in the pathophysiology of BD in a variety of ways. Future research can focus on clarifying the role of the metabolites of this pathway, potentially highlighting new therapeutic goals. Additionally, consideration could be given to approaching the metabolites of the KYN pathway as biomarkers for early detection, staging and monitoring of BD patients.

Key words: Bipolar disorder, tryptophan, kynurenine, cognitive impairment, sleep disorders, serotonin.

Βιβλιογραφία

1. Birner A, Platzer M, Bengesser SA, Dalkner N, Fellendorf FT, Queissner R et al. Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder. *PLoS ONE* 2017, 12: e0172699, doi: 10.1371/journal.pone.0172699
2. Anderson G, Jacob A, Bellivier F, Geoffroy PA. Bipolar Disorder: The Role of the Kynurenine and Melatonergic Pathways. *Curr Pharm Des* 2016, 22:987-1-1012. doi: 10.2174/1381612822666151214105314
3. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev* 1993, 45:309–379
4. Gin H. Neurobehavioral dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1975, 2:217–221
5. Hegedus Z, Frank H, Steinman T, Nayak U. Dialysis of plasma soluble lipofucsins in patients with end-stage renal failure. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1999, 99:355–363, doi: 10.3109/13813459109146950
6. Moe S, Sprague S. Uremic encephalophaty. *Clin Nephrol* 1994, 42:251–256
7. Topczewska-Bruns J, Tankiewicz A, Pawlak D, Buczko W. Behavioral changes in the course of chronic renal insufficiency in rats. *Pol J Pharamcol* 2001, 53:263–269
8. Holmes EW, Kahn SE. Tryptophan distribution and metabolism in experimental chronic renal insufficiency. *Exp Mol Pathol* 1987, 46:89–101, doi: 10.1016/0014-4800(87)90033-5
9. Holmes EW, Russell PM, Kinzler GJ, Reckard CR, Flanigan RC, Thompson KD et al. Oxidative tryptophan metabolism in renal allograft recipients: Increased kynurenine synthesis is associated with inflammation and OKT3 therapy. *Cytokine* 1992, 4:205–213, doi: 10.1016/1043-4666(92)90057-x
10. Saito K, Heyes MP. Kynurenine pathway enzymes in brain-properties of enzymes and regulation of quinolinic acid synthesis. *Adv Exp Med Biol* 1996, 398:485–492, doi: 10.1007/978-1-4613-0381-7_75
11. Kawashima Y, Sanaka T, Sugino N, Takahashi M, Mizoguchi H. Suppressive effect of quinolinic acid and hippuric acid on bone marrow erythroid growth and lymphocyte blast formation in uremia. *Adv Exp Med Biol* 1987, 223:69–72, doi: 10.1007/978-1-4684-5445-1_9
12. Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS Journal* 2012, 279:1375–1385. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x
13. Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2009, 10:258–268, doi: 10.1080/15622970701513764
14. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 2012, 13:465–477, doi: 10.1038/nrn3257
15. Borland LM, Michael AC. Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate. *J Neurochem* 2004, 91:220–229, doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02708.x
16. Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2014, 27:75–81, doi: 10.1016/j.conb.2014.03.005
17. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Experiment Therapeut* 2002, 303:1–10, doi: 10.1124/jpet.102.034439
18. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science* 2013, 339:156–161, doi: 10.1126/science.1227901
19. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-a-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004, 29:11–17
20. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 2003, 61:519–525, doi: 10.1016/s0306-9877(03)00207-x
21. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002, 25:154–159, doi: 10.1016/s0166-2236(00)02088-9

22. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, Takemura M, Sudo K, Ishiguro H et al. The signal transducer and activator of transcription 1 alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogenactivated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem* 2006, 139:655–662, doi: 10.1093/jb/mvj072

23. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM et al. Interleukin-1 beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2012, 37:939–949, doi: 10.1038/npp.2011.277

24. MacKenzie CR, Worku D, Däubener W. Regulation of IDO-mediated bacteriostasis in macrophages: role of antibiotics and anti-inflammatory agents. *Advanc Experiment Med Biol* 2003, 527:67–76, doi: 10.1007/978-1-4615-0135-0_7

25. Myint AM, Schwarz MJ, Müller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J Neural Transm* 2012, 119: 245–251, doi: 10.1007/s00702-011-0741-3

26. Quagliariello E, Papa S, Saccone C, Alifano A. Effect of 3-hydroxyanthranilic acid on the mitochondrial respiratory system. *Biochem J* 1964, 91:137–146, doi: 10.1042/bj0910137

27. Lardy HA. The role of tryptophan metabolites in regulating gluconeogenesis. *Am J Clin Nutr* 1971, 2:764–765, doi: 10.1093/ajcn/24.7.764

28. Yuskaitis CJ, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal* 2009, 21:264–273, doi: 10.1016/j.cellsig.2008.10.014

29. Anderson G, Maes M. Bipolar disorder: Role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep* 2015, 17:8-014-0541-1, doi: 10.1007/s11920-014-0541-1

30. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res* 2006, 1073:25–37, doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.056

31. Clark S, Pocivavsek A, Nicholson J, Notarangelo F, Langenberg P, MacMahon R et al. Reduced kynurenine pathway metabolism and cytokine expression in the prefrontal cortex of depressed individuals. *J Psychiatry Neurosci* 2016, 41:368–394, doi: 10.1503/jpn.150226

32. Anderson G, Maes M. Metabolic syndrome, alzheimer disease, schizophrenia, and depression: Role for leptin, melatonin, kynurenine pathways, and neuropeptides. In: Faroqui TFA (ed) *Metabolic Syndome and neurolgical disorders*. Wiley, 2013: 235–248, doi:10.1002/9781118395318.ch13

33. Watkins CC, Sawa A, Pomper MG. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: Insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. *Translation Psychiatr* 2014, 4:e350, doi: 10.1038/tp.2013.119

34. Ascoli BM, Géa LP, Colombo R, Barbé-Tuana FM, Kapczinski F, Rosa AR. The role of macrophage polarization on bipolar disorder: Identifying new therapeutic targets. *Austr N Zeal J Psychiatr* 2016, 50:618–630, doi: 10.1177/0004867416642846

35. Heyes MP, Saito K, Major EO, Milstien S, Markey SP, Vickers JH. A mechanism of quinolinic acid formation by brain in inflammatory neurological disease. Attenuation of synthesis from L-tryptophan by 6-chlorotryptophan and 4-chloro-3- hydroxyanthranilate. *Brain*: A Journal of Neurology 1993, 116:1425–1450, doi: 10.1093/brain/116.6.1425

36. Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bpndarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Experiment Med* 1999,189:1363–1372, doi: 10.1084/jem.189.9.1363

37. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9:46–56, doi: 10.1038/nrn2297

38. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 2007, 98:143–151, doi: 10.1016/j.jad.2006.07.013

39. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Park SH, Scharpé S, Steinbusch HW et al. Tryptophan breakdown pathway in bipolar mania. *J Affect Disord* 2007, 102:65–72, doi: 10.1016/j.jad.2006.12.008

40. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Molecul Psychiatr* 2010, 15:393–403, doi: 10.1038/mp.2009.116

41. Wichers MC, Koek GH, Robaeys G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecul Psychiatr* 2005, 10:538–544, doi: 10.1038/sj.mp.4001600

42. Gabbay V, Klein RG, Katz Y, Mendoza S, Guttman LE, Alonso CM et al. The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features. *J Child Psychol Psychiatr Allied Disciplin* 2010, 51:935–943, doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02245.x

43. Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Investigat* 2012, 122:2940–2954, doi: 10.1172/jci61884

44. Maes M, Rief W. Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatr Research* 2012, 196:243–249, doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.029

45. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpe S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002, 71:1837–1848, doi: 10.1016/s0024-3205(02)01853-2

46. Chiarugi A, Calvani M, Meli E, Traggiai E, Moroni F. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocytederived macrophages. *J Neuroimmunol* 2001, 120:190–198, doi: 10.1016/s0165-5728(01)00418-0

47. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immunemodulated glutamatergic neu-

rotransmission? *J Neuroinflammat* 2011, 8:94, doi: 10.1016/j.npbr.2012.02.043

48. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecul Psychiatr* 2007, 12:988–1000, doi: 10.1038/sj.mp.4002006
49. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, Moreau M, Lestage J, Castanon N. Lipopolyssacharide-induced depressive-like behaviour is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatr* 2008, 14:511–522, doi: 10.1038/sj.mp.4002148
50. Miller CL, Llenos IC, Cwik M, Walkup J, Weis S. Alterations in kynurenine precursor and product levels in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurochemistr Intern* 2008, 52:1297–1303, doi: 10.1016/j.neuint.2008.01.013
51. Jahangard L, Soroush S, Haghighi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2014, 24:1210–1221, doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.013
52. Reininghaus EZ, McIntyre RS, Reininghaus B, Geisler S, Bengesser SA, Lackner N et al. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: A preliminary report. *Bipol Disord* 2014, 16:432–440, doi: 10.1111/bdi.12166
53. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, Lindstrom L, Jonsson EG, Nordin C et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010, 35:195–199, doi: 10.1503/jpn.090180
54. Lavebratt C, Olsson S, Backlund L, Frisén L, Sellgren C, Priebe L et al. The KMO allele encoding Arg452 is associated with psychotic features in bipolar disorder type 1, and with increased CSF KYNA level and reduced KMO expression. *Mol Psychiatr* 2013, 19:334–341, doi: 10.1038/mp.2013.11
55. Olsson SK, Sellgren C, Engberg G, Landen M, Erhardt S. Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipol Disord* 2012, 14:719–726, doi: 10.1111/bdi.12009
56. Dalkner N, Platzer M, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, Queissner R et al. The role of tryptophan metabolism and food craving in the relationship between obesity and bipolar disorder. *Clin Nutr* 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.024
57. Johansson AS, Owe-Larsson B, Asp L, Kocki T, Adler M, Hetta J et al. Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: Cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine. *J Psychiatr Res* 2013, 47:1815–1823, doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.08.008
58. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007, 104:91–95, doi: 10.1016/j.jad.2007.02.018
59. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatr* 2009, 14:833–846, doi: 10.1038/mp.2009.39
60. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipol Disord* 2006, 8:103–116, doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
61. Lackner N, Bengesser SA, Birner A, Painold A, Fellendorf FT, Platzer M et al. Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *World J Biol Psychiatr* 2015, 1–12, doi: 10.3109/15622975.2015.1046917
62. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2007, 38:771–785, doi: 10.1017/s0033291707001675
63. Sellgren CM, Kege ME, Bergen SE, Ekman CJ, Olsson S, Larsson M et al. A genome-wide association study of kynurenic acid in cerebrospinal fluid: implications for psychosis and cognitive impairment in bipolar disorder. *Molecul Psychiatr* 2015, 21:1342–1350, doi: 10.1038/mp.2015.186
64. Stone TW, Forrest CM. Darlington LG. Kynurenine pathway inhibition as a therapeutic strategy for neuroprotection. *FEBS J* 2012, 279:1386–1397, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08487.x
65. Chiarugi A, Meli E, Moroni F. Similarities and differences in the neuronal death processes activated by 3OH-kynurenine and quinolinic acid. *J Neurochemistr* 2001, 77:1310–1318, doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00335.x
66. Cao B, Bauer IE, Sharma AN, Mwangi B, Frazier T, Lavagnino L et al. Reduced hippocampus volume and memory performance in bipolar disorder patients carrying the BDNF val66met met allele. *J Affect Disord* 2016, 198:198–205, doi: 10.1016/j.jad.2016.03.044
67. Keenan PA, Ezzat WH, Ginsburg K, Moore GJ. Prefrontal cortex as the sight of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 2001, 26:577–590, doi: 10.1016/s0306-4530(01)00013-0
68. Monnerie H, Shashidhara S, Le Roux PD. Effect of excess extracellular glutamate on dendrite growth from cerebral cortical neurons at 3 days *in vitro*: involvement of NMDA receptors. *J Neurosci Res* 2003, 74:688–744, doi: 10.1002/jnr.10797
69. Platzer M, Dalkner N, Fellendorf FT, Birner A, Bengesser SA, Queissner R et al. Tryptophan breakdown and cognition in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 81:144–151, doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.024.
70. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, Victor TA, Ford BN, Bodurkaet J et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 52:200–211, doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.015
71. Alexander KS, Wu HQ, Schwarcz R, Bruno JP. Acute elevations of brain kynurenic acid impair cognitive flexibility: normalization by the alpha7 positive modulator galantamine. *Psychopharmacology* 2012, 220:627–637, doi: 10.1007/s00213-011-2539-2
72. Labrie V, Lipina T, Roder JC. Mice with reduced NMDA receptor glycine affinity model some of the negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2008, 200:217–230, doi: 10.1007/s00213-008-1196-6
73. Nikiforuk A, Kos T, Rafa D, Behl B, Bespalov A, Popik P. Blockade of glycine transporter 1 by SSR-504734 promotes cognitive flexibility in glycine/NMDA receptor-dependent manner. *Neuropharmacology* 2011, 61:262–267, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.010

74. Hoekstra R, Fekkes D, Loonen AJ, Pepplinkhuizen L, Tuinier S, Verhoeven WM. Bipolar mania and plasma aminoacids: increased levels of glycine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16: 71–77, doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.06.003

75. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipol Disord* 2010, 12:459–472, doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00843.x

76. Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2015, 83:564, doi: 10.1037/a0038655

77. Kanady JC, Soehnera AM, Harvey AG. A retrospective examination of sleep disturbance across the course of bipolar disorder. *J Sleep Disord Ther* 2015, 4:193, doi: 10.4172/2167-0277.1000193

78. Berk M, Kapczinski F, Andreazza A, Dean OM, Giorlando F, Maes M et al. Pathways underlying neuro- progression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011, 35:804-817, doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001

79. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatr* 2009, 70:1078–1090, doi: 10.4088/jcp.08r04505

80. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN. Insomnia and its impact on physical and mental health. *Curr Psychiatry Rep* 2013, 15:1–8, doi: 10.1007/s11920-013-0418-8

81. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Bixler EO. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain Behav Immun* 2015, 47:211–217, doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.013

82. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh A, Lopes BP, Viegas JS et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *Wrld Psychiatr* 2003, 2:136

83. Mukherjee D, Krishnamurthy VB, Millett CE, Reider A, Can A, Groer M et al. Total sleep time and kynurenine metabolism associated with mood symptom severity in bipolar disorder. *Bipol Disord* 2017, 20:27–34, doi: 10.1111/bdi.12529

84. Oxenkrug GF. Serotonin-kynurenine hypothesis of depression: Historical overview and recent developments. *Curr Drug Targ* 2013, 14:514–521, doi: 10.2174/1389450111314050002

85. Etain B, Dumaine A, Bellivier F, Pagan C, Francelle L, Goubran-Botros H et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Molecul Genet* 2012, 21:4030–4037, doi: 10.1093/hmg/dds227

86. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnű A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005, 162:50–57, doi: 10.1176/appi.ajp.162.1.50

87. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression – what is the link? *Brain Behav Immun* 2002, 16:590–595, doi: 10.1016/s0889-1591(02)00006-5

88. Stone TW. Kynurenic acid antagonists and kynurenine pathway inhibitors. *Expert Opin Investing Drugs* 2001, 10:633–645, doi: 10.1517/13543784.10.4.633

89. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory Biomarkers and Depression. *Neurotox Res* 2011, 19:308–318, doi: 10.1007/978-1

90. Boufidou F, Nikolaou C. Anti-inflammatory medication as adjunctive antidepressive treatment. *Psychiatriki* 2016, 27:106–17, doi: 10.22365/jpsych.2016.272.106

Αλληλογραφία: Γερ. Κωνσταντίνου, Επιμελητής Ψυχιατρικής Κλινικής, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Τηλ: 6983 519 996, e-mail: gerkonst@gmail.com