

PRACA POGŁĄDOWA/REVIEW PAPER

Alergiczny nieżyt nosa a zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego

Allergic rhinitis and central nervous system disorders

Grzegorz Walkiewicz, Marta Sobolczyk, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Przewlekły nieżyt nosa jest reakcją zapalną błony śluzowej nosa powstałą w wyniku odpowiedzi immunologicznej zależnej od immunoglobuliny E po ekspozycji na alergen. Poza dotkliwymi objawami związanymi z zapaleniem górnych dróg oddechowych przewlekłe schorzenie prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych. Istnieje coraz więcej dowodów na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, które powodują upośledzenie zarówno ich funkcji fizjologicznych, jak i poznawczych. Niniejsza praca ma charakter przeglądowy i podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat korelacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym wywołanych przez alergiczny nieżyt nosa z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi, w tym zachowaniami samobójczymi.

SŁOWA KLUCZOWE

alergiczny nieżyt nosa, zaburzenia depresyjne, zachowania samobójcze, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

ABSTRACT

Chronic rhinitis is an inflammatory reaction of the nasal mucosa as a result of an IgE-mediated immune response after exposure to an allergen. In addition to the severe symptoms associated with inflammation of the upper respiratory tract, the chronic disease leads to a significant deterioration in the quality of life among patients. There is more and more evidence about the occurrence of severe neurological disorders in patients suffering from allergic rhinitis that cause impairment of both their physiological and cognitive functions. This work is a review that summarizes the current state of knowledge regarding the correlation of changes in the central nervous system caused by chronic allergic rhinitis and depression and anxiety disorders, including suicidal behavior.

KEY WORDS

allergic rhinitis, depressive disorders, suicidal behaviours, central nervous system disorders.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9 bud. 2, kl. 2. pok. 177, Łódź, Polska, e-mail: rafal.pawliczak@umed.lodz.pl

WPROWADZENIE

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest powszechnym schorzeniem, które może wpływać na jakość życia pacjentów, ich aktywność społeczną i zawodową. Według najnowszych badań Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) z 2016 r. szacuje się, że u ok. 40% społeczeństwa, w tym 23–30% populacji europejskiej, pojawiają się objawy związane z nieżytem nosa, co staje się istotnym problemem epidemiologicznym współczesnego świata. Zgodnie z danymi statystycznymi pochodzącymi z badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) przyjmuje się, że prawie 9 milionów Polaków cierpi na ANN [1, 2]. Do charakterystycznych objawów ANN zalicza się: upośledzoną drożność nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie i świąd nosa, a także częste odczucie zmęczenia, pogorszony nastrój i trudności z koncentracją. Niewątpliwie predyspozycje genetyczne oraz parametry środowiskowe zwiększają ryzyko zachorowania na ANN. Przykłady tych czynników przedstawiono w tabeli 1. Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z różnorodnymi zaburzeniami dróg oddechowych (np. astmą, polipami nosa, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok), a także uszkodzeniami narządów słuchowych, wadami zgryzu, a nawet nieprawidłowościami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3].

PATOGENEZA NIEŻYTU NOSA

W ciągu kilku minut od kontaktu z alergenem u osoby nadwrażliwej na ekspozycję w nabłonku błony śluzowej nosa dochodzi do prezentacji tego antygeny przez komórki dendrytyczne dzięki cząsteczkom układu zgodności tkankowej klasy I (MCH I), co skutkuje nadmierną stymulacją limfocytów T pomocniczych CD4+ [4, 5]. Z kolei one indukują wydzielanie wielu cytokin, m.in. IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 oraz IL-13, które uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej humoralnej, a także komórkowej. W wyniku uwalniania IL-4 oraz IL-13 następuje przekształcanie limfocytów B w plazmocyty i produkcja

przez nie przeciwciał IgE (lokalnie i obwodowo), które aktywują eozynofile oraz sprzyjają proliferacji i degranulacji mastocytów [6, 7]. Następnie z komórek tucznych uwolnione zostają mediatory prozapalne, takie jak histamina, proteazy, metabolity kwasu arachidonowego (leukotrieny, prostaglandyny i tromboksany), zwiększone ilości cytokin (przede wszystkim czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) i IL-6) oraz chemokin. Te ostatnie przyczyniają się do powstawania obrzęku naczyń krwionośnych, zwiększonego wydzielania śluzu oraz stymulacji nerwów czuciowych. Wskutek zwiększonej przepuszczalności połączeń komórkowych dochodzi do infiltracji błony śluzowej nosa przez eozynofile, bazofile, neutrofile i monocyty, przez co zostają uwolnione dodatkowe ilości cytokin i mediatorów, które podtrzymują stan zapalny i wydłużają objawy charakterystyczne dla ANN [6, 8, 9].

ALERGENY A ZABURZENIA NASTROJU

Alergiczny nieżyt nosa spowodowany występowaniem w powietrzu alergenów roślinnych nazywany jest katarem siennym albo pyłkownicą. W Polsce najczęściej występującymi alergenami sezonowymi są nasiona traw, których wyróżniono ok. 160 gatunków. Kolejnymi alergenami masowo wywołującymi odpowiedź immunologiczną są nasiona chwastów i drzew. Najwyższą aktywność alergeną wśród chwastów w Polsce ma bylica pospolita, a wśród drzew – leszczyna, olcha oraz brzoza. Pomiedzy tymi alergenami może dochodzić do reakcji krzyżowych, co nasila i wydłuża objawy charakterystyczne dla ANN. Wśród wszystkich rodzajów alergenów, które przyczyniają się do powstawania ANN w Polsce, są alergeny roztoczy kurzu domowego, wewnątrzdomowe zarodniki grzybów pleśniowych oraz alergeny zwierzęce. Ekspozycja na te alergeny nie tylko wywołuje ANN, lecz także może być przyczyną powstawania astmy, na co najbardziej narażone są dzieci.

Na początku XIX wieku po raz pierwszy zaobserwowano zależności między występowaniem chorób alergicznych a zaburzeniami umysłowymi, co nazwano „zatruciem alergicznym” (*allergic toxemia*). W 1930 r. Albert H. Rowe dostrzegł w grupie pacjentów cierpiących

TABELA 1. Wybrane czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na ANN, na podstawie [4]

Czynniki genetyczne	Czynniki środowiskowe
<ul style="list-style-type: none"> niska masa noworodka podwyższone stężenie IgE (> 100 j.m./ml) przed 6. rokiem życia pleć męska predyspozycje do atopii występowanie alleli warunkujących odpowiedź immunologiczną 	<ul style="list-style-type: none"> wczesne wprowadzenie do diety pokarmów stałych lub mieszanych niektóre zakażenia wirusowe w wieku 0–3 lat wystawienie na aeroalergeny w okresie niemowlęcym poród wiosną lub jesienią wystawienie na zanieczyszczenia środowiskowe, w tym dym tytoniowy

na alergię pokarmowe towarzyszące objawy neuropsychologiczne, takie jak zmęczenie, senność, dezorientacja, spowolnione myślenie i zapamiętywanie, a także ograniczenie procesów psychoruchowych. Odkrycie to zapoczątkowało poszukiwanie zależności przyczynowo-skutkowej między procesami zapalnymi występującymi w odpowiedzi na alergen u osób z ANN a zmianami w OUN [10].

BARIERA NOS–MÓZG

Bariera krew–mózg jest złożoną strukturą, którą tworzą ściśle przylegające do siebie komórki śródbłonka. Bariera ta jest bardzo szczelna i stanowi przeszkodę w transporcie cząsteczek z krwi do mózgu, co zapobiega przedostawaniu się szkodliwych substancji. Przenikalność bariery zależy od transportu przezkomórkowego opierającego się na dwóch systemach: transportu czynnego, w którym uczestniczą białkowe nośniki, oraz dyfuzji. Jedną z dróg, którą można przekroczyć tę barierę, jest droga donosowa. W połączenie nos–mózg zaangażowane są układy naczyniowy oraz limfatyczny, a także płyn mózgowo-rdzeniowy, chociaż dokładny mechanizm przenikania cząsteczek przez ten szlak nie jest do końca poznany. Zakłada się, że zmiany w błonie śluzowej nosa wywołwane przez suche lub wilgotne powietrze, katar, alergię i polekowy skurcz naczyń mogą wpływać na zaburzenie bariery nos–mózg, co może powodować przenikanie szkodliwych substancji do mózgu.

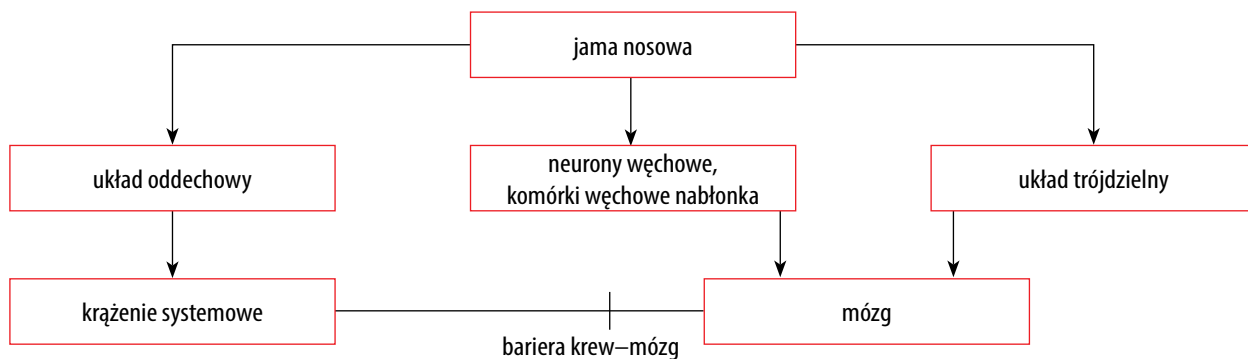
Istnieją trzy główne szlaki, przez które różne cząsteczki mogą się przedostać z jamy nosowej do mózgu. Pierwsza droga związana jest z transportem cząsteczki z nabłonka oddechowego przez krążenie systemowe, a następnie do OUN. Szlak ten jest jednak ograniczony ze względu na to, że pośrednio na tej drodze znajduje się bariera krew–mózg i tylko odpowiednio małe cząsteczki są w stanie ominąć tę przeszkodę. Drugą drogą cząsteczek z nabłonka węchowego do OUN jest transport śródkomórkowy albo międzykomórkowy (przez neurony węchowe lub komórki węchowe nabłonka). Ostatnią dro-

gą transportu cząsteczek z nosa do mózgu są nerwy trójdzielne, ponieważ układ trójdzielny oraz układ węchowy łączą mózg i jamę nosową [11, 12]. Szlaki te zostały przedstawione na rycinie 1.

W przypadku ANN wdrażane są najczęściej leki przeciwhistaminowe I generacji, które w większości mają zdolność do swobodnego przepływu przez barierę krew–mózg. Leki te hamują działanie histaminy poprzez nieselektywne blokowanie jej receptora H1 w OUN. Histamina jest istotnym neuroprzekaznikiem regulującym rytm snu i czuwania, mechanizmy homeostazy i procesy zapalne. Zahamowanie jej aktywności poprzez nieselektywne łączenie się z jej receptorem H1 w OUN związane jest z występowaniem ciężkich powikłań, w tym zaburzeń pamięci, nadmiernej senności i nieprawidłowych funkcji poznawczych. Nawet niewielkie dawki leków przeciwhistaminowych mogą pokonywać barierę krew–mózg i dawać objawy zaburzeń ze strony OUN [13, 14].

ALERGICZNY NIEŻYT NOSA A RYZYKO WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH I LĘKOWYCH

W badaniu Cuffela i wsp. [15], które obejmowało ok. 140 tys. uczestników, wykazano, że objawy lękowe występowały ok. 1,4 razy częściej u pacjentów z ANN w porównaniu z osobami nieskarżącymi się na tego typu dolegliwości. Wśród osób cierpiących na ANN symptomy depresyjne zdarzały się ok. 1,7 razy częściej niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo nasilenie objawów ANN niezależnie od sezonowości alergenów istotnie statystycznie korelowało ze stanami depresyjno-lękowymi, w tym zaburzeniami snu, co pokazały dane z 2018 r. [15]. W badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez Lauriella i wsp. analizowano objawy u pacjentów z ANN (SNOT-22), które wpływały na jakość ich życia oraz funkcjonowanie, w tym współwystępowanie depresji i niepokoju (HDAS). Wykazano istotną, bezpośrednią zależność między objawami nosowymi a lękiem, ponieważ osoby



RYCINA 1. Mechanizm wchłaniania z jamy nosowej do mózgu

z ANN znacznie częściej cierpiały na depresję i odczuwały niepokój prowadzący do pogorszenia ich jakości życia [16]. W badaniu Robles-Figueroa i wsp. stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy ANN a utratą energii i trudnościami w koncentracji, co predysponowało do wystąpienia zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych [17].

Długoterminowe oraz uciążliwe objawy ANN nie tylko prowadzą do pogorszenia nastroju i dyskomfortu pacjentów, ale jak pokazują wspomniane wyżej badania kohortowe, mogą także współistnieć i korelować z dolegliwościami neurologicznymi.

WPŁYW REAKCJI ZAPALNEJ W ALERGICZNYM NIEŻYTCIE NOSA NA DEPRESJĘ

Istotną rolę w depresji odgrywa proces zapalny, stymulujący nadaktywność systemu hormonalnego osi podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy (*hypothalamus-pituitary-adrenal axis* – HPA) [18]. Cytokiny prozapalne (np. IL-6) stymulują uwalnianie kortykoliberyny, hormonu zwiększającego wydzielanie kortykotropiny (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), a to z kolei prowadzi do zwiększenia stężenia kortyzolu, który inicjuje bądź nasila takie objawy, jak nieprzemijające uczucie zmęczenia, utrata masy ciała, zaburzenia snu, anhedonia i ograniczona aktywność psychomotoryczna [19, 20]. Dwie metaanalizy obejmujące 29 [21] i 24 [22] badania wykazały znacznie zwiększone stężenie cytokin, m.in. TNF- α oraz IL-6, u osób z ciężką depresją w porównaniu z osobami bez zaburzeń depresyjnych. Inne zestawienie badań [23] dodatkowo pokazało niezależną od płci dodatnią korelację między stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) i IL-1 a obecnością depresji. Tonelli i wsp. [24] na szczurzym i mysim modelu indukowanego ANN stwierdzili zwiększoną ekspresję CRF i cytokiny Th2 w korze przedczołowej oraz zaostrzone stany lękowe w testach podniesionego labiryntu krzyżowego (*elevated-plus maze*) i otwartego pola (*open field*) po kontakcie z alergenem. Gryzonie, u których wystąpił ANN po ekspozycji na alergen, charakteryzowały się również ograniczonymi zdolnościami społecznymi, przez co gorzej nawiązywały interakcje z innymi osobnikami. W 2018 r. podjęto próbę wyjaśnienia na szczurzym modelu Sprague-Dawley zależności między ANN a hipokampem. Yang i wsp. [25] wykazali, że nadwrażliwość układu immunologicznego na kontakt z alergenem stymulowała cytokiny prozapalne (IL-4, IL-6, TNF- α), jak również zwiększyła ekspresję antygeny powierzchniowego mikrogleju CD11b, markera proliferacji komórek glejowych, czyli glejowego kwaśnego białka włókienkowego (GFAP), oraz neuropeptydu – substancji P w hipokampie. Dodatkowo zaobserwowano znaczące pogorszenie wyglądu, obniżenie aktywności

oraz ograniczenie spożycia pokarmu przez zwierzęta w grupie badanej po zabiegu wywołującym ANN w porównaniu z grupą kontrolną. Nadwrażliwość wynikająca z ANN indukowała odpowiedź zapalną poprzez wydzielanie markerów neurozapalnych, a także zwiększyła proliferację mikroglejowych komórek układu odpornościowego w hipokampie, co może mieć związek ze zmianami behawioralnymi w grupie badanej, w której stwierdzono ANN.

Podsumowując – poza dyskomfortem psychicznym i socjologicznym, który jest powodowany przez objawy ANN, prawdopodobnie indukowane są również podobne procesy zapalne w nadwrażliwości na alergen oraz zaburzeniu depresyjnym.

ALERGICZNY NIEŻYT NOSA JAKO CZYNNIK SPRAWCZY ZACHOWAŃ SAMOBÓJCZYCH

W 2019 r. w Polsce wg danych statystycznych prowadzonych przez Policję [26] stwierdzono 11 961 przypadków próby odebrania sobie życia, z czego 5255 zakończyło się zgonem. Najczęstszą poznaną przyczyną tego zjawiska są choroby psychiczne. W znacznym wzroście ekspozycji na aeroalergeny, szczególnie u osób cierpiących na ANN i astmę, mogą pośredniczyć stresory środowiskowe (biologiczne lub psychologiczne), które prawdopodobnie prowadzą do występowania zachowań samobójczych [27–29]. W patogenezę zachowań samobójczych prawdopodobnie zaangażowane są również procesy neurozapalne, w których pośredniczą cytokiny zapalne (IL-6, IL-1 β , TNF oraz CRP) występujące w podwyższonych stężeniach zarówno w ANN, jak i zaawansowanej depresji. Cytokiny prozapalne mogą aktywować 2,3-dioxygenazę indoloaminy, początkowy enzym szlaku kinureniny. Szlak ten produkuje neuroaktywne metabolity, w tym kwas chinolinowy i kinureninowy, wiążące się z receptorem N-metylo-D-asparaginianu glutaminianu (NMDA), który – jak się przypuszcza – jest częścią mechanizmów neuronalnych leżących u podstaw objawów depresji. Bay-Richter i wsp. [30] wykazali długoterminowe rozregulowanie szlaku kinureniny w OUN u osób podejmujących próby samobójcze. Ponadto zauważono, że zwiększona ilość cytokin zapalnych wiązała się z gorszymi objawami, co przyczyniało się do myśli samobójczych. Ich badania sugerują, że pacjenci z nieprawidłowym szlakiem kinureninowym są podatni na rozwój symptomów depresyjnych w stanach zapalnych w wyniku nadmiernej produkcji agonisty receptora NMDA kwasu chinolinowego.

PODSUMOWANIE

Zwiększająca się tendencja do występowania chorób psychotycznych oraz zachowań samobójczych w społeczeństwie stawia bardzo poważne wyzwanie przed

współczesną nauką. Według najnowszych badań jednym z możliwych czynników etiologicznych wpływających na nieprawidłowe funkcjonowanie OUN i w efekcie pojawienie się zaburzeń psychicznych jest prawdopodobnie ANN. Dotychczas nie odkryto jednoznacznej ścieżki bądź jasnego powiązania ANN ze zmianami neurologicznymi na poziomie molekularnym, jednak istnieje bardzo silna korelacja pomiędzy nasiloną i długotrwałą odpowiedzią immunologiczną na alergen a występowaniem objawów neuropsychiatrycznych. Potrzebne są dalsze badania, by poznać dokładną przyczynę zwiększonego współwystępowania dwóch na pierwszy rzut oka niezależnych od siebie schorzeń – ANN oraz depresji lub odczuwania lęku albo stanów zapalnych nasilających podejmowanie prób samobójczych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Arcimowicz M. Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21: 33-43.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324-30.
- Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 773-80.
- Rutkowski R, Koszytła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa – problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 348-52.
- Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 65-76.
- Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Akdis CA, Hellings PW, Agache I (eds.). Switzerland 2015.
- KleinJan A, Vinke JG, Severijnen LW, et al. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 491-7.
- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012; 18: 693-704.
- Watts AM, Cripps AW, West NP, et al. Modulation of allergic inflammation in the nasal mucosa of allergic rhinitis sufferers with topical pharmaceutical agents. *Front Pharmacol* 2019; 10: 294.
- Rowe AH. Allergic toxemia and migraine due to food allergy. *Cal West Med* 1930; 33: 785-93.
- Nanotechnology methods for neurological diseases and brain tumors: drug delivery across the blood-brain barrier. Gürsoy-Özdemir Y, Bozdağ-Pehlivan S, Sekerdag E (eds.). England 2017.
- Aderibigbe BA. In situ-based gels for nose to brain delivery for the treatment of neurological diseases. *Pharmaceutics* 2018; 10: 40.
- Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 27-34.
- Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, et al. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 23.
- Cuffel B, Wamboldt M, Borish L, et al. Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics* 1999; 40: 491-6.
- Lauriello M, Di Rubbo V, Sinatti G, et al. Correlation between SNOT-22, nasal cytology, and mood disorders in patients with allergic rhinitis treated with a liposomal nasal spray. *Allergy Rhinol* 2019; 10: 2152656719866809.
- Robles-Figueroa M, Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, et al. Allergic rhinitis is associated with loss of energy and concentration difficulty: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy* 2020; 34: 108-14.
- Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31: 464-8.
- Penninx B, Kritchewsky SB, Yaffe K, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biol Psych* 2003; 54: 566-72.
- Kiecolt-Glaser JC, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53: 873-6.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) 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: 230-9.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psych* 2010; 67: 446-57.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171-86.
- Tonelli LH, Katz M, Kovacsics CE, et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 784-93.
- Yang S, Wu J, Zhang Q, et al. Allergic rhinitis in rats is associated with an inflammatory response of the hippocampus. *Behav Neurol* 2018; 2018: ID 8750464.
- Zamachy samobójcze od 2017 roku według KSIP 10 -zgłoszenie zamachu/zachowania samobójczego <http://statystyka.policja.pl/>
- Postolache TT, Komarow H, Tonelli LH. Allergy: a risk factor for suicide? *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 363-76.
- Postolache TT, Stiller JW, Herrell R, et al. Tree pollen peaks are associated with increased nonviolent suicide in women. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 232-5.
- Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental health in allergic rhinitis: depression and suicidal behavior. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 71-97.
- Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, 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: 110-7.