

## Duše jako imunomodulátor

Höschl C., Horáček J.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany, Česká republika  
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

Souvislosti mezi psychikou a celkovou odolností organismu jsou již dávno známy, mj. v podobě starých postřehů, že vítězným armádám se hojí zranění lépe než prohrávajícím. Jedním z nejdůležitějších zprostředkovatelů spojení mezi psychikou a imunitou je nepochybně osa hypotalamus – hypofýza – nadledvinky a zejména stresový hormon kortizol. Jeho role v psychiatrii nabyla na významu zejména v 70. a 80. letech minulého století, kdy se ukázalo, že pozitivita v dexametazonovém supresním testu je značně specifickým laboratorním testem pro diagnózu primární deprese (Höschl *et al.* 1985). Ví se, že projevy chronického stresu nejsou nepodobné fenotypu deprese, s nímž sdílí příznaky jako anhedonie a dysforie. Stres a deprese také do značné míry vykazují společnou epidemiologii (fyzicky i psychologicky stres a deprese segregují). Účinek kortizolu (zvýšeného v depresi a ve stresu) při obraně organismu je dvojnásobný. Na jednu stranu potlačuje zánět, na druhou stranu působí imunosupresivně. Rány po biopsii se studentům ve zkouškovém stresu hojily v průměru o 3 dny déle než o prázdninách (Marucha *et al.* 1998). Stres je provázen elevací kortizolu a ten koreluje s prodloužením hojení i se subjektivním prožitkem stresu (Ebrecht *et al.* 2004). Důležitá je také souvislost s bolestí. Bolest je fyzicky i psychicky oslabující, což vede k sociální izolaci, často k depresi a k pocitům bezmocnosti. Redukovat bolest znamená redukovat stres, což znamená krátkit hojení a to znamená výrazně ušetřit mj. za hospitalizace (Upton *et al.*, 2012). Důsledky bolesti jsou mediovány mj. stresem a prodlouženým hojením, jež vedou k nižší kvalitě života a ta vede k vyšším nákladům. Za normálních okolností probíhá řízení odeznění zánětu tak, že zánět, jenž je spuštěn na humorální, buněčné a neuronální úrovni, buď přetrvává, což vede k nemoci, anebo se upraví, což vede nakonec k uzdravě. A do tohoto procesu negativně zasahuje přetrvávající bolest, protože působí jako stresor.

Bolest je tlumena agonisty opiatových receptorů. Opioidní peptidy ( $\beta$  endorfin, met-enkefalin) jsou obsaženy též v synoviálních buňkách, mastocytech, lymfocytech a makrofázích. Díky chemokinům, látce P ap. se imunocyty stěhují k místu zánětu, kde jsou opioidy z granulocytů působením chemokinů uvolněny a působí analgeticky.

Dalším přemostěním mezi psychikou a imunitou je aktivita nervus vagus. Horečka u savců po intraabdominálně podaném interleukinu IL-1 $\beta$  vyžaduje intaktní nervus vagus. Akční potenciály vláken nervus vagus jdou z jater do mozkového kmene, kde aktivují descendentní neurotransmisi do sleziny, thymu a jiných orgánů. Dráždění nervus vagus významně inhibuje produkci cytokinu. Tomu se říká inflamatorní reflex, který potvrzuje, že existují neuronální okruhy, jež udržují imunologickou homeostázu. Její narušení, např. neschopnost utlumit zánětlivou reakci, vyústí v patogenezi sepse, aterosklerózy, obezity, možná i rakoviny, plicních chorob, zánětlivého onemocnění střev, neurodegeneraci, scleroris multiplex a revmatoidní artritidy. Kardiovaskulární fitness je spojena se zvýšenou vagovou aktivitou a snížením TNF, IL-6 a C-reaktivního proteinu, což souvisí se snížením metainflamace,

jež je podkladem aterogeneze krevního řečiště. Tak by se cvičení mohlo podílet na prevenci zánětlivých změn vaskulatury.

Dále existuje tzv. exercise pressor reflex, kdy se během cvičení stimulují mechano- a chemoreceptory v příčně pruhovaných svalech, což je cestou kmene propagováno do zvýšené aktivity cholinergních neuronů sestupujících v sympatickém řetězci.

Další důležitou strukturou, která představuje přemostění mezi psychikou a imunitou, je gastrointestinální trakt. Symbionty jako bifidobaktérie a laktobacily snižují střevní permeabilitu, endotoxémii a produkci prozánětlivých cytokinů, kdežto patobionty jako Firmicuta naopak. Mají také protichůdný vliv na produkci „dobrých“ molekul (indolů), příjem kalorií, citlivost k inzulinu, adipozitu a obezitu. Symbionty podporuje pestrá strava, zdravý životní styl, probiotika a fekální transplantace. Patobionty podporuje vysokotučná a sladká dieta, stres a antibiotika. Výsledkem mohou být metabolické nemoci, diabetes II. typu, zánětlivý tračník, kardiovaskulární onemocnění atp. (Boulangé et al. 2016). Mikrobiální kolonizace střeva ovlivňuje výdej serotoninu, cytokinů a neurotrofních metabolitů a ovlivňuje vývoj mozku (Smith 2015). Germ-free zvířata totiž vykazují vyšší motorickou aktivitu a menší úzkost v porovnání s kolonizovanými jedinci. To svědčí pro imunitní ovlivnění exprese genů v mozkových oblastech, jež regulují motorické funkce a úzkost. Rekolonizace střeva pak vede k úpravě stavu. Toto může mj. znamenat, že nedostatečná úzkost a zvýšená motorika zvyšují riziko úmrtí (pády z výšky, predátoři, přirození nepřátelé), a tak by mikrobiom vlastně mohl přispívat k regulaci mortality. Humorální a neuronální signalizace z imunitního systému v odpověď na střevní mikrobiom ovlivňuje vývoj mozku (Diamond et al. 2011).

Další důležitou souvislostí mezi psychikou a imunitou je imunosupresivní iktový reflex. Je známo, že pneumonie a jiné infekce zvyšují úmrtnost po iktu. Pacienti po iktu jsou totiž imunosuprimováni, a také v animálním modelu iktus zvyšuje vulnerabilitu k infekci. Příčinou je adrenergně mediovaný defekt v aktivaci lymfocytů. Riziko bakteriální infekce je výrazně sníženo podáním T a NK buněk první den po iktu, či betablokátozem propranololem. Betablokáda propranololem či deplece jaterních adrenergních terminálů moduluje cytokinovou produkci přirozených zabíječů a omezuje imunosupresi, potlačuje výskyt bakteriálních infekcí a snižuje mortalitu. Naopak přímé podání noradrenalinu do jater myši zhoršilo imunosupresi i výskyt infekcí (Wong et al. 2011). Další zajímavou souvislost mezi ději v centrální nervové soustavě a obranyschopností organismu podávají Höschl a Horáček (2016) v článku o imunologických souvislostech mechanismu působení aripiprazolu. Poukazují na to, že některé infekce (*Toxoplasma Gondii*) a schizofrenie odklánějí metabolismus tryptofanu od serotoninu jak směrem ke kyselině kynureninové, tak směrem ke kyselině chinolinové, což má za následek neurotoxické působení cestou NMDA receptorů a může tak působit psychotogenně. Takto se také diskutuje souvislost mezi toxoplazmózou a schizofrenií (Höschl a Karásková, 1985), jež se zásluhou zobrazovacích metod a nových laboratorních možností dostává znovu do ohniska odborného zájmu (Horáček et al. 2014).

#### Literatura:

1. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016; 8(1):42.

2. Diamond B, Huerta PT, Tracey K, Volpe BT. It takes guts to grow a brain: Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. *Bioessays*, 2011 Aug; 33(8): 588-591.
3. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adult. *Psychoneuroendocrinology*, 2004; Jul; 29(6):798-809.
4. Horáček J, Flegr J, Tintěra J, Verebova K, Španiel F, Novák T, Brunovský M, Bubeníková-Valešová V, Holub D, Páleníček T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Oct;13(7):501-519
5. Höschl C, Horáček J. Nové poznatky o aripiprazolu jako výzva k hledání dalších antipsychotických modalit. *Psychiatrie*, 2016; 20(1): 50–54.
6. Höschl C, Karásková E. Infekční původ schizofrenie? *Čas. Lék. čes.*, 124,1985,28: 865-868.
7. Höschl C, Stárka L, Roth Z, Vokálková J, Jaššová J. A specific laboratory test for primary depression. *Acta Univ. Carolinae Medica*, 1985; 31(5-6): 347-364
8. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*, 1998, May-Jun;60(3):362-365.
9. Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *NATURE*, 526; 15 October 2015: 312-314
10. Upton D, Solowiej K, Hender C, Woodyatt KY. Stress and pain associated with dressing change in patients with chronic wounds. *J Wound Care*, 2012 Feb;21(2):53-4, 56,58 passim
11. Wong CH, Jenne CN, Lee WY, Léger C, Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*, 2011, Oct 7;334(6052):101-105.