

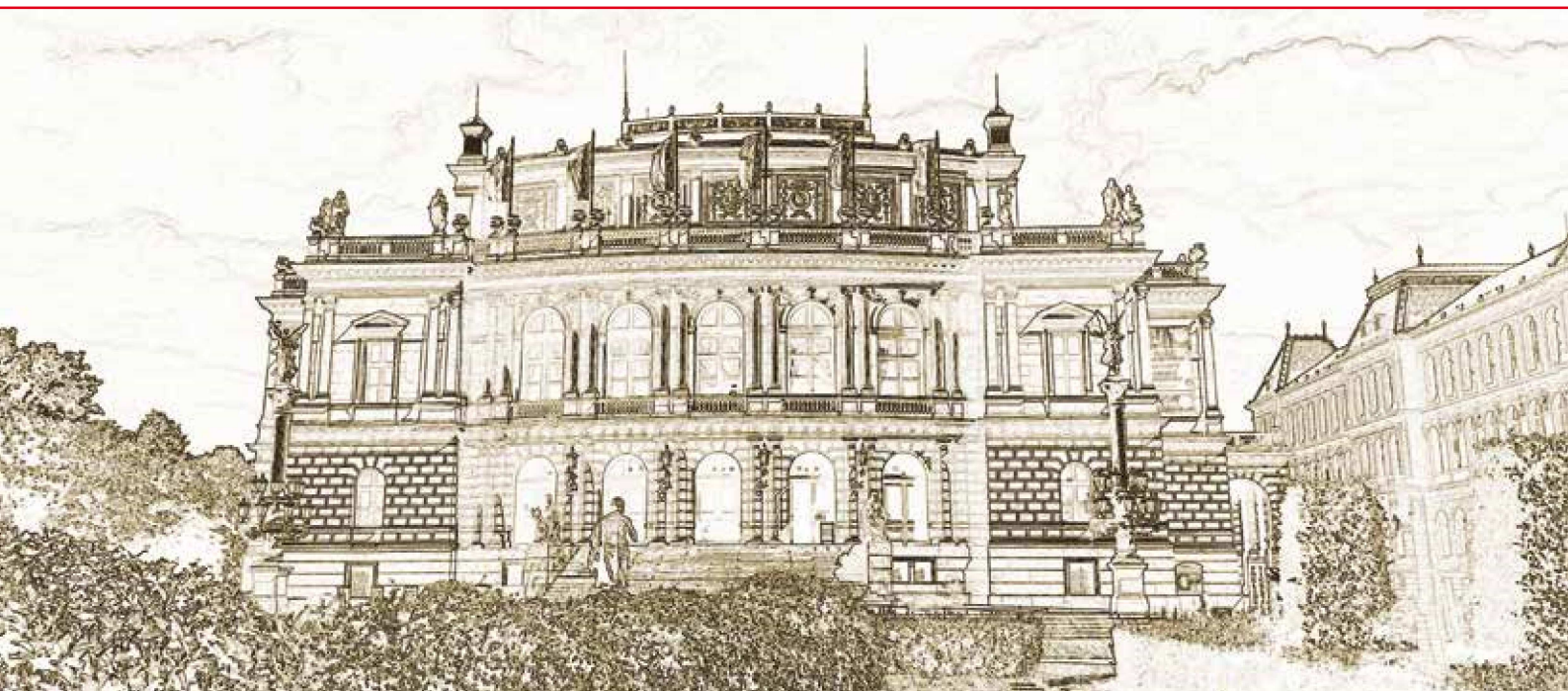
farmakoterapie

Review 2020

Odborné sympozium

EVOLUCE v etiologii a léčbě (nejen) deprese

Sympozium se konalo 6. listopadu 2019 v Praze



České vydání. **Ročník 10**, číslo 3, **duben 2020**. **Vydavatel:** Farmakon Press, spol. s r.o., Václavská 12, 120 00 Praha 2, www.farmakoterapie.cz. IČO: 27223841. **Obchodní ředitelka:** Bc. Petra Hakavcová. **Vedoucí vydání:** Mgr. Kateřina Daňhová. **Projektový manager:** Jakub Štěpánovský. **Odborná redakce:** MUDr. Jana Fabiánová, Mgr. Jana Hodačová. **Jazyková redakce:** Jiří Janíček. **Grafická úprava:** Věra Horáčková. **Tisk:** Printo, spol. s r.o. MK ČR E 20534, ISSN 1805-1510.

Články publikované v této tiskovině reprezentují názor přednášejícího či přednášejících. Jakákoli část obsahu časopisu nesmí být kopírována nebo rozmnožována s cílem dalšího rozšiřování jakýmkoli způsobem a v jakékoli formě bez souhlasu Farmakon Press, spol. s r.o. Redakce nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

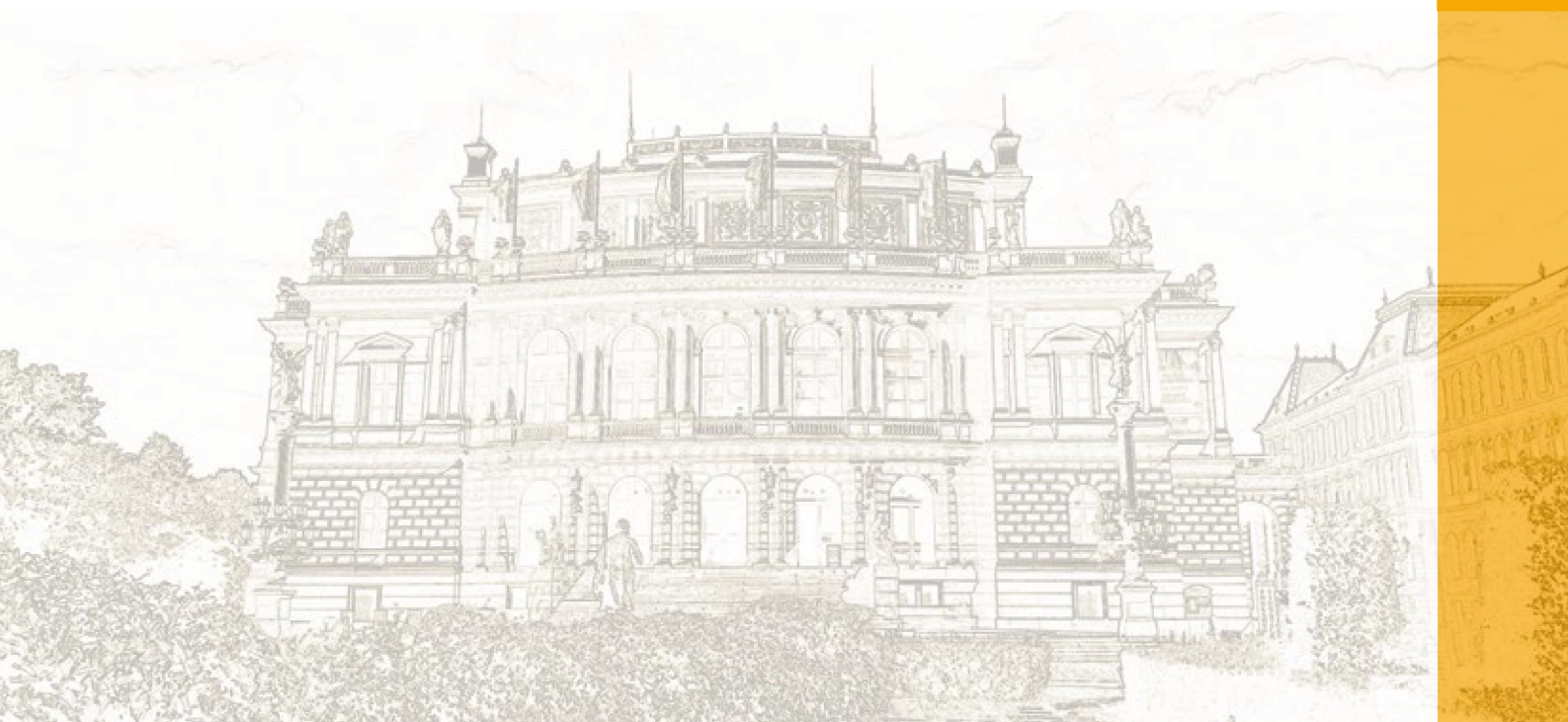
Obsah

Duše jako imunomodulátor – bolest, stres, deprese, schizofrenie a imunita 4

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych

Teorie velkého třesku v etiologii a léčbě depresivní poruchy 7

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.



Duše jako imunomodulátor – bolest, stres, deprese, schizofrenie a imunita

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych

• Národní ústav duševního zdraví, Klecany a 3. LF UK Praha

Při řešení psychiatrických problémů se v současné době do popředí zájmu dostává zkoumání rozhraní mezi vnitřním a vnějším světem, jakož i rozhraní mezi systémem nervovým, imunitním a endokrinním. Jako příklad lze uvést depresivní poruchu, která je studována v několika doménách kauzality – ať už jde o aktivaci stresové osy, depresivní kognitivní schémata, depleci monoaminů či chronobiologii. Interakcí těchto domén dochází nakonec k ovlivnění dysforie, která je součástí klinického obrazu deprese. Jak tento koncept souvisí s imunitním a endokrinním rozhraním? Například tak, že dvě hlavní domény, aktivace stresové dráhy a deplece monoaminů, souvisejí s řízením naší obranyschopnosti. Mezi hlavní neurotransmitery, které jsou cílem antidepressivní léčby, patří noradrenalin, serotonin a dopamin, přičemž neurobehaviorální okruhy, které ovlivňují, jsou různé, ale často se prolínají. Noradrenalin působí v oblasti řízení vigily, koncentrace a energie, zatímco serotonin působí spíše na kompulze, obseze a paměť. Oba neurotransmitery ale souvisejí s úzkostí, podrážděností, náladou a kognicí. Dopamin je klíčovým neurotransmiterem systému odměny, libosti a motivace, ale je také asociován se sexem, agresí, pozorností a náladou. Toto je koncept, ze kterého vychází současná klasická psychofarmakologie. Ovlivňování neurochemie mozku však nespocívá jenom v regulaci nálady, ale také v regulaci endokrinní, zejména osy hypotalamus–hypofýza–nadledvinky, a tedy v regulaci odpovědi na stresovou zátěž (důležitou roli hraje mechanismus účinku kortikosteroidů). Na pozadí všeho ještě figuruje zánět, který je spojen s prozánětlivou imunitní reakcí. Zánět rovněž souvisí s oxidačním stresem, potažmo se snížením omega-3 nenasycených mastných kyselin – to je asociováno se sníženou synaptickou plasticitou, kterou kompenzujeme podáváním antidepressiv. Důležitý je nejenom obrat hlavních neurotransmiterů, ale také katabolismus tryptofanu, jehož kataboly jsou neurotoxické a souvisejí s neurodegenerací.

Vztah kortikosteroidů k mozku je vícečetný. Víme, že glukokortikoidy působí na hipokampus, který je jednak bránou deprese, ale zároveň je i mocným regulátorem kortikotropní osy. Kortizol působí cestou hipokampu zpětnovazebně na osu hypotalamus–hypofýza–nadledvinky, to znamená, že hipokampus se podílí na zvládnání stresu, resp. jeho vypínání v situacích, kdy už je kontraproduktivní. Pokud je stresu příliš, pak se uplatňuje neurotoxické působení glukokortikoidů, které začnou hipokampus „fyzicky“ likvidovat. Hipokampus následně přestane plnit svoji tlumivou funkci, začarovaný kruh se uzavírá a dochází k nadprodukcí produktů stresové osy se všemi důsledky, které tento stav dlouhodobě přináší (zejména v oblasti obranyschopnosti).¹

Jinou souvislostí mezi depresí a imunitní soustavou je mikrobiom. Naše tělo obsahuje přibližně $3,7 \times 10^{13}$ lidských buněk – a ještě více bakterií. Jsme tedy ani ne z poloviny lidští (poměr je asi 1 : 1,3). Máme kolem 20 000 genů, ale náš mikrobiom má díky diverzitě miliony genů. Bakteriálních genů kódujících bílkoviny je v lidském organismu 360x více než lidských. Nabízí se otázka: Geneticky jsme tedy „lidští“ jen z 0,3 %? Mikroorganismy mají u 70kilového muže hmotnost asi 200 gramů. Mikrobi jsou na každém epitelu našeho těla, největší osídlenou plochou je povrch střeva.

Vztahy mezi duší, bolestí, hojením a imunitou doložila celá řada prací. Dokumentován byl např. vztah mezi stresem a hojením – rány po biopsii se studentům ve zkuškovém stresu hojily v průměru o tři dny déle než o prázdninách,² vleklý stres způsobený péčí o příbuzného s Alzheimerovou nemocí prodloužil hojení ran oproti kontrolám o 9 dní,³ a bylo také prokázáno, že stres je provázen elevací kortizolu, který koreluje s prodloužením hojení i se subjektivním prožitkem stresu.⁴ U pacientů s popáleninami bylo dokumentováno, že časté převazy působí přetrvávající bolest, což snižuje kvalitu života, působí nespavost, snižuje mobilitu, produkuje zápach a působí stres.⁵ Bolest je fyzicky i psychicky oslabující, což vede k sociální izolaci, depresi a pocitům bezmocnosti. Redukovat bolest znamená redukovat stres, což znamená krátiť hojení, což znamená výrazně ušetřit, mj. za hospitalizace.⁶

Jakákoliv cizí intervence do našeho organismu (mikrobiální, zranění, antigen, toxin) vede k obraně, která se projeví zánětem. Zánět je řízen humorálně, buněčně a neuronálně. Zánět, který je v počátku zásadní například pro zvládnutí infekce, se při dlouhodobém přetrvávání stává kontraproduktivním. Objevuje se tak nemoc, která je charakterizována jako neschopnost tento zánět utlumit. Bolest je přitom stresorem, který zánět podporuje. Bolest je tlumena agonisty opioidních receptorů. Méně se ví, že opioidní peptidy (β -endorfin, met-enkefalin) jsou obsaženy v synoviálních buňkách, mastocytech, lymfocytech a makrofázích. Například v případech zranění se mobilizuje vlastní opioidní systém – imunocyty se stěhují k zánětu díky chemokinům, substanci P a dalším látkám a z granulocytů se poté v místě zánětu uvolňují opioidy.⁷

Dráždění nervus vagus významně inhibuje produkci cytokinů.⁸ Andersson a Tracey to nazvali inflamatorní reflex a ukázali, že existují neuronální okruhy, které udržují imunologickou homeostázu.⁹

Její narušení, např. neschopnost utlumit zánětlivou reakci, může vyústit v sepsi, aterosklerózu, obezitu, nádorové onemocnění, plicní chorobu, zánětlivé onemocnění střev, neurodegeneraci, sclerosis multiplex a revmatoidní artritidu.¹⁰

tabulka 1 Korelace mezi aktivitami/nemocemi člověka a funkcí nervus vagus

(Podle 9)

Aktivita/nemoc	Funkce n. vagus
Aerobní cvičení	Zvýšení
Meditace	Zvýšení
Akupunktura	Zvýšení
Biofeedback trénink	Zvýšení
Relaxační trénink	Zvýšení
Rybí a olivový olej v dietě	Zvýšení
Sepse	Snížení + snížení přežití
Akutní IM	Snížení + snížení přežití
KVO	Snížení
Revmatoidní artritida, zánětlivé onemocnění střev, SLE, sarkoidóza	Snížení
Trauma hlavy	Snížení
Obezita	Snížení
Stárnutí	Snížení

Neuronální reflexy spouštějí akutní a chronickou imunitní odpověď, horečku, anorexii, inzulinovou rezistenci, chronickou nevolnost, depresi a kachexii.

Indikátorem funkce nervus vagus je variabilita srdečního rytmu (HRV). Ta je snížena např. u revmatické choroby a u deprese. Příznivý vliv na funkci nervus vagus (stimulaci) má kromě přímé sNV řada faktorů – např. aerobní cvičení, meditace, akupunktura, relaxační trénink či rybí a olivový olej v dietě (tabulka 1).⁹ Nové poznatky ukazují, že kardiovaskulární fitness je spojena se zvýšenou vagovou aktivitou a se snížením hodnot TNF, IL-6 a C-reaktivního proteinu, což souvisí se snížením metainflamace, jež je podkladem aterosklerózy krevního řečiště. Tak by se cvičení mohlo kauzálně podílet na prevenci zánětlivých změn vaskulatury.

Jako zánětlivý reflex označujeme stimulaci nervus vagus, která přes adrenergní splenický nerv vede k aktivaci imunocytů a celé imunitní kaskády ve slezině. Existuje také tzv. gateway reflex, tedy situace, kdy místní neuronální aktivace vytvoří bránu pro vstup patogenních CD4+ T-buněk do centrálního nervového systému (CNS) tím, že zvýší expresi CCL20, zejména v oblasti L5, a sympatická neuronální činnost aktivuje „zesilovač“ IL-6, což vede k místnímu zvýšení exprese CCL20 s následnou akumulací patogenních CD4+ T-buněk ve stejné míšňí úrovni. To dokazuje kritickou roli CCL20 v patogenezi autoimunity v CNS. Genovou expresi CCL20 indukují mikrobiální složky, jako jsou lipopolysacharidy, a zánětlivé cytokiny, jako jsou TNF a IFN- γ (snížuje ji IL-10).

Mechanoreceptory střeva jsou aktivovány roztažením střev a chemoreceptory jejich obsahem – zde má klíčovou pozici střevní mikrobiota. Ta hraje několik významných rolí – bojuje s patogenními mikroby, pomáhá trávit potravu, stimuluje imunitní systém, syntetizuje vitaminy a chrání epitelální buňky střeva. Symbionty, jako jsou bifidobakterie a laktobacily, snižují střevní permeabilitu, endotoxemii 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 nerovnováhy a převahy patobiontů mohou být metabolické nemoci, diabetes mellitus 2. typu, zánětlivý tračník, kardiovaskulární onemocnění atp. Poměr mezi symbionty a patobionty je závislý na diverzitě celé mikrobioty, což znamená, že čím více máme bakteriálních genů ve střevě, tím jsme na tom lépe.¹¹

Střevo, resp. střevní mikrobiota komunikuje s mozkem třemi hlavními cestami – pomocí serotoninu, cytokinů a metabolitů.¹² Termín dietární protizánětlivý reflex pochází z experimentálních studií, které ukázaly, že mikrobiální kolonizace střeva (humorální a neuronální signalizace z imunitního systému jako odpověď na střevní mikrobiom) ovlivňuje vývoj mozku. Zvířata bez bakteriálního osídlení 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 vede k úpravě stavu).¹³

Existuje také imunosupresivní iktový reflex, který odráží zkušenost, že pneumonie a jiné infekce zvyšují morbiditu a mortalitu po iktu (pacienti po iktu jsou imunosuprimováni). V animálním modelu iktus zvyšuje vulnerabilitu k infekci. Příčinou je adrenergně mediováný defekt v aktivaci lymfocytů.

Riziko bakteriální infekce je výrazně sníženo podáním T-buněk a NK-buněk první den po iktu či po podání propranololu (β -blokátor).¹⁴

Předmětem zájmu četných výzkumných prací byl i potenciální infekční původ schizofrenie a obecně vztah mezi imunitou a schizofrenií. Ze spuštění schizofrenie byly podezřívány virové vektory, což nebylo prokázáno. Jistá asociace mezi virovou infekcí a schizofrenií však není vyloučena.¹⁵ Česká práce dokonce poukázala na asociaci mezi schizofrenií a toxoplazmózou, která sice není kauzální, ale je v patogenezi schizofrenie velice důležitá.¹⁶

Lze shrnout, že při sledování etiopatogeneze duševních onemocnění se pohybujeme v několika doménách kauzality. Aktivace stresové osy znamená, že tato onemocnění souvisí s imunosupresí a jsou svým způsobem diabetogenní. Tlumení bolesti nepředstavuje jen subjektivní úlevu pacientovi, ale je i terapeutickým zásahem, při kterém se omezuje proces přechodu zánětu do stavu nemoci. Kaskádu bolest–stres–prodloužené hojení tak můžeme přerušit i jinak než farmakologicky. Neuroimunitní reflex byl demonstrován na příkladu ovlivnění vagové aktivity; nervus vagus hraje pro imunitní obranu totiž zásadní roli. Zlepšení funkcí nervus vagus lze docílit řadou aktivit, mimo jiné i nutričně (omega-3 nenasycené mastné kyseliny). Zásah aerobního cvičení do prevence zánětlivých změn vaskulatury se zdá být kauzální. Střevní mikrobiota komunikuje s mozkem cestou serotoninu, cytokinů a metabolitů. Převaha patobiontů podporuje rozvoj řady metabolických a zánětlivých onemocnění. Existují nekauzální asociace mezi vybranými infekcemi a schizofrenním procesem, které otevírají nové potenciální léčebné cíle.

Literatura

- 1 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–389.
- 2 Marucha PT, Kiecolt-Glaser J, Faveghi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med* 1998;60:362–365.
- 3 Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, et al. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995;364:1194–96.
- 4 Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, et al. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:798–809.
- 5 Solowiej K, Mason V, Upton D. Review of the relationship between stress and wound healing: part I. *J Wound Care* 2009;18:357–66.
- 6 Upton D, Solowiej K, Hender C, et al. Stress and pain associated with dressing change in patients with chronic wounds. *J Wound Care* 2012;21:53–4,56,58 passim.
- 7 Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Br J Anaesth* 2008;101:40–4.
- 8 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458–462.
- 9 Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. *J Exp Med* 2012;209:1057–68.
- 10 Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010;140:871–882.
- 11 Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8:42.
- 12 Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature* 2015;526:312–4.
- 13 Diamond B, Huerta PT, Tracey K, et al. 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;33:588–91.
- 14 Wong CH, Jenne CN, Lee WY, et al. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science* 2011;334:101–5.
- 15 Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189–92.
- 16 Horacek J, Flegl J, Tintera J, et al. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:501–9.