

Duše jako imunomodulátor

Cyril Höschl^{1,2}, Jiří Horáček^{1,2}

¹ Národní ústav duševního zdraví, Klecany

² 3. LF UK, Praha

Souhrn

Přehledná práce poukazuje na souvislosti mezi psychikou a imunitní obranou organismu a shrnuje nové poznatky o vztazích nervového a imunitního systému. V článku je také stručně popsán výsledek vlastní původní práce autorů o vztahu infekce a schizofrenie a jejich upozornění na možné imunomodulační působení antipsychotik.

Klíčová slova: antipsychotika – bolest – imunita – infekce – psychika – schizofrenie – zánět

Mind as an immunomodulator

Summary

Review paper highlights the connection between psyche and the body's immune defense mechanisms and summarizes new findings on the relations between nervous and immune systems. The article also briefly describes the outcome of authors' own original works on the relationship between infections and schizophrenia, and their notice about possible immunomodulatory effects of antipsychotics

Key words: antipsychotics – immunity – infection – inflammation – mind – pain – schizophrenia

Zánětlivé procesy a mozková aktivita

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. Nověji medicína studuje vzájemný vztah mezi nervovým a imunitním systémem. Je evidentní, že dysregulace vedoucí k zánětu může být na pozadí různých psychiatrických příznaků či poruch nebo jim alespoň časově předcházet [1]. Proto se také nedávno začala věnovat pozornost též možnému imunomodulačnímu efektu psychofarmak [2].

Zánět je proces, při kterém se mobilizují, akumulují a aktivují krevní leukocyty včetně fagocytů. V mozku funkci makrofágů plní mikroglie. Zánětlivé imunitní buňky produkují cytokiny, z nichž některé dále podporují zánět, jiné, zejména v pozdějších stádiích, zánětlivou odpověď na principu jakési zpětné vazby tlumí. Mezi hlavní prozánětlivé cytokiny patří interleukin (IL) 1β, IL6 a tumor nekrotizující faktor alfa (TNFα). Tyto cytokiny jsou primárně produkovány makrofágy, neutrofily a dendritickými buňkami a přispívají k místnímu i systémovému účinku včetně stimulace imunitních buněk, vyvolání horečky a uvolnění proteinů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein (CRP) z jater. Také se ovšem mohou podílet na septickém šoku, kardiovaskulárních alteracích a inzulinové rezistenci. Jinými slovy, zatímco tyto cytokiny jsou v akutní fázi zánětlivé odpovědi adaptivní a důležité, jejich chronické zvýšení v pozdějších fázích

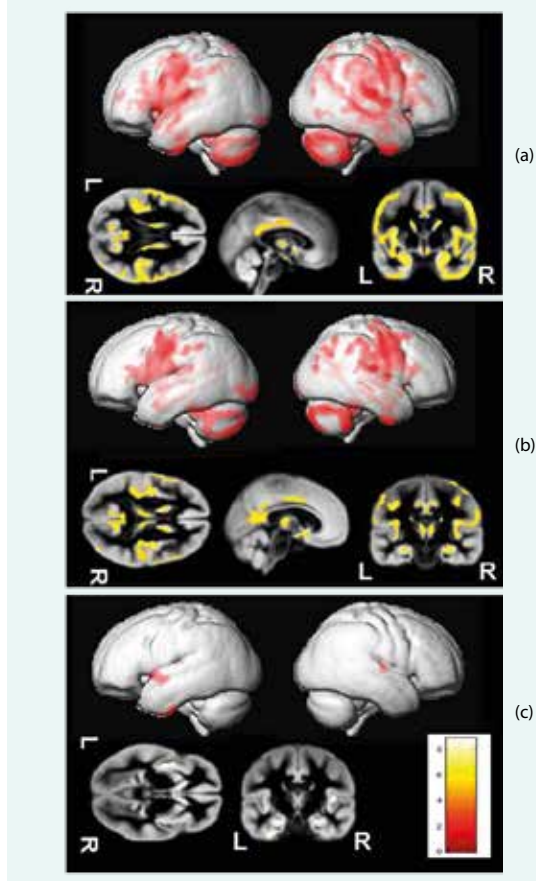
může poškodit tkáň a podílet se na rozvoji autoimunitních poruch. Některé zánětlivé markery plní dvojí funkci, tj. jak podporují, tak potlačují zánět, čímž se pochopení těchto regulací dále komplikuje.

Jak akutní, tak chronický zánět může přímo ovlivňovat mozkovou aktivitu. Prozánětlivé cytokiny mohou zvyšovat produkci a uvolnění kyslíkových radikálů a nitrátů. Cytokiny mohou také nepřímo ovlivňovat CNS modulováním aktivity těch monoaminergních systémů, jež jsou hlavními terči psychofarmakologických intervencí. Vzestup hladin cytokinů redukuje biologickou dostupnost serotoninu – částečně tím, že cytokiny aktivují kompetitivní tryptofanové metabolické dráhy, ale také up regulací transportéru a transportních mechanismů [1]. Různé studie také doložily vztah mezi zánětem a glutamatergním systémem [3]. Cytokiny augmentují glutamatergní uvolnění z astrocytů při současně inhibici exprese glutamatergních transportérů, což má za následek zvýšenou koncentraci extracelulárního glutamátu, jenž působí potenciálně excitotoxicky [4,5]. Vysoké hladiny cytokinů jsou také vázány na zvýšenou aktivitu klíčových enzymů kynureninové dráhy, což vede ke zvýšeným koncentracím metabolitů kynureninu [6]. Stojí za pozornost, že aktivace této dráhy zprostředkovává inhibiční efekt IL1β na neurogenezi a může vyústit v excitotoxický účinek zvýšenou produkcí kyseliny chinolinové, jež je agonistou N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru [7,8].

Infekce a psychóza

Tyto souvislosti propojila s dosavadním výzkumem morfologie mozku u psychotických nemocných skupina pracovníků Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ) kolem Jiřího Horáčka a Filipa Španiela. Naše výzkumné týmy potvrdily předchozí nálezy, že schizofrenní nemocní vykazují v porovnání s kontrolními osobami zmenšený objem šedé kůry mozkové v různých oblastech mozku i celkový objem mozku [9]. Jaké bylo však naše překvapení, když jsme u našich pacientů zároveň provedli také sérologické vyšetření na toxoplazmózu (toxó) a porovnali výsledky pacientů toxó-séropozitivních se séronegativními. Ukázalo se, že výrazné morfologické změny mozku oproti kontrolám vykazují pouze toxó-séropozitivní schizofrenní nemocní, kdežto toxó-negativní schizofrenní nemocní prakticky nikoli. Výsledek může znamenat, že určitá infekce, v tomto případě *Toxoplasma gondii*, může být na

Obr. Srovnání schizofrenních a kontrolních osob vykazuje nezávisle na přítomnosti latentní toxoplazmózy významnou redukci objemu šedé hmoty u schizofrenních osob (a), rozdíl mezi pacienty a kontrolami byl více vyjádřen u *Toxoplasma gondii* pozitivních nemocných (b) nežli v případě srovnání neinfikovaných (c). Upraveno podle [9]



pozadí některých (ne-li všech) rozdílů v morfometrii šedé hmoty u schizofrenie (obr) [9].

Můžeme tedy chorobný proces u schizofrenie nahlížet jako důsledek interakce infekce (v tomto případě toxoplazmózy), určité genetické vulnerability a poruch na úrovni metabolismu tryptofanu, jenž je místo na serotonin přeměňován převážně na kyselinu kynureninovou, případně přes 3-OH-kynurenin na kyselinu chinolinovou. Přeměna tryptofanu na kynurenin je katalyzována mj. tryptofan/indolamin 2,3-dioxygenázou (TDO, resp. IDO). TDO je zvýšena u schizofrenie a IDO je markantně zvýšena cestou interferonu γ u toxoplazmózy. Z kynureninu vzniká působením kynureninaminotransferázy kyselina kynureninová, která je svým způsobem psychotomimetická, protože působí antagonisticky na NMDA receptorech. Působením toxoplazmózy je kyselina kynureninová např. u myši zvýšena až 7krát [10]. Přeměnu kynureninu na 3-hydroxy-kynurenin a dále na kyselinu chinolinovou facilituje kynurenin 3-hydroxyláza (jinak také kynurenin 3-monooxygenáza – KMO), jež je také významně zvýšená působením toxoplazmózy cestou interferonu γ . Kyselina chinolinová je neurotoxická svým agonistickým působením na NMDA receptory [11–15]. Metabolity kynureninové dráhy by mohly zprostředkovat rovněž efekt infekcí prodělaných v intrauterinním období vývoje na pozdější rozvoj schizofrenie. Zvýšení jejich hladin (včetně kyseliny chinolinové) jsme prokázali u dospělých potkanů prenatálně imunostimulací bakteriálním endotoxinem lipopolysacharidem [3]. Z těchto zjištění také vyplývají inovativní terapeutické hypotézy. Můžeme si představit, že by se podařilo uvést do praxe inhibitory kynureninaminotransferázy, jež by blokovaly přeměnu tryptofanu na kyselinu kynureninovou, a tím by se oslabil vliv čistě psychotogenní metabolické dráhy u schizofrenie, anebo inhibitor KMO, který by omezil případné negativně morfogenní působení infekce cestou kyseliny chinolinové [16–18]. Zde se možná začíná rýsovat, kromě zajímavého a stále ještě ne zcela doceněného psychotogenního působení kyseliny chinolinové, také možnost dalších terapeutických modalit v oblasti ovlivnění psychózy [8].

Imunita, stres a bolest

Cytokiny také mohou narušit zpětnou vazbu neuroendokrinního stresového systému (hypotalamo-hypofýzo-nadledvinové osy), což se může podílet na rozvoji různých psychiatrických poruch včetně deprese a psychózy [19–21]. Jedním z nejdůležitějších zprostředkovatelů spojení mezi psychikou a imunitou je vskutku osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny, a především 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 ukazatelem diagnózy primární deprese [22]. Ví se, že projevy chronického stresu nejsou nepodobné fenotypu deprese, s níž sdílí příznaky, jako jsou anhedonie a dysforie. Stres a deprese také do značné míry vykazují společnou epidemiologii (fyzický i psycho-

logický stres a deprese segregují). Účinek kortizolu (zvýšeného v depresi a ve stresu) při obraně organismu je dvojznačný. Na jednu stranu potlačuje zánět a jeho negativní projevy, na druhou stranu působí imunosupresivně a snižuje tedy obranyschopnost organismu. Rány po biopsii se studentům ve zkuškovém stresu hojily v průměru o 3 dny déle než o prázdninách [23]. Stres je provázen elevací kortizolu, a ten koreluje s prodloužením hojení i se subjektivním prožitkem stresu [24].

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 krátit hojení, a to znamená výrazně ušetřit mj. za hospitalizace [25]. Důsledky bolesti jsou mediovány mj. stresem a prodlouženým hojením, jež vedou k nižší kvalitě života a k vyšším nákladům. Za normálních okolností probíhá řízení odeznění zánětu tak, že zánět, jenž je spuštěn na humorální, buněčné a neurální úrovni, buď přetrvává, což vede k nemoci, anebo se upraví, což vede nakonec k uzdravě. Do tohoto procesu negativně zasahuje přetrvávající bolest, neboť působí jako stresor.

Imunita a duševní poruchy

Dnes se považuje za prokázané, že cytokiny jsou mohutnými modulátory neurogeneze a neuroplasticity. Podání IL1 β vede např. k down regulaci exprese mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) v potkaních hipokampech [26]. Jak prozánětlivé cytokiny, tak BDNF navíc působí na stejné intracelulární dráhy, jež se podílejí na neuroplasticitě, jako je kinázová kaskáda mitogenem aktivovaného proteinu (MAP) a fosfatidylinositol-3-kináza/AKT přenos, jakož i následné regulace apoptózy [27]. Mnoho psychiatrických poruch, jejichž patogeneze sdílí s imunitní odpovědí uvedené mechanismy, je vskutku asociováno se změnami imunitního systému [28–30]. Problém však je, že pouze některé z abnormalit imunitní či zánětlivé odezvy jsou stabilní a mohou být nahlíženy jako trait-markery, zatímco jiné různé fluktuují podle klinického stavu nebo jsou vázány na specifické příznaky [31]. Metaanalýzy [28,32] potvrdily, že abnormality v hladinách cytokinů se opakovaně vyskytují u schizofrenie a např. IL6 může být možná state-markerem tohoto onemocnění, poněvadž je zvýšen pouze u aktuálně psychotických, nikoliv u stabilizovaných a bezpříznakových pacientů, jejichž hladiny se od kontrol neliší. Jiné zánětlivé markery, jako TNF α a interferon INF γ , jsou zvýšeny jak během akutní fáze, tak v remisi, a mohou tudíž být nahlíženy jako možné trait-markery [31,32].

Podobně se množí zprávy o asociaci mezi vzestupem CRP a IL6 a následnými depresivními příznaky. Hladiny některých cytokinů, jako IL1RA, IL6, IL8 a INF γ , se u depresivních pacientů po ústupu deprese normalizují, což potvrzuje přítomnost zvýšených zánětlivých aktivit během akutní fáze deprese [33]. Je třeba mít také na paměti přímý důkaz vztahu mezi zánětlivou aktivitou a neuropsychiatrickými příznaky, jakými jsou např. vedlejší účinky léčby IFN α u takových poruch, jako je hepatitida C. Dlouhodobé účinky této léčby totiž zahrnují

únavu a depresivní příznaky, jež se vyskytují až u 80 %, resp. 60 % léčených jedinců, u kterých je také riziko akutních vedlejších účinků zahrnujících stavy zmatenosti, psychotické příznaky a poruchy řeči [34]. Z vývojového hlediska je důležité, že dětská traumata, jež mohou být precipitátory psychiatrických poruch, zároveň stimulují uvolnění řady zánětlivých markerů! Raný stres možná vede ke změnám neuroimunitních funkcí, jež mají za následek proinflamatorní stav v dospělosti, který může přispět k rozvoji neuropsychiatrických poruch.

Imunita a antipsychotika

Všechny tyto souvislosti mezi funkcí či poruchami nervové soustavy a imunitního systému nabádají také ke zkoumání, zda psychotropní modalita, např. antipsychotika, nepůsobí rovněž cestou ovlivnění imunitních dějů, resp. prozánětlivých mechanismů [30]. Hromadí se důkazy o tom, že různá psychofarmaka včetně antidepresiv a antipsychotik vedou ke změnám u některých, ale ne u všech zánětlivých markerů, jež se objevují u psychiatrických pacientů. O působení antipsychotik na imunitní systém se nyní objevilo několik zajímavých zpráv, z nichž jedna se týká aripiprazolu [35]. Autoři si kladli za cíl vyhodnotit změny v sérových hladinách C-reaktivního proteinu (CRP), inzulinu a cytokinu (IL6, TNF α , IL1 β , INF γ , sTNFR1, IL12, IL23, IL1Ra, TGF β 1, IL4 a IL10) u pacientů léčených antipsychotiky po přechodu na aripiprazol. Soubor tvořilo 17 pacientů léčených pro psychotické onemocnění, studie trvala 28 dní a předchozí léčba zahrnovala různá antipsychotika jak první, tak druhé generace. Na aripiprazol byli pacienti převedeni zkříženou titrací během 3 dnů. Výsledky přinesly jednak známá zjištění, že posuzováno poklesem skóre stupnice PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) je aripiprazol účinný a že lze při přechodu z jiných antipsychotik také očekávat úbytek hmotnosti, který v tomto případě činil 2,7 %. Mnohem zajímavější však byly výsledky imunitního testování. Po aripiprazolu došlo k významné ($p < 0,001$) redukci hsCRP, inzulinu, IL1 β , IL6, TNF α , sTNFR1, IL12, IL23, IL1Ra, TGF β 1, IL4 a na hladině $p < 0,05$ také INF γ . Zároveň došlo k signifikantnímu vzestupu IL10 ($p < 0,001$). Aripiprazol tedy zjevně omezuje zánětlivé procesy posilováním protizánětlivé signalizace a oslabováním signalizace prozánětlivé. Vzestup IL10 znamená, že aripiprazol takto nepřímou redukuje výdej IL23 z makrofágů, a tak snižuje produkci důležitých mediátorů, jež hrají roli převážně ve vrozené imunitě. Není bez zajímavosti, že zvýšená hladina cirkulujícího IL10 pozitivně koreluje s citlivostí inzulinových receptorů a působí proti inzulinové rezistenci vyvolané IL6/TNF α . Zvýšená hladina IL10 může tedy teoreticky působit jakousi ochranu proti metabolickému syndromu a diabetes mellitus 2. typu, jehož prevalence je u schizofrenních (a bipolárních) pacientů zvýšena.

Imunita a antidepresiva

Pokud jde o imunomodulační účinek antidepresiv, zdá se, že ačkoli je nesporný, nálezy nejsou zcela jednoznačné

a efekt antidepresiv není jednosměrný. Některá antidepresiva také v závislosti na typu experimentu, dávkování apod. mohou zánět stimulovat. (Ostatně podobně rozporné jsou nálezy i u většiny výše nejmenovaných antipsychotik.)

Navzdory uvedeným potížím mohou zánětlivé markery již dnes sloužit k predikci terapeutické odpovědi a indikovat zánět jako léčebný terč. Tak základní hladiny IL6 mohou predikovat terapeutickou odpověď na ketamin u farmakorezistentních depresivních pacientů, protože vyšší hladiny IL6 se vyskytují mezi respondéry. V této souvislosti není bez zajímavosti, že naše skupina rovněž prokázala, že samotná akutní administrace ketaminu snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů, které regulují výdej serotoninu [36]. Zajímavý nálezy přinesli v této oblasti Raison a Rutherford [37], kteří u farmakorezistentních depresivních pacientů zjistili, že zatímco přidání antagonisty TNF α infliximabu k antidepresivům nemělo žádný celkový přídatný efekt na míru deprese, tento efekt se stal významným, když se posuzoval pouze u jedinců, kteří měli vyšší základní hladiny CRP.

Antiflogistika v léčbě duševních poruch

Nedávné metaanalýzy studií, zkoušejících protizánětlivé látky (inhibitory cyklooxygenázy) jako přídatnou léčbu u psychóz, ukázaly velmi různý účinek jednotlivých protizánětlivých preparátů. Celkově mírný byl účinek aspirinu, N-acetyl-cysteinu a estrogenů, zatímco další látky, jako celekoxib a minocyklin, neměly žádný nebo minimální efekt [38]. Víme, že imunitní systém je vysoce integrován s metabolickým systémem a že zvýšená úroveň zánětlivých markerů může predisponovat nejenom k horší terapeutické odpovědi, ale také k rozvoji těžších metabolických abnormalit [39]. Proto lze v této fázi uvažovat o přidání protizánětlivých agens k léčbě zatím jenom u těch pacientů, u kterých jsou zánětlivé markery zvýšeny, neboť u nich může jít i o potenciální prevenci nežádoucích metabolických účinků.

Imunitní a zánětlivé „reflexy“

Dalším přemostěním mezi psychikou a imunitou je aktivita n. vagus. Horečka u savců po intraabdominálně podaném IL1 β vyžaduje intaktní n. vagus [40]. Akční potenciály vláken n. vagus jdou z jater do mozkového kmene, v němž aktivují descendentní neurotransmisi do sleziny, thymu a jiných orgánů [41]. Dráždění n. vagus významně inhibuje produkci cytokinů [42]. Tomu se říká inflamatorní reflex, který potvrzuje, že existují neuronální okruhy, jež udržují imunologickou homeostázu [43]. Její narušení a neschopnost utlumit zánětlivou reakci vyústí v patogenезi sepse, aterosklerózy, obezity, možná i rakoviny, plicních chorob, zánětlivého onemocnění střev, neurodegenerace, sclerosis multiplex a revmatoidní artritidy [44]. Kardiovaskulární fitness je spojena se zvýšenou vagovou aktivitou a snížením TNF α , IL6 a C-reaktivního proteinu, což souvisí se snížením metainflamace, jež je podkladem aterosklerózy krevního řečiště. Tak by se cvičení mohlo podílet na prevenci zánětlivých změn vaskulatury [43].

Dále existuje tzv. exercise pressor reflex, při němž se během cvičení stimulují mechanoreceptory a chemoreceptory v příčně pruhovaných svalech, což je cestou kmene propagováno do zvýšené aktivity cholinergních neuronů.

Další důležitou strukturou, která představuje přemostění mezi psychikou a imunitou, je gastrointestinální trakt. Neuronální signály aktivované požitím tuku spouštějí zánětlivý reflex. Mikrobiální kolonizace střeva ovlivňuje vývoj mozku. Germ-free zvířata 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, snazší polapitelnost predátory a přirozenými nepřáteli), a tak by mikrobiom vlastně mohl přispívat k regulaci mortality. Humorální a neuronální signalizace z imunitního systému jako odpověď na střevní mikrobiom ovlivňuje vývoj mozku [45].

Jinou 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 iktus v animálním modelu zvyšuje také vulnerabilitu k infekci. Příčinou je adrenergně mediovaný defekt v aktivaci lymfocytů. Riziko bakteriální infekce je výrazně sníženo podáním T a NK buněk 1. 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 [46].

Závěr

Imunitní a nervový systém jsou propojeny na mnoha úrovních, od molekulární až po fenomenologickou. Regulace zánětu evidentně modifikuje patogenезi některých duševních poruch, případně je její součástí. Nápadný je podíl infekce na rozvoji schizofrenie, podíl cytokinů na symptomatice deprese a imunomodulační působení některých psychofarmak. Mentální procesy mohou cestou stresové osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a cestou tzv. reflexů, zprostředkovaných autonomní inervací, modifikovat imunitní obranu organismu. Uvedené souvislosti otevírají slibné pole dalšího rozvoje neurobiologických témat spojujících neurobehaviorální výzkum s medicínou jako celkem.

Sdělní bylo podpořeno projekty „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo ED2.1.00/03.0078, financovaného z Evropského fondu pro regionální rozvoj, a LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I, a grantem AZV MZČR č. 15–29370A.

Literatura

1. Baumeister D, Russell A, Pariente CM et al. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and

- lifestyle factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49(6): 841–849. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00127-014-0887-z>>.
2. Höschl C, Horáček J. Nové poznatky o aripiprazolu jako výzva k hledání dalších antipsychotických modalit. *Psychiatrie* 2016; 20(1): 50–54.
 3. Kubešová A, Tejkalová H, Syslová K et al. Biochemical, histopathological and morphological profiling of a rat model of early immune stimulation: relation to psychopathology. *PLoS One* 2015; 10(1): e0115439. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115439>>.
 4. Ida T, Hara M, Nakamura Y et al. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neurosci Lett* 2008; 432(3): 232–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.047>>.
 5. Miller AH, Haroon E, Raison CL et al. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013; 30(4): 297–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/da.22084>>.
 6. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2011; 35(3): 722–729. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.011>>.
 7. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al. Interleukin-1β: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(4): 939–949. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.277>>.
 8. Vonka V, Horáček J. Indolamin 2,3-dioxygenáza v onkologii a psychiatrii. *Čas Lék čes* 2015; 154(1): 3–10.
 9. Horáček J, Flegl J, Tintěra 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(7): 501–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.573809>>.
 10. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull* 2007; 33(3): 652–653.
 11. Wilke I, Arolt V, Rothermundt M et al. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246(5): 279–284.
 12. Suzuki Y, Claflin J, Wang X et al. Microglia and macrophages as innate producers of interferon-gamma in the brain following infection with Toxoplasma gondii. *Int J Parasitol* 2005; 35(1): 83–90.
 13. Fernandes JF, Taketomi EA, Mineo JR et al. Antibody and cytokine responses to house dust mite allergens and Toxoplasma gondii antigens in atopic and non-atopic Brazilian subjects. *Clin Immunol* 2010; 136(1): 148–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.02.019>>.
 14. Nagineni CN, Pardhasaradhi K, Martins MC et al. Mechanisms of interferon-induced inhibition of Toxoplasma gondii replication in human retinal pigment epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64(10): 4188–4196.
 15. Silva NM, Rodrigues CV, Santoro MM et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine formation during in vivo infection with Toxoplasma gondii: induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. *Infect Immun* 2002; 70(2): 859–868.
 16. Pellicciari R, Rizzo RC, Costantino G et al. Modulators of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: synthesis and preliminary biological evaluation of (S)-4-(ethylsulfonyl) benzoylalanine, a potent and selective kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitor. *Chem Med Chem* 2006; 1(5): 528–531.
 17. Zwillig D, Huang SY, Sathyaikumar KV et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell* 2011; 145(6): 863–874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.05.020>>.
 18. Wonodi I, Stine OC, Sathyaikumar KV et al. Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(7): 665–674. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.71>>.
 19. Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21(1): 9–19.
 20. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(5): 603–611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psycheneu.2012.12.025>>.
 21. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 18: 13–24. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/7854_2014_304>.
 22. Höschl C, Stárka L, Roth Z et al. A specific laboratory test for primary depression. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 1985; 31(5–6): 347–364.
 23. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med* 1998; 60(3): 362–365.
 24. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG et al. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adult. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(6): 798–809.
 25. 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(2): 53–54.
 26. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. *J Neuroimmunol* 2004; 155(1–2): 119–126.
 27. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2002; 7(Suppl 1): S46–S56.
 28. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63(8): 801–808.
 29. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67(5): 446–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>>.
 30. Baumeister D, Ciufolini S, Mondelli V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology* 2016; 233(9): 1575–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-4044-5>>.
 31. Kubištová A, Horáček J, Novák T. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatr Danub* 2012; 24(Suppl 1): S153–S156.
 32. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70(7): 663–671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>>.
 33. Dahl J, Ormstad H, Aass HC et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 45: 77–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psycheneu.2014.03.019>>.
 34. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19(2): 105–123.
 35. Sobíš J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świątochowska E et al. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep* 2015; 67(2): 353–359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.007>>.
 36. Horáček J, Tejkalová H, Novák T et al. The influence of a subanaesthetic dose of ketamine on circulating pro-inflammatory cytokines and serotonin in brain reply. *Psychol Med* 2011; 41(8): 1787–1789.
 37. Raison C, Rutherford R, Woolwine BJ et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(1): 31–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>>.
 38. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2014; 40(1): 181–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt139>>.

39. Russell A, Ciufolini S, Gardner-Sood P et al. Inflammation and metabolic changes in first episode psychosis: preliminary results from a longitudinal study. *Brain Behav Immun* 2015; 49: 25–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.004>>.
40. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 1995; 183(1–2): 27–31.
41. Nijima A, Hori T, Aou S et al. The effects of interleukin-1 beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1991; 36(3): 183–192.
42. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405(6785): 458–462.
43. Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. *J Exp Med* 2012; 209(6): 1057–1068. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20120571>>.
44. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010; 140(6): 871–882. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>>.
45. 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(8): 588–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bies.201100042>>.
46. Wong CH, Jenne CN, Lee WY et al. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science* 2011; 334(6052): 101–105. <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1210301>>.

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych.

✉ cyril.hoschl@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

www.nudz.cz

Doručeno do redakce 23. 8. 2016

Přijato po recenzi 6. 10. 2016