

# Infekce, zánět a riziko vzniku neuropsychiatrických poruch

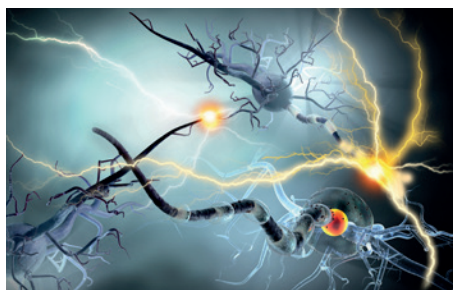
**Neuropsychiatrické poruchy (NPD) patří mezi celosvětově nejdůležitější příčiny morbidity a mortality a představují zátěž s významným počtem let prožitých v invaliditě. Na etiopatogenezi NPD se podílí několik faktorů jako je prostředí, genetik, imunoregulace a infekční agens. Výzkumy ukázaly roli zánětu v etiopatogenezi NPD. V poslední době se též poukazuje na roli latentních, často vícečetných koinfekcí jako faktoru, který zvyšuje riziko vzniku těchto onemocnění. Tímto problémem se zabývá inspirativní článek, publikovaný v roce 2020 v lékařském časopise Heliyon.<sup>1</sup> O jeho obsahu referujeme v následujícím textu.**

## Neuropsychiatrické poruchy a infekce

Řada studií ukázala, že vznik některých NPD souvisí s působením infekčních agens na centrální nervovou soustavu (CNS), a to buď jejich přímým účinkem na nervovou tkáň, nebo s tím, že tato agens podporují rozvoj zánětlivého procesu. Většinou jsou infekce způsobené těmito patogeny, které se podílejí na NPD, jako je *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV) a virus Epstein Barr (EBV), zpočátku asymptomatické, takže se o nich neví. Častá je souběžná infekce několika patogeny. Souvislost infekce s některými jednotlivými patogenními mikroorganismy s NPD byla zkoumána, ale dosud je velmi málo známo o významu vícečetných souběžných infekcí pro vznik a progresi NPD. Mohou souběžné nebo vícečetné infekce zvýšit riziko vzniku NPD? Jaká je možná souvislost souběžných nebo vícečetných infekcí s NPD? Autoři uvedeného článku navrhnou některé hypotézy pro interpretaci tohoto jevu.

## Teorie/hypotéza

Podle autorů článku řada nepřímých důkazů naznačuje, že se dvě nebo více infekcí může podílet na etiopatogenezi NPD. Důvodů k tomuto předpokladu je několik. Především je známo, že některé infekce jsou spojeny se vznikem NPD. Další skutečností, která přispívá k tomuto předpokladu je spojení infekcí se zánětlivým procesem. Tento proces je součástí etiopatogeneze NPD. Dalším význačným faktorem je, že vícečetné infekce vedou ke zvýšení koncentrace zánětlivých biomarkerů a mají větší etiopatogenetický dopad na vznik NPD než infekce jediným pa-



## Vznik některých neuropsychiatrických poruch souvisí s infekcemi CNS.

togenem. Proto podle autorů mnohočetné infekce mají větší etiopatogenetický vliv na vznik NPD a mají závažnější následky.

## Zánět a neuropsychiatrické poruchy

V posledních letech se při studiu NPD rozvíjí obor psychoneuroimunologie. Tento obor přispívá k objasňování role imunitních poruch v etiologii NPD. Mediátory zánětu interagují s biologickými cestami souvisejícími s etiopatogenezi NPD, jako je například neuroendokrinní aktivita, synaptická plasticita a ovlivnění neurotransmiterů. Zánět v nervovém systému aktivuje kynureninovou biochemickou dráhu, moduluje receptor N-methyl-D-aspartátu (NMDA) a snižuje produkci serotoninu, který se podílí

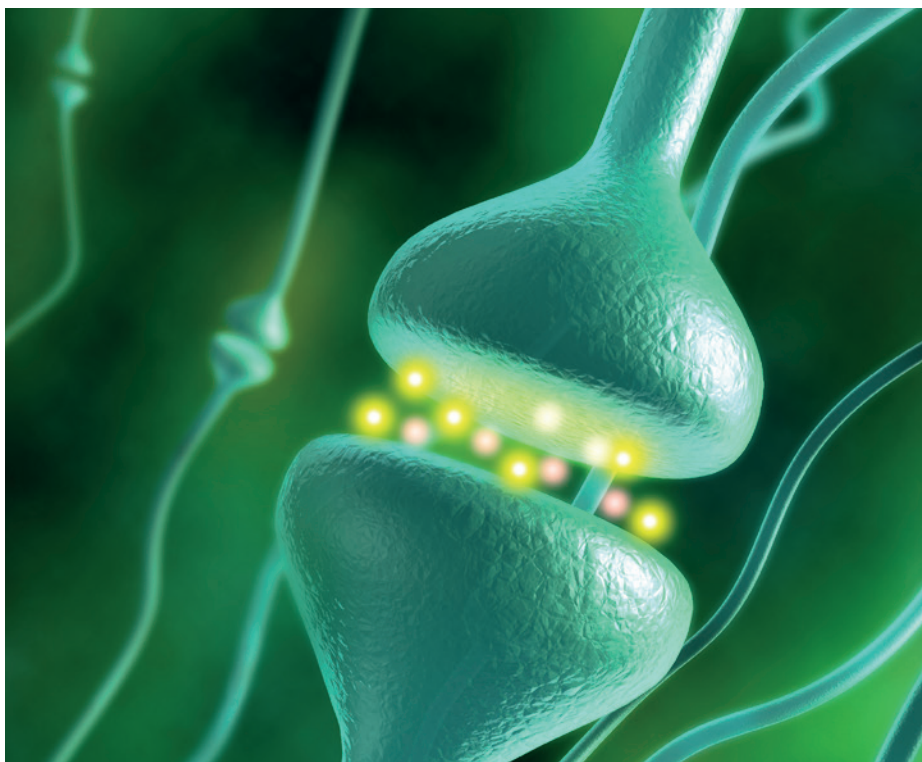
na vzniku některých NPD, například depresivní poruchy.

Zánětlivé cytokiny IL-6 a TNF- $\alpha$  zvyšují propustnost hematoencefalické bariéry (BBB, blood-brain barrier). Blokování těchto cytokinů brání otevírání BBB. Jedna z metaanalýz prokázala významné zvýšení koncentrace cytokinů IL-17, IL-23, IL-6, TNF- $\alpha$ , receptoru IL-2 (sIL-2R) a antagonisty receptoru IL-1 u pacientů s velkou depresivní poruchou (MDD, major depressive disorder), schizofrenií a bipolární poruchou ve srovnání s kontrolami. Pacienti se schizofrenií a bipolární poruchou mají zvýšené hladiny IL-1 $\beta$  a sIL-2R.

Výzkumy ukázaly, že faktor inhibující migraci makrofágů (MIF, macrophage migration inhibitory factor) má protektivní roli při rozvoji MDD zvýšením regulace PI3k/Akt/mTOR a účinkem na produkci zánětlivých cytokinů. Preklinické údaje ze studií in vitro, in vivo, ex vivo, a údaje od pacientů s Alzheimerovou chorobou ukázaly, že produkce MIF se při onemocnění zvyšuje a terapie zacílená na MIF má prospěšné účinky na průběh choroby. Přehled několika metaanalýz ukázal u několika NPD abnormální hladiny pro- i protizánětlivých cytokinů a chemokinů ve smyslu rozvoje prozánětlivých změn.

## Role autoimunity

Spojení mezi autoimunitními poruchami a NPD bylo prokázáno v několika epidemiologických výzkumech. Jedna metaanalýza prokázala, že pacienti s autoimunitní tyreoiditidou a roztroušenou sklerózou (RS) měli významně vyšší skóre deprese a úzkostných poruch. Jedna ze studií ukázala, že u pacientů s relaps-remitentní formou RS souběžný výskyt deprese nebo úzkostné poruchy je doprovázen zvýšením hladiny prozánětlivých cytokinů v mozkomíšním moku. U pacientů



s psoriázou vedla léčba anticytokinem anti-IL-17 k remisi deprese asi u 40 % z nich. Depresivní poruchy jsou běžné u pacientů s diabetem a u jiných autoimunitních poruch jako jsou idiopatické střevní záněty, systémový lupus erythematosus (SLE) a psoriáza.

### Protizánětlivá léčba NPD

Protizánětlivá léčiva lze použít u NPD jako adjuvans v kombinaci s antipsychotiky. Výsledky léčby těmito typy kombinací ukázaly, že použití protizánětlivých léčiv vede ke snížení závažnosti symptomů deprese. Protizánětlivé léky zlepšily pozitivní a negativní příznaky schizofrenie. V patogenezi a rozvoji NPD může hrát roli nevyvážená produkce cytokinů ve smyslu převahy zánětlivého typu těchto látek. Důkazy naznačují příznivou úlohu protizánětlivé léčby jako adjuvans v léčbě NPD.

### Antipsychotická terapie moduluje zánětlivé biomarkery

Dalším důkazem, který ukazuje na propojení mezi zánětlivým procesem a NPD, jsou účinky antipsychotik na biomarkery zánětu. Jak ukázaly některé studie, lithium, haloperidol, valproát, perazin, klomipramin, fluoxetin a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) moduluje zánětlivé biomarkery. Například SSRI snižují periferní hladiny IL-1, IL-6, TNF-alfa a IL-10. Studie

odhalily, že haloperidol významně omezil produkci zánětlivých cytokinů a nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B). Tato souvislost má komplexní charakter. Například jedna z metaanalýz prokázala, že klomipramin a fluoxetin snižují hladinu zánětlivých cytokinů IL-6, TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ , zatímco venlafaxin a mirtazapin jejich hladinu zvyšují.

### Význam latentních infekcí pro výskyt NPD

Infekce je jedním z faktorů, které stimulují zánět. Proto infekce představují prozánětlivý faktor, který je součástí etiopatogeneze NPD. Výzkumy prokázaly korelaci NPD s výskytem infekčních agens včetně T. gondii, CMV, HSV, EBV, viru zarděnek, spalniček, chřipky, viru varicella zoster (VZV) a chlamydií. Kromě přímého vlivu na centrální nervový systém působí infekce i na imunitní systém ve směru podpory zánětlivého procesu. Zánětlivé mediátory procházejí BBB a v CNS podporují zánět. Následkem tohoto procesu mohou infekce u těhotných žen způsobit zvýšení rizika vzniku NPD u potomků. V současné době je však k dispozici jen omezené množství informací o úloze infekcí v etiopatogenezi NPD.

### Synergická úloha souběžných infekcí

Souběžné infekce synergicky zvyšují závažnost základních onemocnění. Virové koin-

fekce mají určité konsekvence, které ovlivňují stav a reaktivitu imunitního systému. Například při epidemii španělské chřipky bylo 95 % úmrtnosti přičítáno souběžné bakteriální pneumonii. Souběžná infekce Streptococcus pneumoniae a chřipky podporuje zánět se silnou reakcí cytokinu IL-17, která vede ke zvýšení intenzity infekce. In vitro studie ukázala, že chřipka s toxiny Staphylococcus aureus zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů. Souběžná infekce HIV a viru hepatitidy C vede k hepatocelulárnímu poškození, zprostředkovanému prozánětlivými cytokiny. Výsledky studií ukázaly, že chronická infekce T. gondii potlačuje produkci protizánětlivých procesů a může vést k exacerbaci zánětu a sekundární polymikrobiální sepsi.

Rozsáhlá studie zjistila souvislost mezi infekcí T. gondii a schizofrenií a mezi infekcí CMV a výskytem suicidálních pokusů, neuróz a poruch nálady. Prevalence infekce Mycoplasma ssp., Chlamydia pneumoniae a lidského herpesviru 6 byla vyšší u pacientů s poruchou autistického spektra. Pacienti s infekcí HCV a HIV mohou mít vyšší riziko depresivních poruch. Dosud však neexistují analýzy, které by definitivně určily roli infekcí v etiopatogenezi NPD. Existují však některé důkazy, že vícečetné infekce mají závažnější následky než samotná infekce jediným patogenem.

### Závěr a budoucí směry

I když řada studií ukázaly roli infekcí v etiopatogenezi NPD, úloha souběžných infekcí nebyla dosud dostatečně systematicky studována. Některé studie naznačily, že například role genetických faktorů ve vzniku schizofrenie může být přeceňována, a že významná může být i role jiných faktorů. Studium interakcí mezi genetickými a environmentálními faktory může urychlit výzkum etiopatogeneze tohoto typu chorob. Studium role infekční etiologie u NPD může otevřít příležitosti pro rozšíření možností léčby NPD například antibiotiky, antivirovými nebo antiprotozoálními látkami. Porozumění vlivům infekcí na NPD může poskytnout nový pohled na etiologii, léčbu a prevenci NPD. ■

### Literatura

1. Abdoli A, Taghipour A, Pirestani M, et al. Infections, inflammation, and risk of neuropsychiatric disorders: the neglected role of "co-infection". Heliyon 2020;6:e05645.

PharmDr. Marek Lapka