

Duše jako imunomodulátor

Bolest, stres, deprese, schizofrenie a imunita

Cyril Höschl
www.hoschl.cz



National Institute of Mental Health, Klecany
& Charles University, 3rd Medical Faculty, Prague, Czech Republic

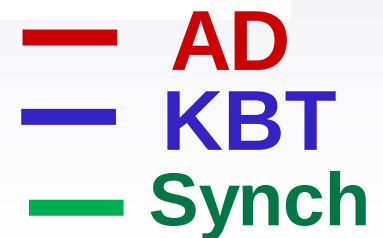


ACADEMIA
MEDICA
PRAGENSIS



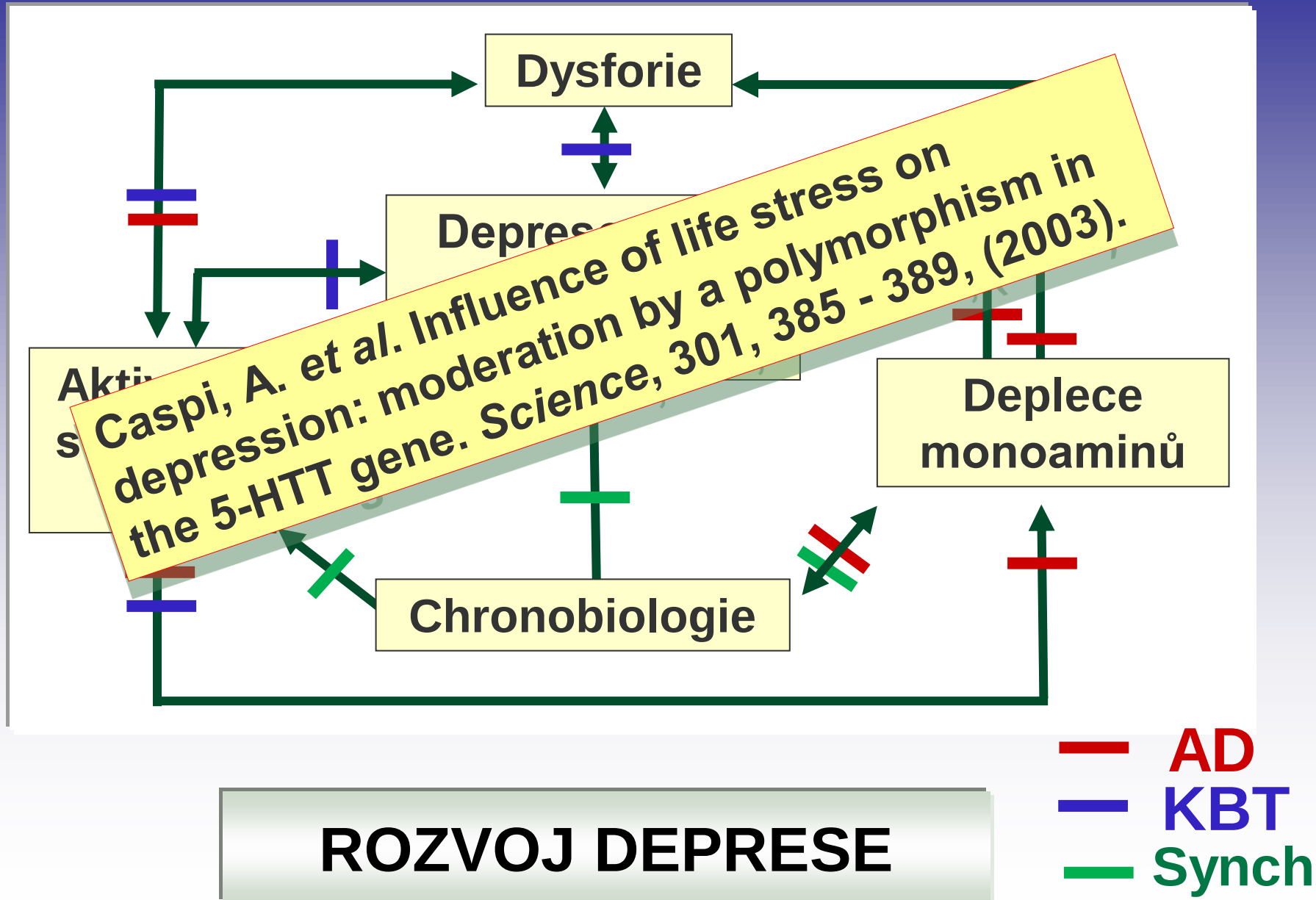
NI^MH

Konference Současnost a perspektiva sociální péče ve společnosti 21. století, Litomyšl 6.9.2023

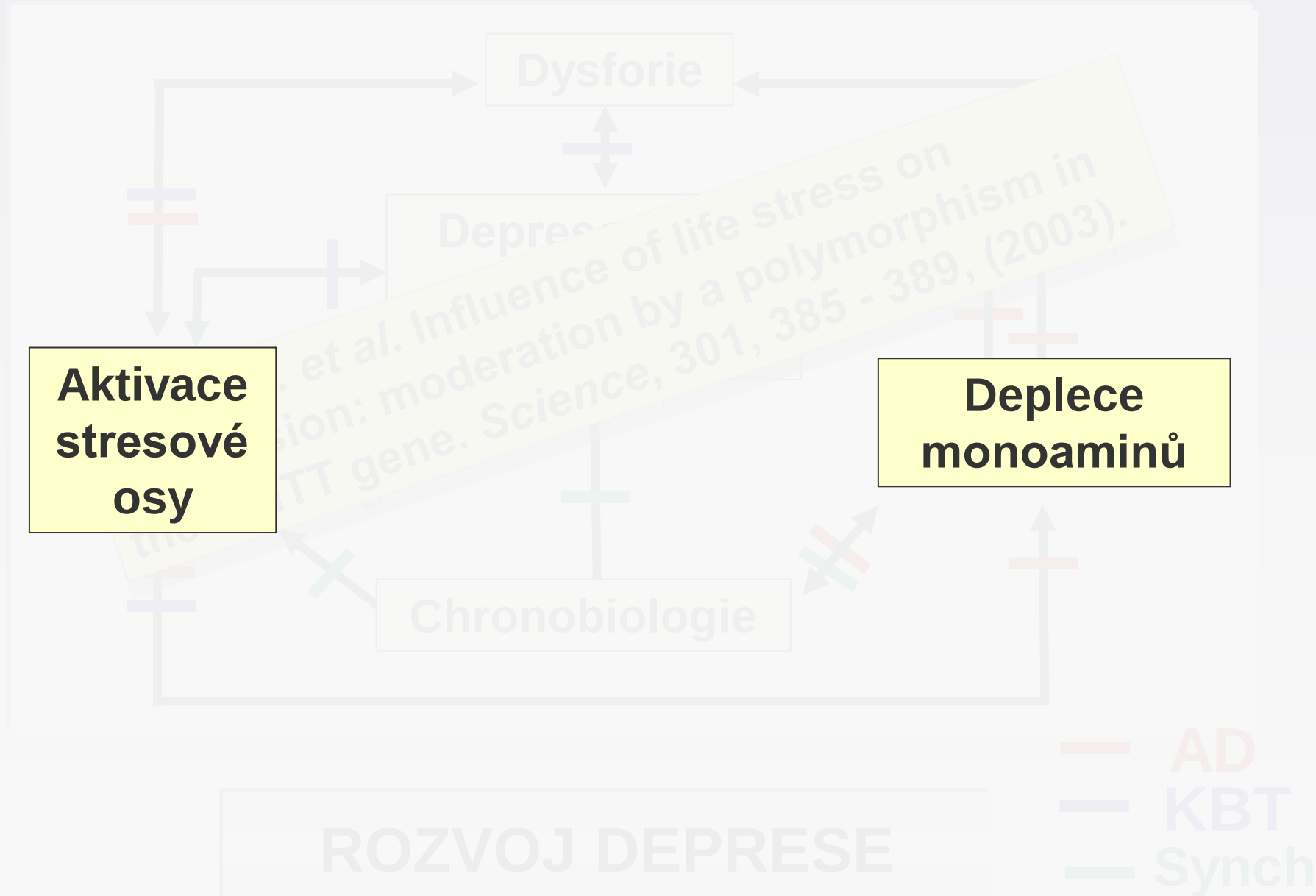


ROZVOJ DEPRESE

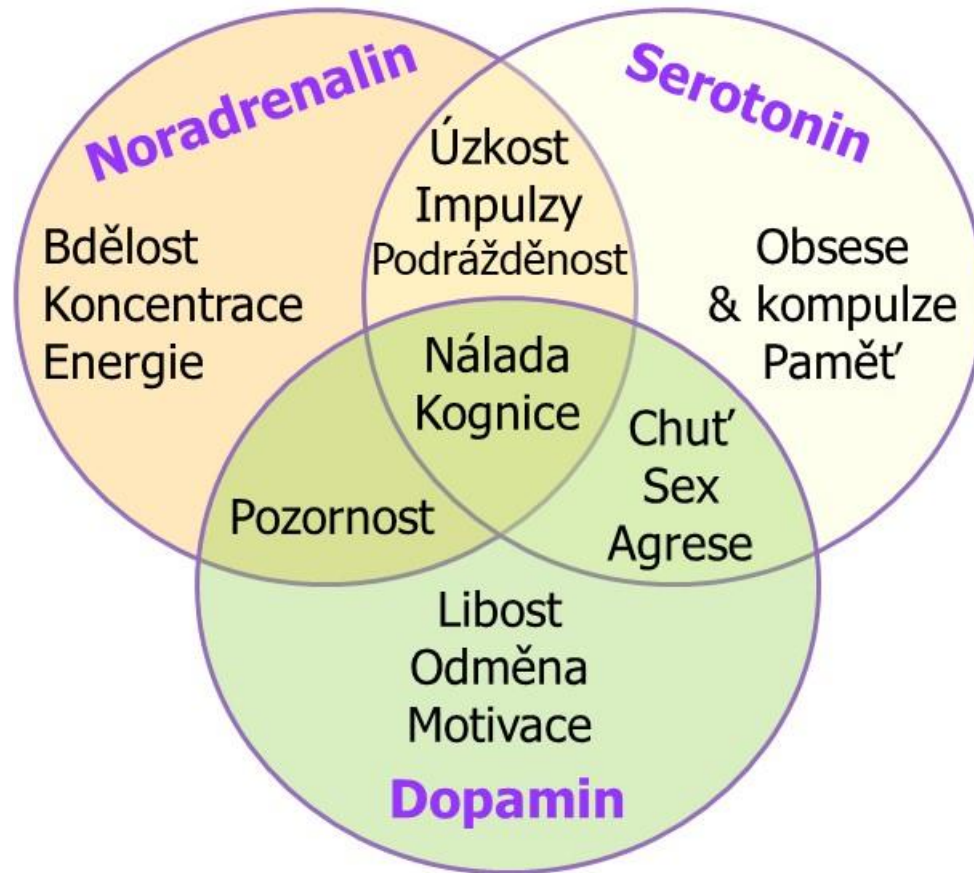
Domény kauzality a interakce faktorů



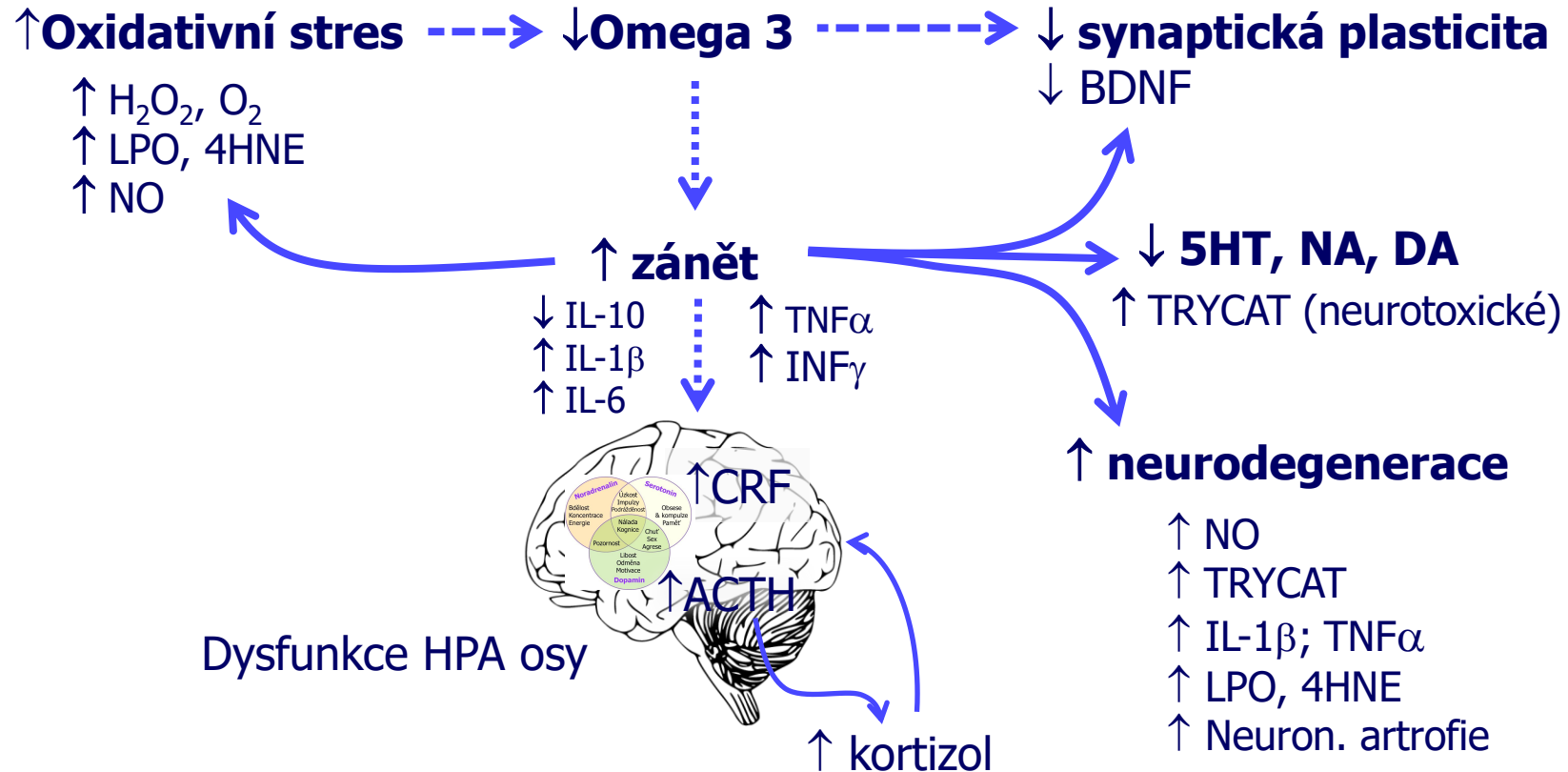
Domény kauzality a interakce faktorů



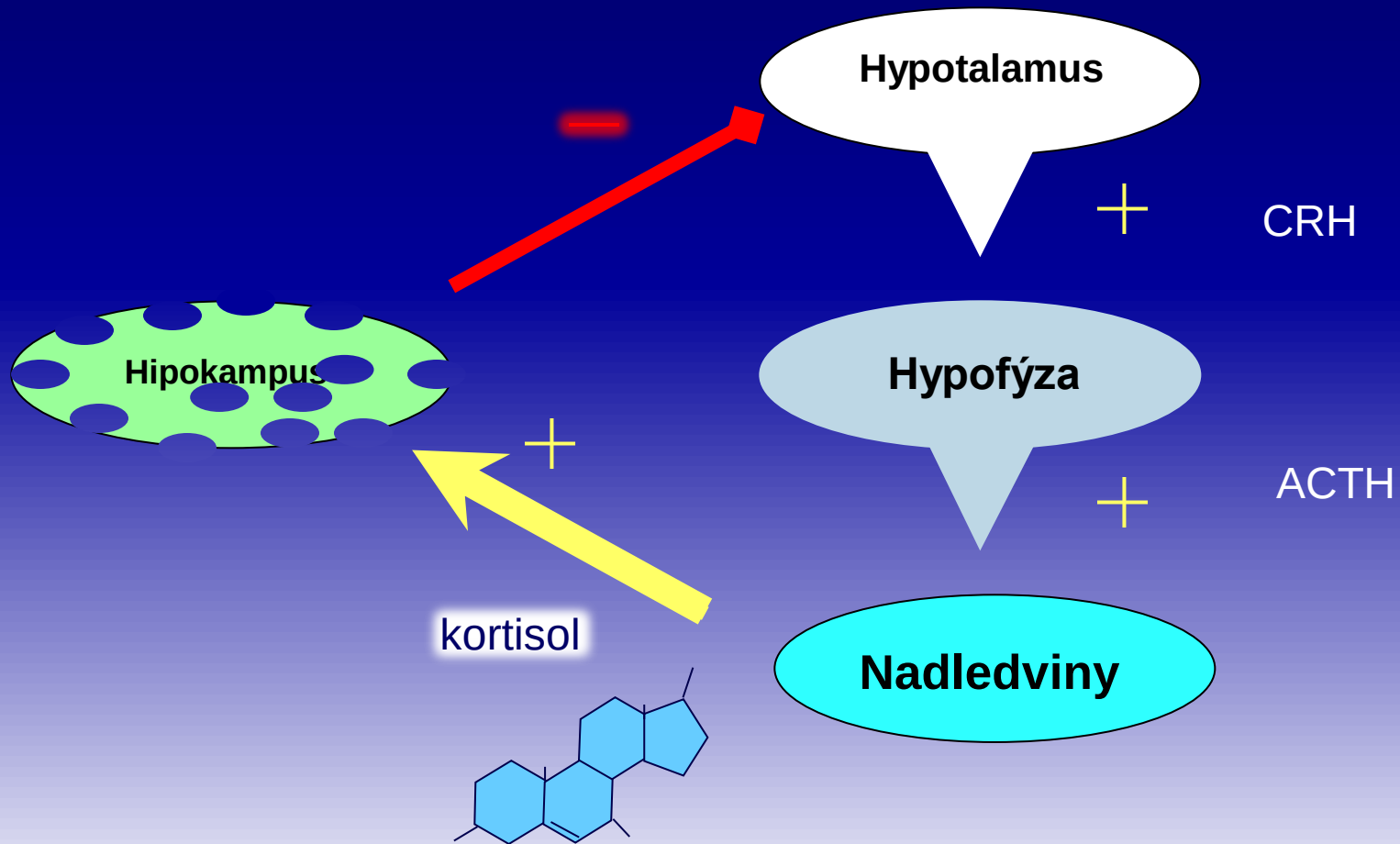
Patofyziologie deprese



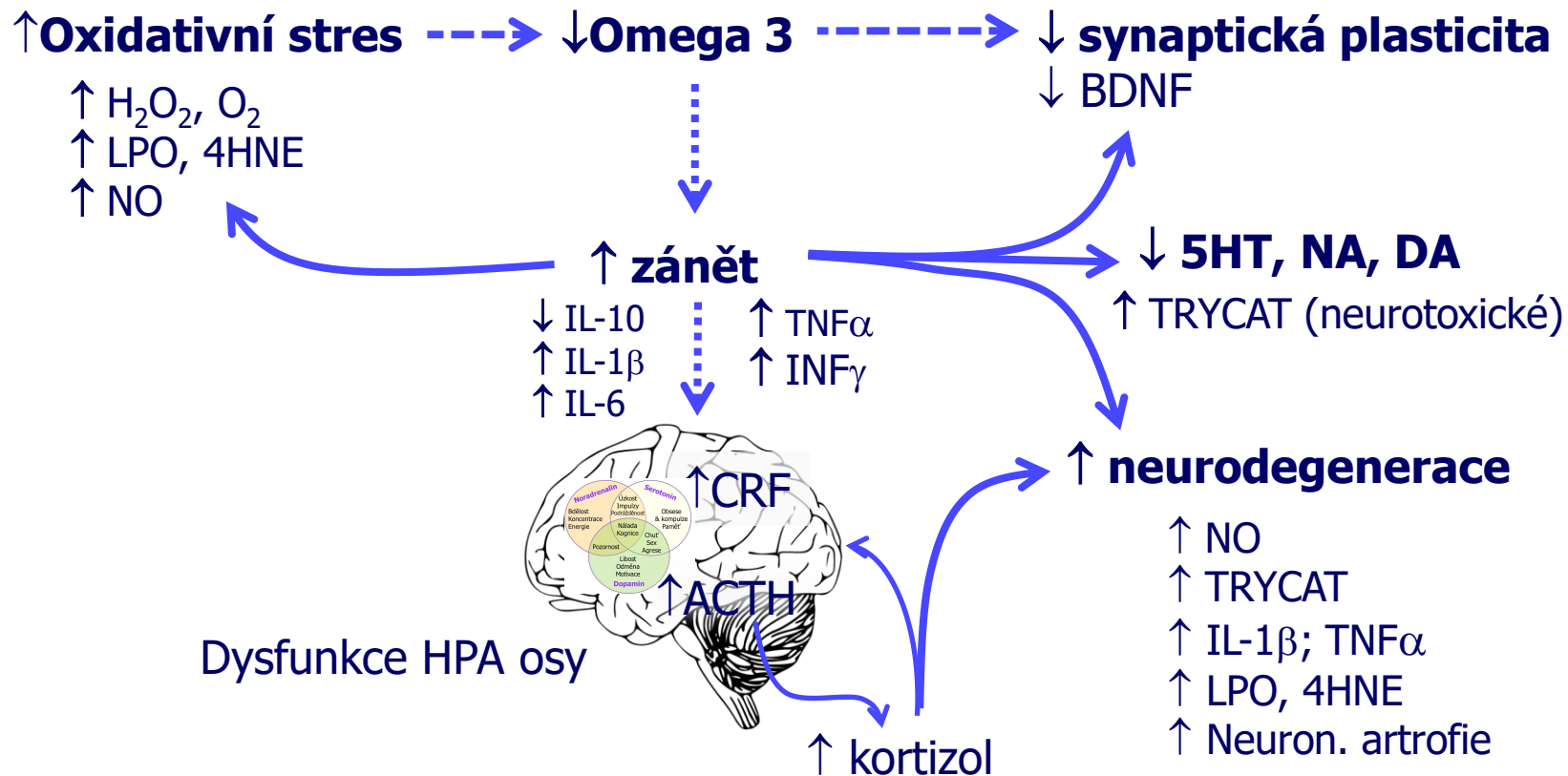
Patofyziologie deprese

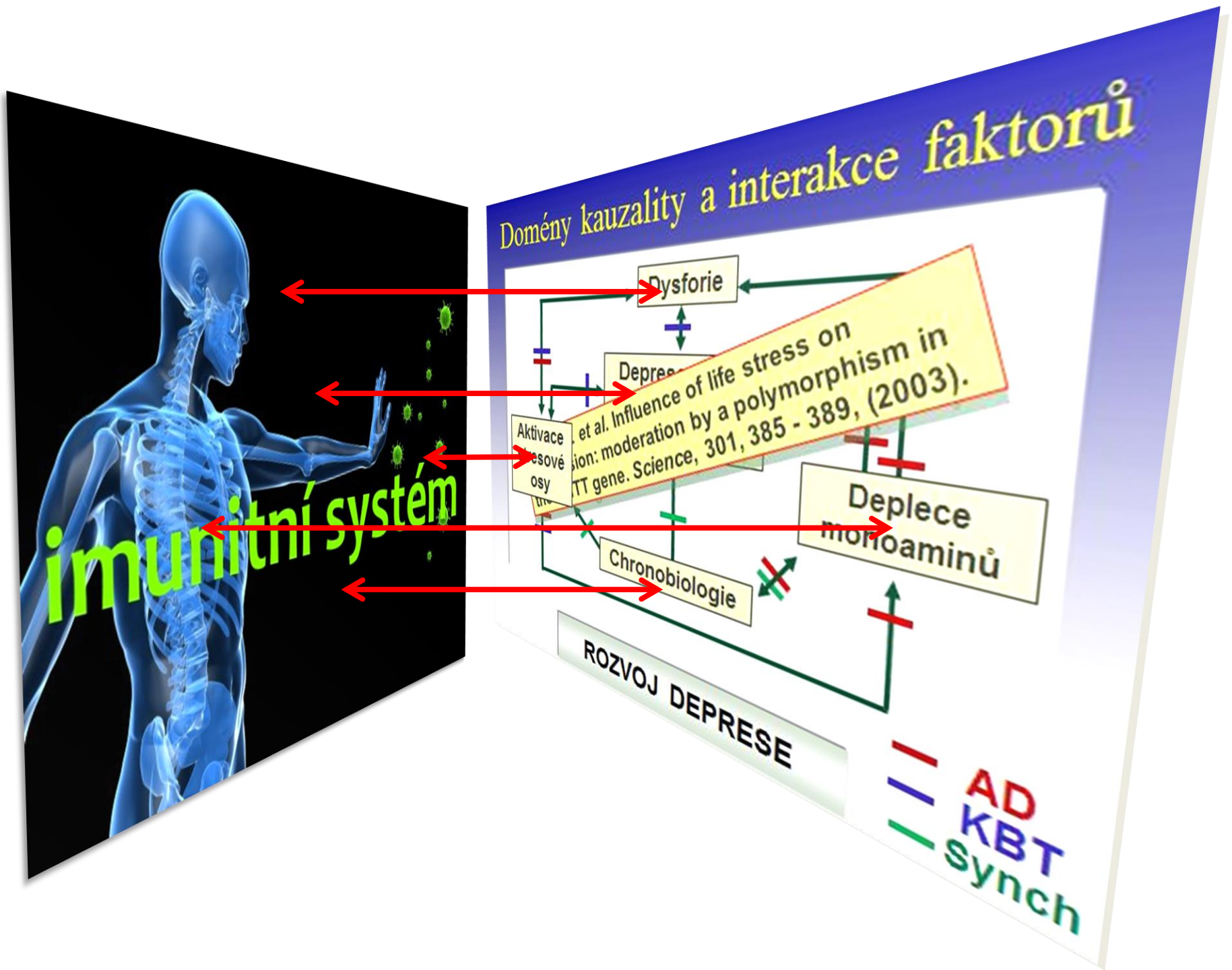


Neurodegenerativní účinky kortikoidů



Patofyziologie deprese





Co je to 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 milióny genů...**
- **Bakteriálních genů** kódujících bílkoviny je v lidském organismu **360x víc než lidských**
- Geneticky **jsme tedy jen z 0,3% lidští?**...
- Mikroorganismy mají hmotnost asi **0,2 kg u 70 kg muže**
- Mikrobi jsou na každém epitelu našeho těla

Angl. trillion=bilión= 10^{12}



Co je to mikrobiom?

- Naše tělo obsahuje přibližně $3,7 \times 10^{13}$ lidských buněk, a ještě více bakterií!
 - Jsme tedy a
 - Máme kolem **milióny** ge
 - **Bakteriální** 360x víc než lidsk
 - Geneticky **jsme tedy z 0,3% lidští?**...
 - Mikroorganismy mají hmotnost asi **0,2 kg u 70 kg muže**
 - Mikrobi jsou na každém epitelu našeho těla
- ústní, střevní, plicní, vaginální a kožní mikrobiomy.
 - **bakteriom**: bakterie v našem těle nebo na něm
 - **virom, mykom, archeom**
 - většina z nich má pozitivní vztah k našemu tělu, ale některé mohou být patogeny
- ...a díky diverzitě
- ...v našem organismu



Duše, bolest, hojení a imunita

Stres a hojení

- Rány po biopsii se studentům ve zkuškovém stresu hojily v průměru o tři dny déle než o prázdninách
[Marucha PT, et al. *Psychosom Med*, 1998;60,3:362-365](#)
- Vleklý stres způsobený péčí o příbuzného s Alzheimerovou nemocí prodlužuje hojení ran oproti kontrolám o 9 dní.
[Kiecolt-Glaser JK, et al. *Lancet* 1995; 364:1194-1196.](#)
- Stres je provázen elevací kortizolu a ten koreluje s prodloužením hojení i se subjektivním prožitkem stresu (Perceived Stress Scale [PSS]).
[Ebrecht M, et al. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29, 6:798-809](#)

Stres, bolest, QoL a spánek

- Časté převazy působí přetrvávající bolest, což snižuje QoL, působí nespavost, snižuje mobilitu, produkuje zápach a působí stres.
[Solowiej K, et al. *J Wound Care*. 2009;18,9:357-366](#)

Duše, bolest, hojení a imunita

Stres, bolest, QoL a spánek

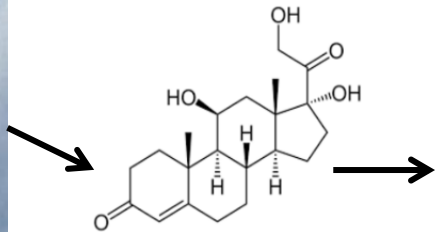
- Bolest je fyzicky i psychicky oslabující, což vede k sociální izolaci, depresi a pocitům bezmocnosti. Redukovat bolest znamená redukovat stres, což znamená krátit hojení, což znamená výrazně ušetřit, mj. za hospitalizace.

Upton D, et al.. J Wound care. 2012 Feb;21(2):53-4, 56,58 passim.

- Kaskádu **bolest** → **stres** → **prodloužené hojení** → **nižší QoL** → **vyšší náklady** lze zastavit např. používáním speciálních technologií z nízkou adhezí k poraněným tkáním (Safetac technology). *Butcher M, Swales B. Nursing Standard. 2012; 27(2):57-62.*



bolest



stres

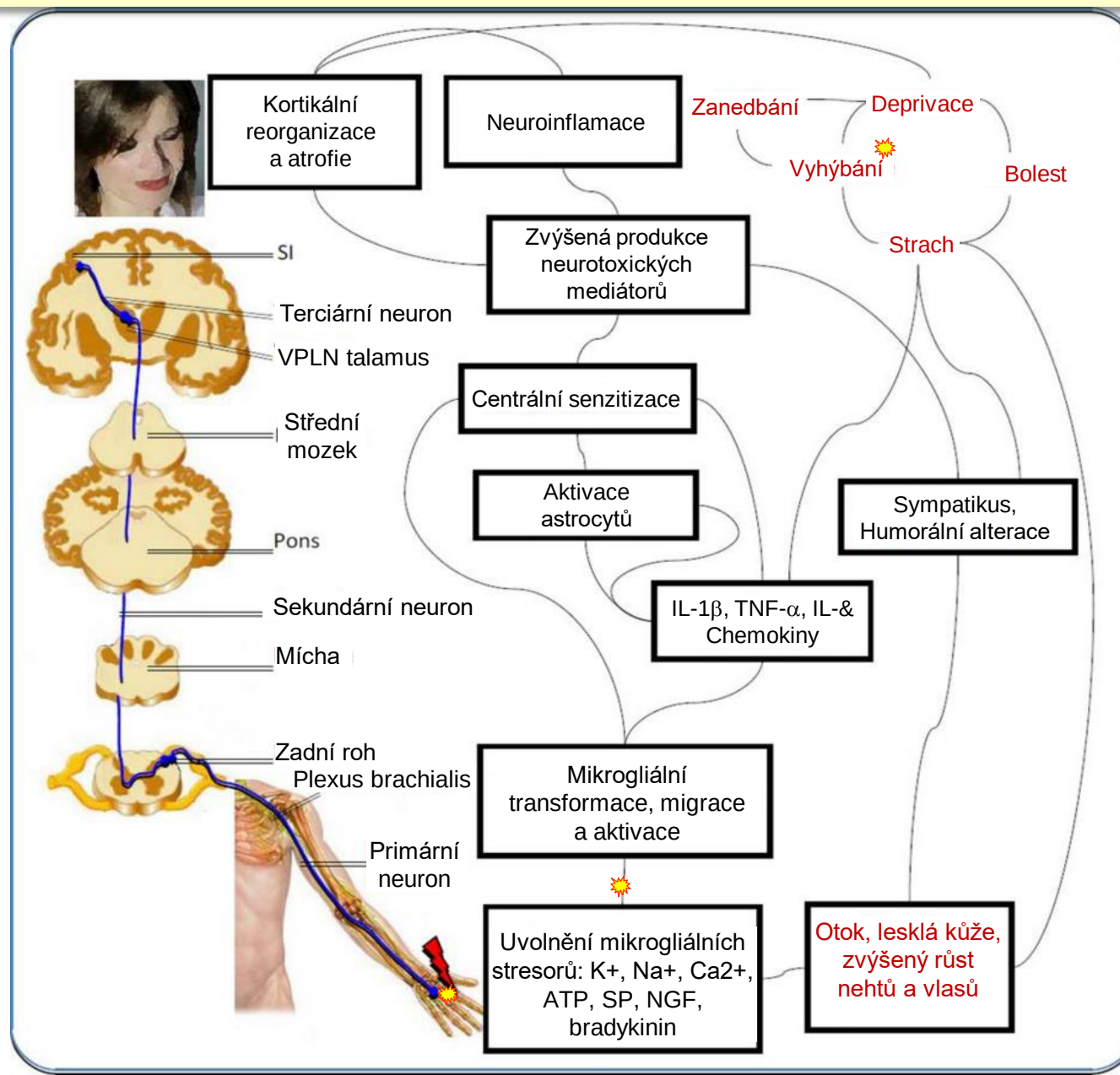


prodloužené hojení

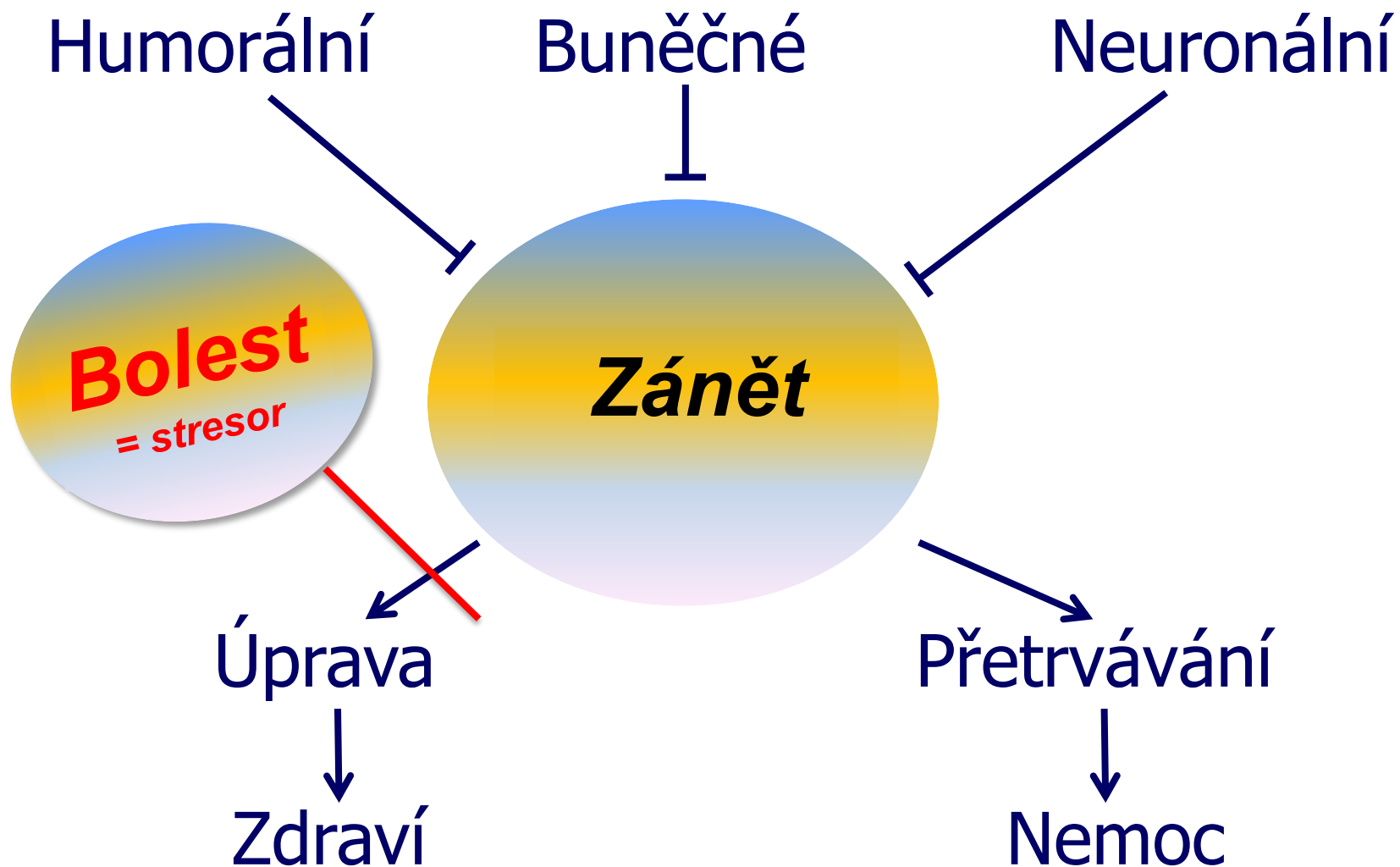


↑náklady

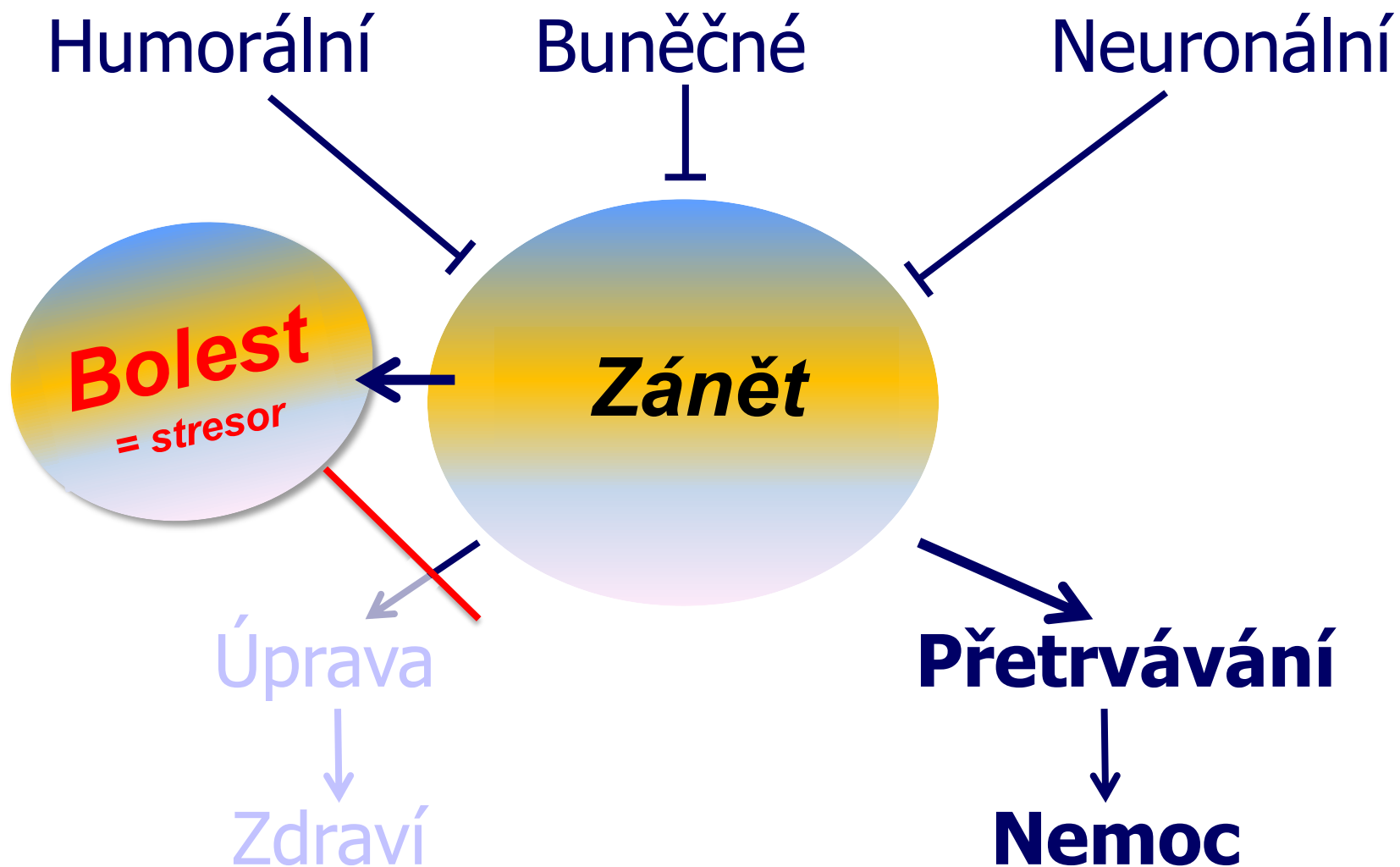
Neuroimunní interakce bolesti



Řízení odeznění zánětu

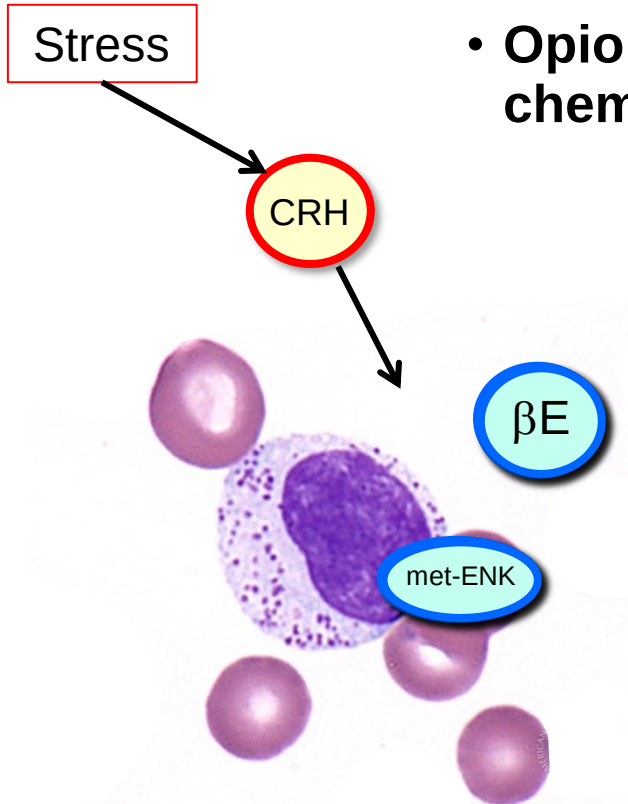


Řízení odeznění zánětu



Bolest a imunitní systém

- Bolest je tlumena agonisty opiátových receptorů (μ , δ , κ)
- Opioidní peptidy (β -endorfin, met-enkefalin) jsou obsaženy v synoviálních bb., mastocytech, lymfocytech a makrofázích.
 - Imunocyty se stěhují k zánětu díky chemokinům, SP, aj.
 - Opioidy jsou v místě zánětu z granulocytů uvolněny chemokiny (CXCR2 ligandy)



- Uvolnění opioidů je závislé na $_{ic}Ca^{2+}$, PI3K a P38 MAK

Duše, bolest, hojení a imunita

Deprese, bolest a imunita

- **Shlukování deprese a bolesti** není pouhá koincidence
- **Společným jmenovatelem** je zřejmě imunita resp. zánětlivá reakce
- **Zánět** aktivuje cesty, jež spouštějí přechod
 - z **nevolnosti** (sickness) do **deprese**
 - z **akutní bolesti** do **chronické**

Zánětem vyvolaná deprese je závislá především na **aktivaci IDO** (indol-amin-2, 3-dioxygenáza), jež je biasována při metabolismu tryptofanu k produkci NMDA agonistické **chinolinové kyseliny**. **GRK2** (G protein-coupled receptor kinase 2), která reguluje intenzitu a trvání zánětu, je **primárním regulátorem přechodu do chronické bolesti**. Další je návrat kotransmitterových **poměrů NKCC1 s KCC2** k jejich nezralé formě. To také přispívá k chronické bolesti a možná i depresi.

Protizánětlivé cytokiny (IL-10) **tlumí nocicepci** a nevolnost.

Duše, bolest, hojení

Deprese, bolest a imunita

- **Shlukování deprese a bolesti** není pouh
- **Společným jmenovatelem** je zřejmě imu
- **Zánět** aktivuje cesty, jež spouštějí přecho
 - z **nevolnosti** (sickness) do **deprese**
 - z **akutní bolesti** do **chronické**

Zánětem vyvolaná deprese je závislá především na (cyklooxygenáza-2, 3-dioxygenáza), jež je biasována při metabolismu prozánětlivých agonistické **chinolinové kyseliny**. **GRK2** (G-protein coupled receptor 2), která reguluje intenzitu a trvání zánětu, je **chronické bolesti**. Další je návrat kotrans k jejich nezralé formě. To také přispívá k c

Protizánětlivé cytokiny (IL-10) **tlumí nocicepci** a nevolnost.

*Pozn.: GABA-ergní neurotransmise je v raném fetálním období původně **excitatorní**. To je dáno poměrem Na-K-Cl transportérů **NKCC1** a **KCC2**. V nezralém stavu převažuje **NKCC1** a **zvyšuje intracelulární koncentraci chloridů**. To působí výdej Cl⁻ z buňky a tedy **depolarizaci**. Během vývoje začne převládat **KCC2**, který **odsaje Cl⁻** z buňky a tím obrátí spád směrem do buňky a **způsobí hyperpolarizaci** a tedy inhibici buněčné aktivity. **Za patologických stavů poměr NKCC1 a KCC2 regreduje** k převažování NKCC1 a ta ke zvýšené excitabilitě (snížené inhibici). To se děje u epilepsie, schizofrenie a úzkosti. Tuto patologii působí*

Duše, bolest, hojení a imunita

Deprese, bolest a imunita

- **Horečka** u savců po intraabdominálně podaném IL-1 β **vyžaduje intaktní *n. vagus***¹
- **Akční potenciály** vláken *n.vagus* jdou z jater do mozkového kmene, kde aktivují descendentní neurotransmisi do **sleziny, thymu** a jiných orgánů²
- **Dráždění *n.vagus*** významně **inhibuje** produkci **cytokinů**³
- Andersson a Tracey to nazvali **inflamatorní reflex** a ukázali, že existují neuronální okruhy, které udržují imunologickou homeostázu⁴.
- Její narušení, např. **neschopnost utlumit zánětlivou reakci**, vyústí v patogenezi **sepsy, aterosklerózy, obezity, rakoviny, plicních chorob, zánětlivého onemocnění střev, neurodegeneraci, sclerosis multiplex a reumatoidní artritidy**⁵.

¹Watkins LR et al., *Neurosci Lett*, 1995;183:27-31

²Niijima et al., *J Auton Nerv Syst* 1991;36:183-192

³Borovikova LV et al., *Nature* 2000;405 :458-462

⁴Andersson U a Tracey KL, *J Exp Med* 2012;209,6:1057-1068

⁵Nathan C a Ding A, *Cell* 2010;140:871-882

Duše, bolest, hojení a imunita

Deprese, bolest a imunita

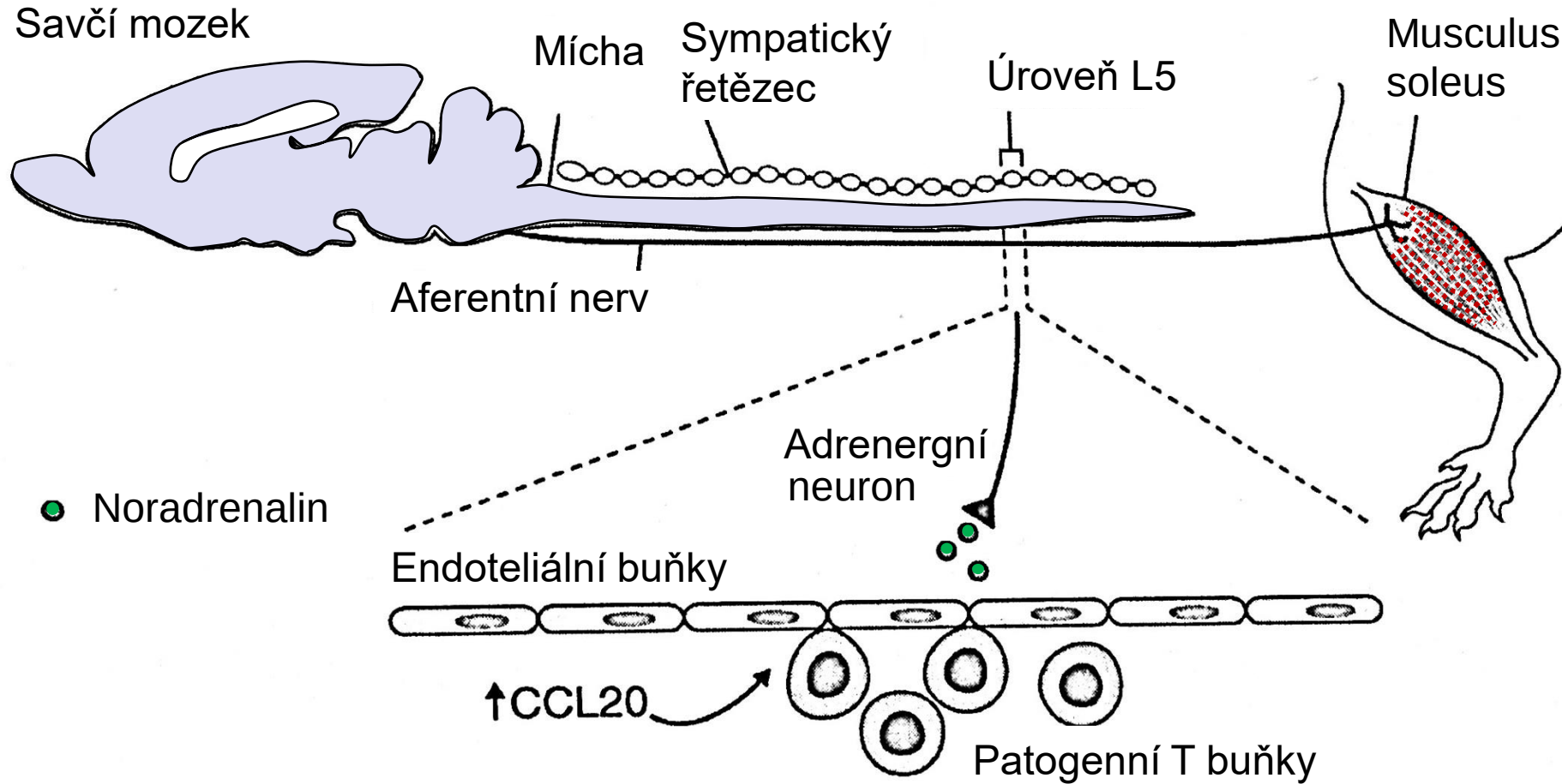
- **Neuronální reflexy** spouštějí akutní a chronickou **imunitní odpověď**, horečku, anorexii, insulinovou rezistenci, chronickou nevolnost, depresi a kachexii.
- Indikátorem funkce *n.vagus* je **variabilita srdečního rytmu** (HRV).
- Ta je snížena např. u **revmatické choroby** a u **deprese**. Příznivý vliv na funkci *n.vagus* (stimulaci) kromě přímé sNV má řada faktorů (viz následující tabulka):

Korelace mezi aktivitami/nemocemi člověka a funkcí n.vagus

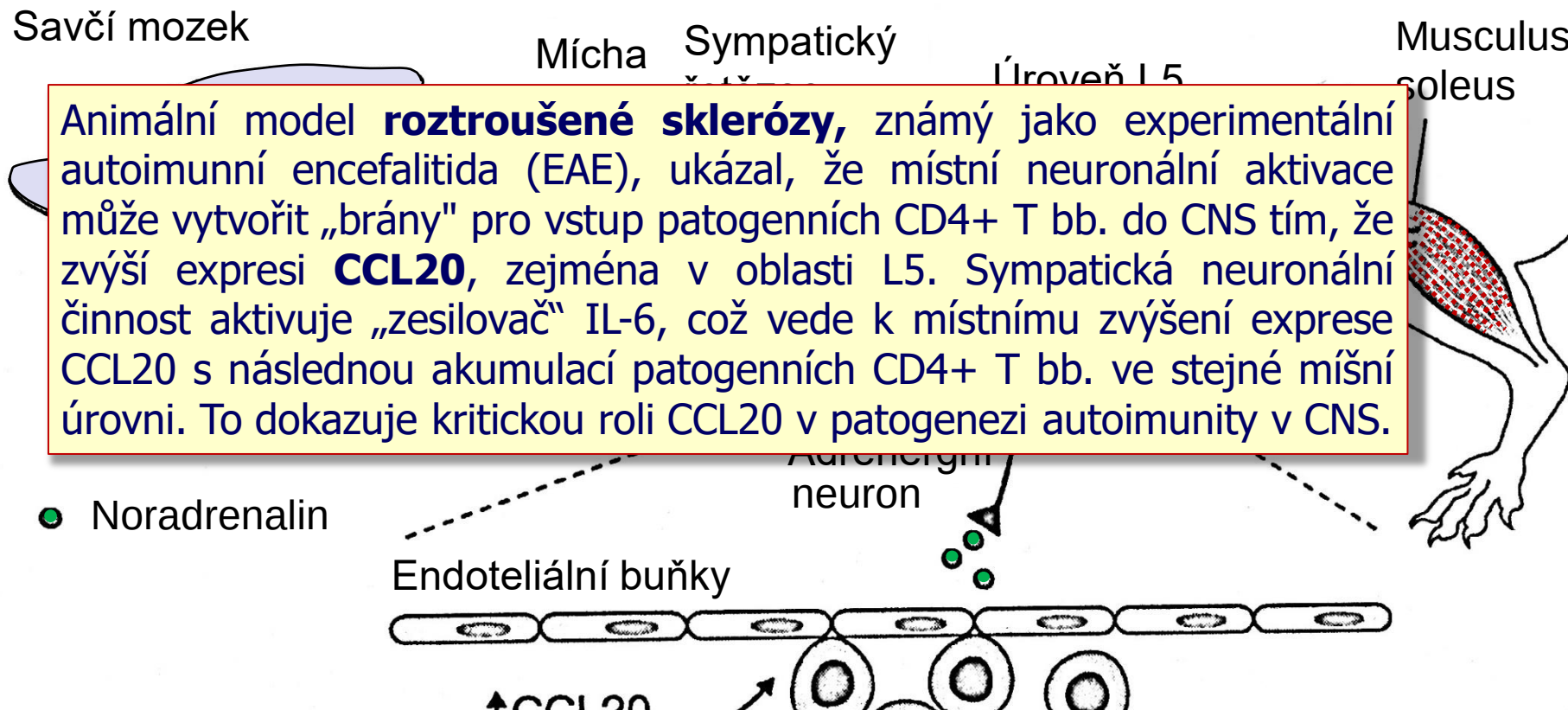
Aktivita/nemoc	Funkce n.vagus	Literatura
Aerobní cvičení	Zvýšení	Sandercock et al.2005; Jae et al. 2009; Earnest et al. 2012
Meditace	Zvýšení	Pen
Akupunktura	Zvýšení	
Biofeedback trénink	Zvýšení	
Relaxační trénink	Zvýšení	
Rybí a olivový olej v dietě	Zvýšení	
Sepse	Snížení+↓přežití	Pontet et al.2003; Barnaby et al. 2002; Kessler et al.2006
Akutní IM	Snížení+↓přežití	Lanza et al. 1998;2006
KVO	Snížení	Villareal et al. 2002
Revmatoidní artritida, zánětlivé onem. střev, SLE, sarkoidóza	Snížení	Lindgren et al.1993; Stein et al. 1996; Laversuch et al. 1997; Evrengül et al.2004
Trauma hlavy	Snížení	Biswas et al.2000; Su et al.2005
Obezita	Snížení	Minami et al.1999; Akehi et al.2001; Facchini et al.2003
Stárnutí	Snížení	Zulfiquar et al.2010

KV 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

„Gateway reflex“



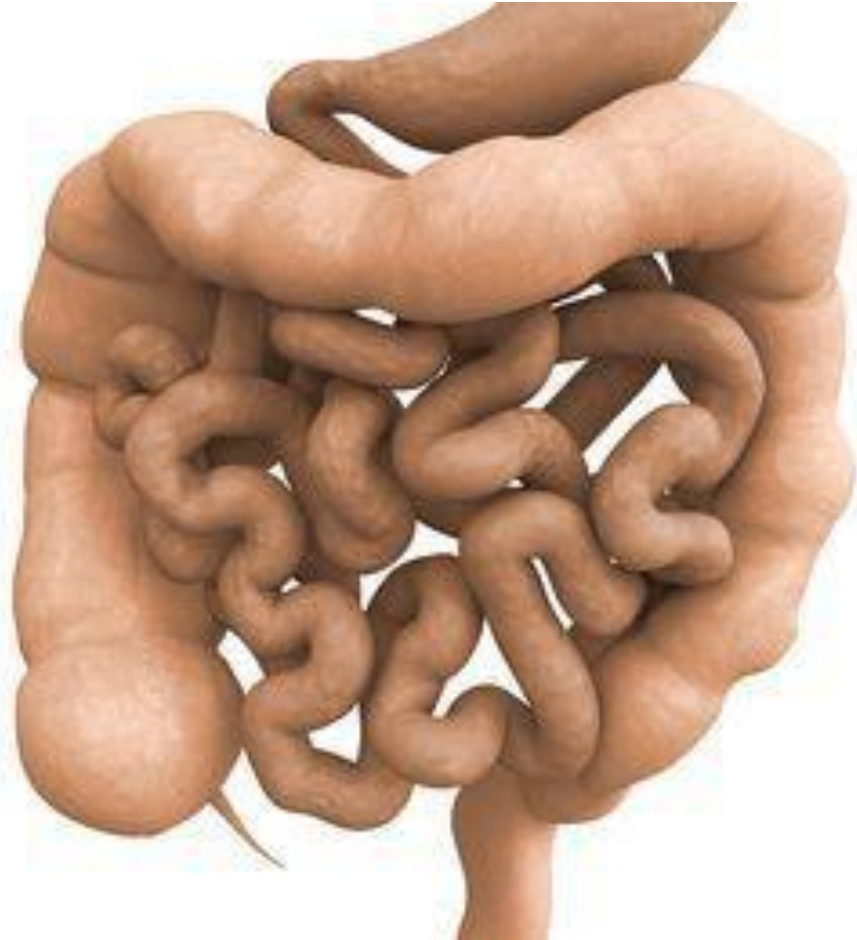
„Gateway reflex“



CCL20=Chemokine (C-C motif) ligand 20 = liver activation regulated chemokine (LARC) = Macrophage Inflammatory Protein-3 (MIP3A). Jeho genovou expresi indukují mikrobiální složky jako lipopolysacharidy (LPS) a zánětlivé cytokiny jako je TNF a IF- γ . Snižuje ji IL-10

Dietární protizánětlivý reflex

- Mechanoreceptory jsou aktivovány roztažením střev, chemoreceptory jejich obsahem.



Jak získáváme svůj mikrobiom?



Těhotenství

- Strava matek
- Infekce a užívání antibiotik
- Genetika
- Stres matky



Porod

- Typ porodu
- Porodní gestační věk
- Kontakt s mateřským mikrobiomem (kůže, pochva, střeva)



Kojenecký věk

- Prostředí (domácí zvířata, hygiena, ostatní osoby)
- Mateřský mikrobiom
- Strava (kojení, umělé mléko)
- Infekce a používání antibiotik

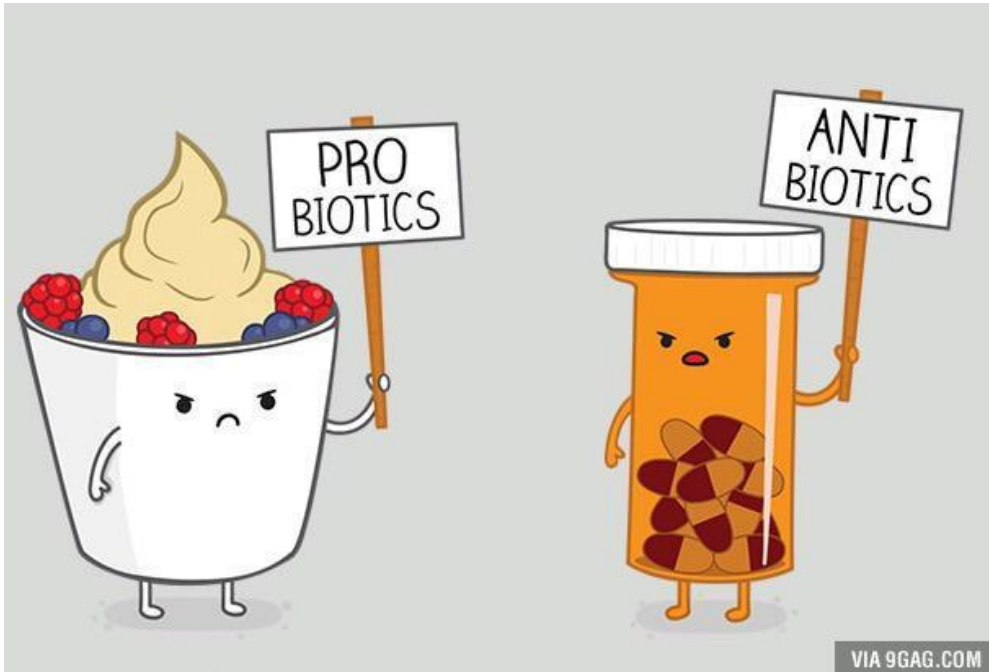


Batole (1 rok)

- Dieta
- Genetika
- Infekce a používání antibiotik
- Oblast a zeměpisný původ

Život a mikrobiom

Během dospívání a dospělosti je složení našeho mikrobiomu relativně stabilní, pokud nečelíme specifickým vlivům, jako jsou:



- **Strava** (rostlinná strava, ultra-zpracovaná strava)
- **Stres** (chronický stres)
- **Antibiotika** (široké spektrum, mohou odstranit méně rozšířené kmeny bakterií)
- **Životní prostředí** (znečištění, domácí zvířata)
- **Cvičení**

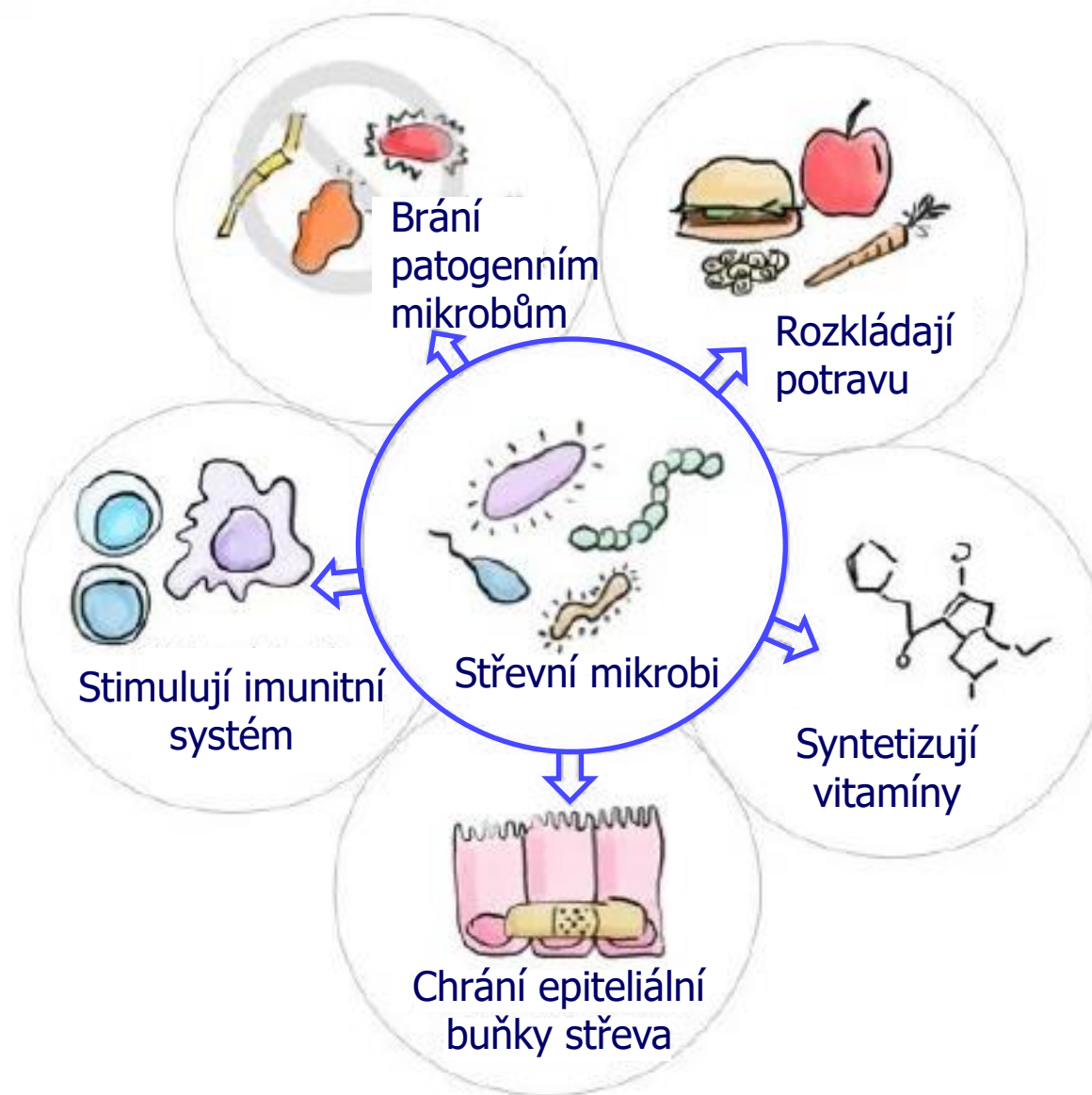
Jak si udržet d složení mikrobiom

- Dieta
- Prebiotika
- Probiotika
- Postbiotika

jsou **potravou a substrátem pro probiotika**. Jsou to nestravitelné oligosacharidy, které stimulují růst nebo aktivitu určitých bakterií např. bifidobakterií, jež mají pozitivní účinek na lidské zdraví. Např. inulin.

Probiotika jsou živé mikroorganismy – obvykle bakterie, které se přirozeně vyskytují v lidském trávicím traktu a přidávají se také do stravy. Pokud jsou konzumovány v přiměřeném množství, přispívají k udržení dobrého zdravotního stavu uživatele. Nejčastěji jde o mléčné bakterie rodů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* nebo kvasinky rodu *Saccharomyces*.

jsou **metabolity** přátelských bakterií – **probiotik**, které tak blahodárně působí na organismus. Podporují imunitní systém. V kojeneckém věku mohou ovlivnit správný růst a vývoj imunitního systému a trávicí soustavy (70 % buněk imunitního systému se nachází ve střevech).



Mikrobiota a metabolické zdraví hostitele

Zdravá střevní mikrobiota

Narušená střevní mikrobiota

Střevní mikrobiální ekologie

↓ Střevní permeabilita
↓ Endotoxémie
↓ Prozánětlivé cytokiny
↑ „Dobré“ molekuly, indoly
↑ Citlivost k inzulínu

Protizánětlivé druhy

Symbionty

- Bifidobaktérie
- Laktobacily
- *F. Prausnitzii* (kmen *Clostridiaceae*)
- Bakteroidy thetaiotaomicron (kmen Bacteroidetes)
- ...

Patobionty

- druh *Bakteroidy* (kmen *Bacteroidetes*)
- *Clostridium difficile* (kmen *Firmicutes*)

Prozánětlivé druhy

↑ Střevní permeabilita
↑ Endotoxémie
↑ Prozánětlivé cytokiny
↑ Adipozita
↑ Inzulínová rezistence
↑ Příjem kalorií
↑ Obezita
↑ Metabolický sy

Počet bakteriálních genů

Vysokotučná a sladká dieta, stres, antibiotika

Metabolické nemoci
Diabetes II. typu
KV onemocnění
Zánětlivý tračník
atd...

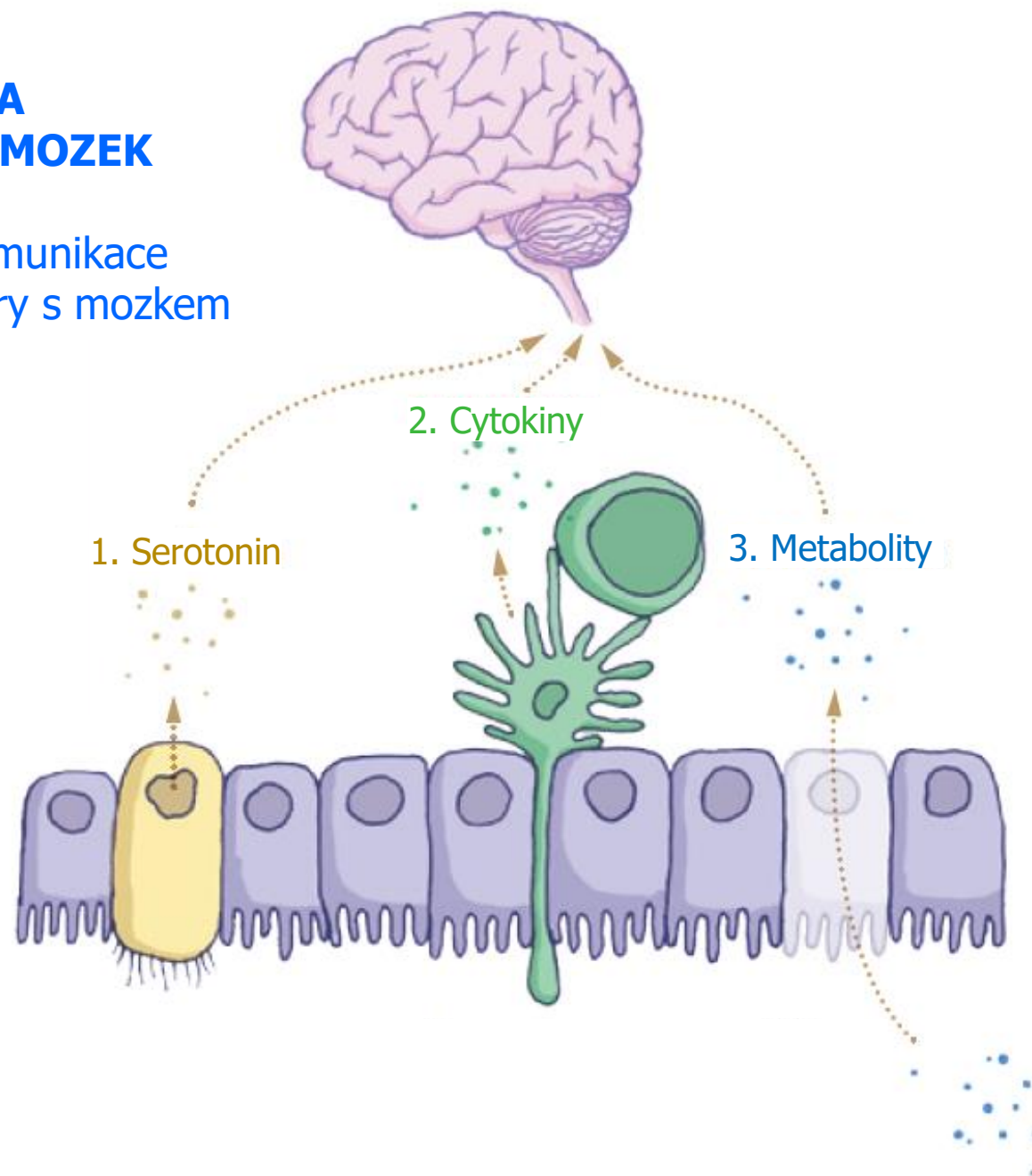
Dobré střevní a
metabolické zdraví

Zdravá dieta a životní styl, probiotika, fekální
transplantace

Faktory prostředí

OSA STŘEVO-MOZEK

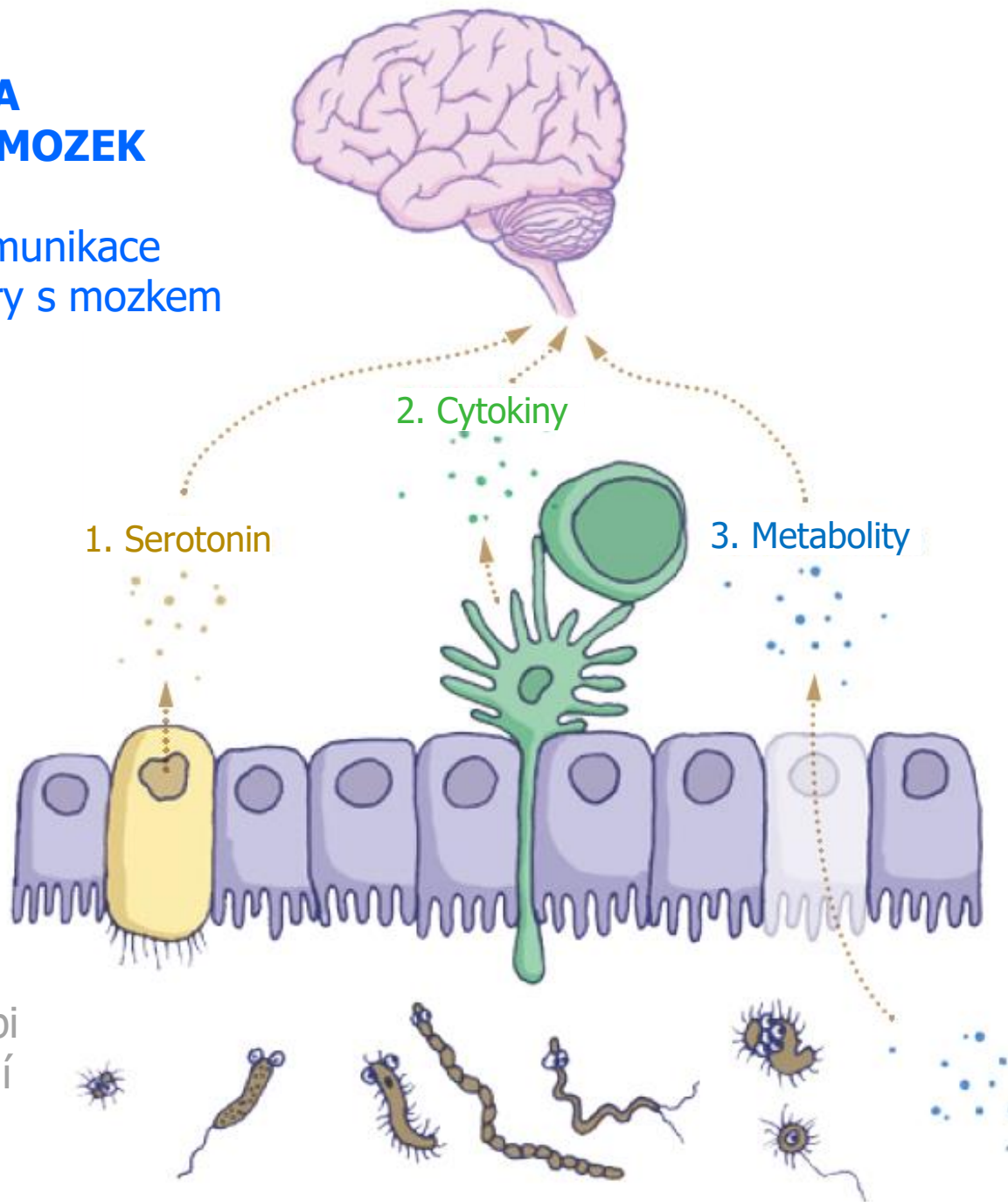
Mechanismy komunikace
střevní mikroflóry s mozkem



OSA STŘEVO-MOZEK

Mechanismy komunikace
střevní mikroflóry s mozkem

Střevní mikrobi
včetně bakterií
a virů



1. PERIFERNÍ
SEROTONIN:
Střevní buňky tvoří
velké množství
serotoninu, který asi
působí i centrálně

2. IMUNITNÍ
SYSTÉM:
Střevní mikrobiom
spouští v imunitních
buňkách produkci
cytokinů, jež
ovlivňují
neurofyzilogii

3. BAKTERIÁLNÍ
MOLEKULY:
Mikrobi produkují
metabolity jako
butyrát, jež mohou
měnit aktivitu buněk
v hematoencefalické
bariéře

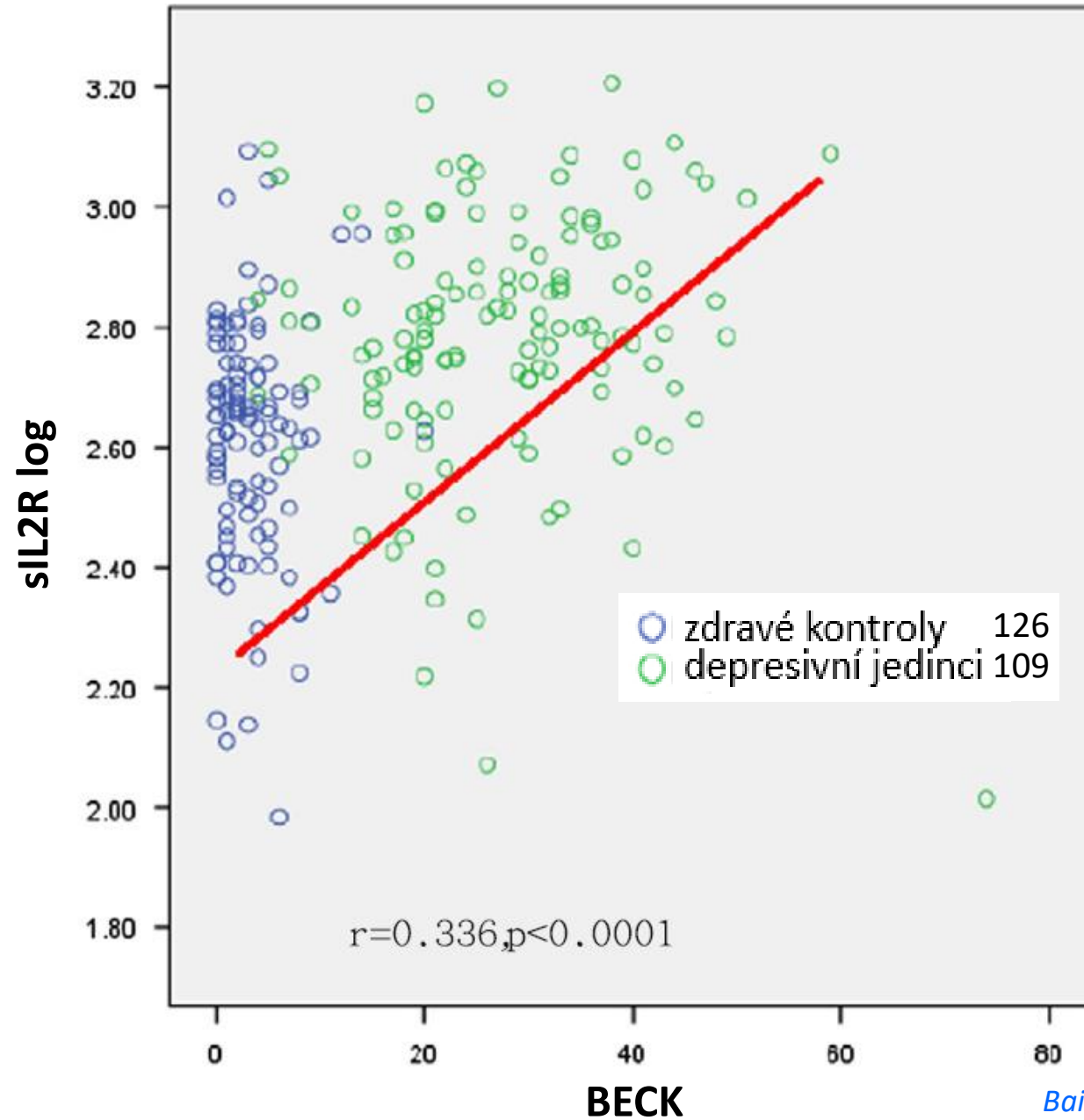
Dietární protizánětlivý reflex

- 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 vede k úpravě stavu
- Humorální a neuronální signalizace z imunitního systému v odpověď na střevní mikrobiom ovlivňuje vývoj mozku

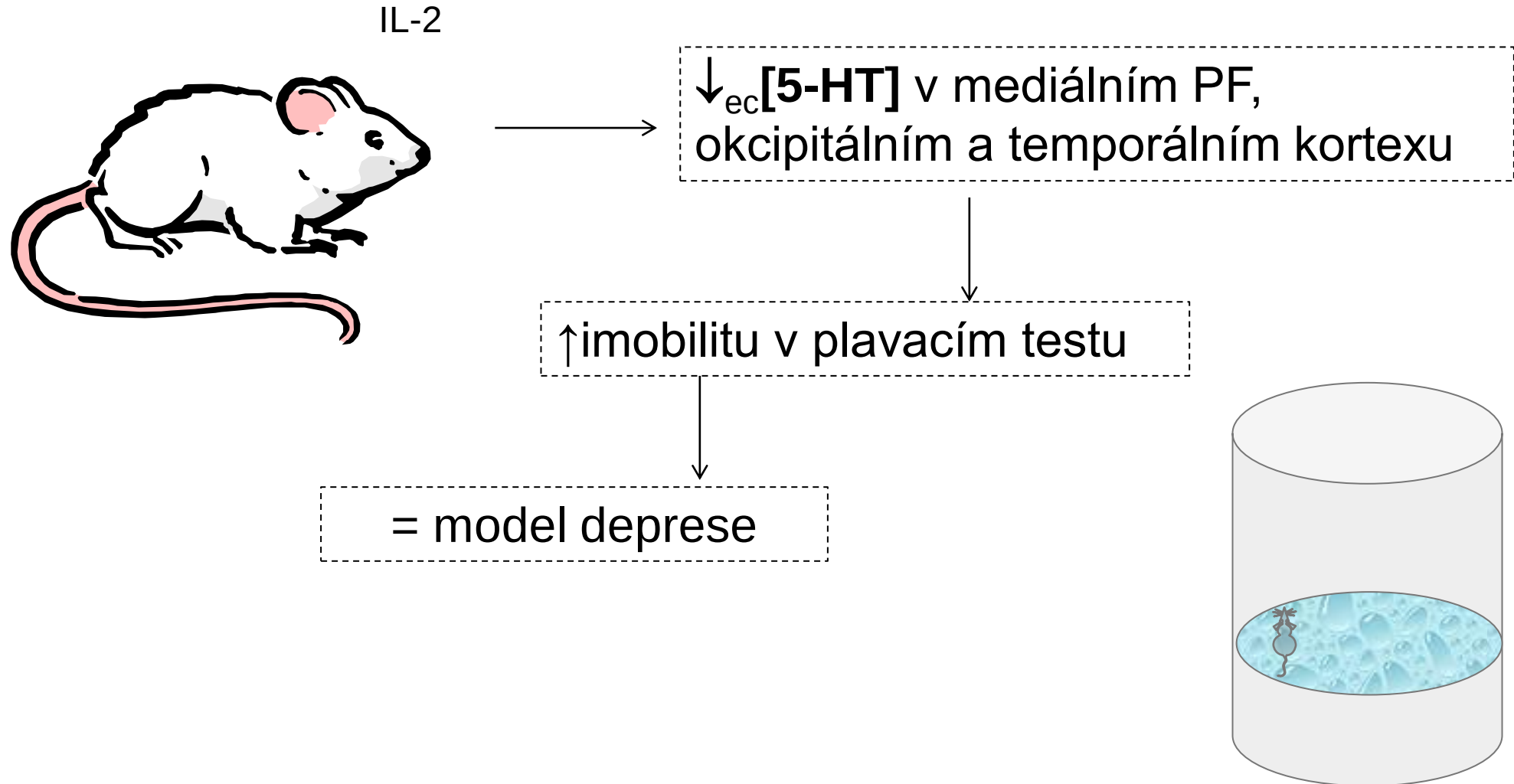
Diamond et al., Bioessays 2011;33:588-591

Nedostatečná úzkost a zvýšená motorika zvyšují riziko úmrtí (pády z výšky, predátoři, přirození nepřátelé).
Mikrobiom by tak mohl přispívat k regulaci mortality.

Signifikantní pozitivní korelace mezi depresivními příznaky a hladinou cytokinů (log)



Prozánětlivé cytokiny a deprese



Imunosupresivní iktový reflex

- Pneumonie a jiné infekce zvyšují morbiditu a mortalitu po iktu
- Pacienti po iktu jsou totiž „imunosuprimovaní“
- V animálním modelu iktus zvyšuje vulnerabilitu k infekci
- Příčinou je **adrenergně mediováný defekt** v aktivaci lymfocytů
- Riziko bakteriální infekce je výrazně sníženo podáním T a NK bb. 1. den po iktu či propranololem (β -blokátor)
- Adrenergní projekce do jater řídí jaterní „invariant“ NK T bb (iNKT) → imunosuprese.
- β -blokáda propranololem či deplece jaterních adrenergních terminálů moduluje cytokinovou produkci iNKT a snižuje
 - imunosupresi
 - výskyt bakteriálních infekcí
 - mortalitu
- Přímé podání noradrenalinu do jater WT myši zhoršilo imunosupresi i výskyt infekcí

Imunita a schizofrenie

časopis lékařů českých



Vedoucí redaktor: Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. — Zástupce vedoucího redaktora: R. Potměšilová.
Předseda redakční rady: Prof. MUDr. A. Štork, DrSc. — Tajemník: Doc. MUDr. H. Todorovičová, CSc.
Členové redakční rady: Prof. MUDr. J. Dobiáš, DrSc., prof. MUDr. J. Homolka, DrSc., prof. MUDr. J. Hrázík, CSc., prof. MUDr. V. Janoušek, CSc., prof. MUDr. E. Matejíček, DrSc., doc. MUDr. J. Molčan, CSc., prof. MUDr. P. Přecechtěl, DrSc., prof. MUDr. V. Skaunic, DrSc., prof. MUDr. J. Skořepa, DrSc., prof. MUDr. J. Svatý, CSc., prof. MUDr. Z. Šerý, DrSc., prof. MUDr. J. Štefanovič, DrSc., prof. MUDr. V. Trnka, DrSc.

ROČNÍK 124 • ČÍSLO 28

12. ČERVENCE 1985

REDAKČNÍ ČLÁNEK

INFEKČNÍ PŮVOD SCHIZOFRENIE ?

C. HÖSCHL, E. KARÁSKOVÁ

Psychiatrická klinika lékařské fakulty hygienické Univerzity Karlovy, Praha, přednosta prof. MUDr. A. Janík, DrSc.
Protialkoholní oddělení (primář MUDr. P. Mareček, CSc.) psychiatrické kliniky fakulty všeobecného lékařství
Univerzity Karlovy, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Mečíř, DrSc.

Imunita a schizofrenie

The Epidemiology of Schizophrenia in Papua New Guinea

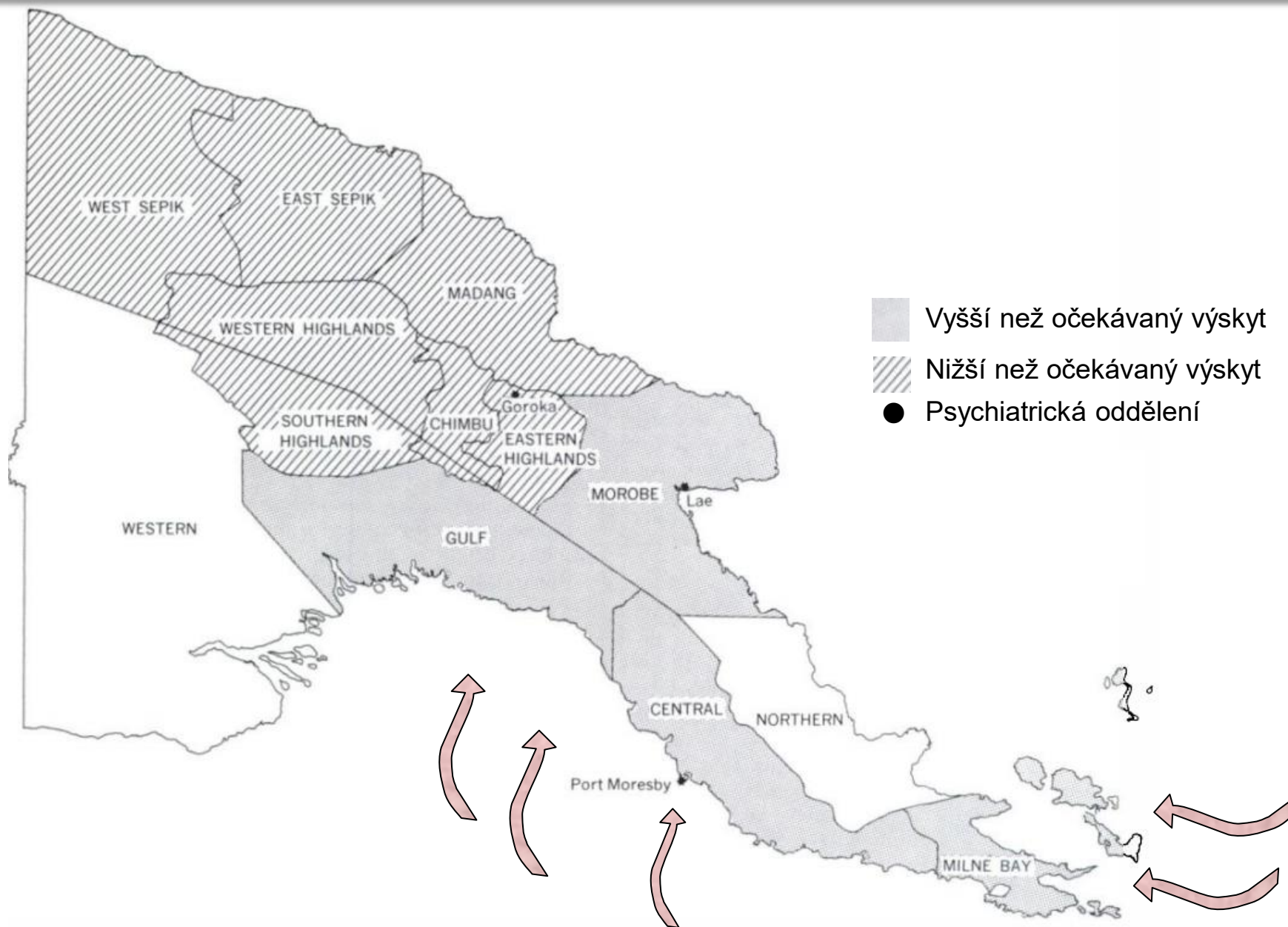
BY E. FULLER TORREY, M.D., BARBARA B. TORREY, M.A., AND BURTON G. BURTON-BRADLEY, M.D.

The epidemiology of 478 cases of schizophrenia, acute psychosis, and manic-depressive psychosis was examined in Papua New Guinea for the years 1970 through 1973. Factors such as bias, referral habits of doctors, community tolerance, disease, accessibility to medical care, and migration are discussed as possible explanations for the sharply different patterns of prevalence of schizophrenia in certain areas of the country. The authors conclude, however, that these factors are not sufficient to explain the differences and that concomitants of Western civilization such as certain viruses must also be considered as possible etiological agents.

government in December 1973 and will achieve independence from Australia during 1974. It is divided into 13 mainland districts (see figure 1) and five island districts. The mainland is geographically bisected by mountain ranges that are as high as 15,000 feet; this natural division of the mainland into nine coastal districts with a population of approximately one million and four highland districts (Southern Highlands, Western Highlands, Eastern Highlands, and Chimbu) with a population of approximately 800,000. The coastal districts had intermittent contact with Western influence and technology for approximately 75 years; the highland districts have had such contact for only 35 years. The population is 90-percent rural and has few roads; the 700 different language groups live comparatively separated from each other.

[Am J Psychiatry 131;5, May 1974: 567-573](#)

Imunita a schizofrenie



Adult Expos

Sarnoff A. Medn

• In the context of the hypothesis that fetal development of schizophrenic outcomes is recorded for all individuals during the 1957-1960 period to the viral epidemic of development was true for both psychiatric hospitalizations was true for both several psychiatric hospitals seen in the elevated rates of schizophrenia in those admitted in Helsinki. The study provided direct evidence of infection. (2) The subjects up to the

Percent of Schizophrenics Among Hospital Admissions for Index and Control Groups*			
	Trimester of Gestation		
	1	2	3
Total Sample Admitted			
Index	20.0 (70)	34.6 (81)	24.6 (65)
Controls	19.6 (494)	20.8 (558)†	24.4 (513)
Sex			
Male			
Index	17.9 (39)	34.0 (50)	22.9 (35)
Controls	21.7 (309)	21.3 (315)‡	27.3 (315)
Female			
Index	22.6 (31)	35.5 (31)	26.7 (30)
Controls	16.2 (185)	20.2 (243)§	19.7 (198)
No. of Psychiatric Admissions			
One			
Index	8.0 (25)	15.6 (32)	12.5 (24)
Controls	7.8 (193)	10.5 (228)	9.8 (193)
Two or more			
Index	26.7 (45)	46.9 (49)	31.7 (41)
Controls	27.2 (301)	27.9 (330)¶	33.1 (320)

*Values are the percent of psychiatric patients with schizophrenia. Figures in parentheses are the total number of psychiatric patients in that cell. Except as noted, no difference was statistically significant.

† $\chi^2(1) = 7.69, P < .01$.

‡ $\chi^2(1) = 3.96, P < .05$.

§ $\chi^2(1) = 3.77, P < .052$.

A total of 1781 individuals

Arch Gen Psychiatry 1988;45:189-192

enatal nic

s Bonett, PhD

high-risk study of viral infection during an important basis. In a subsequent literature⁴) we noted that developed schizophrenia of perinatal complications born during period (January, February). These findings led to the hypothesis that viral infection may be a type of adult schizophrenia presented itself to the study of schizophrenia in Helsinki epidemic. The dates of missing work due to psychiatric hospital

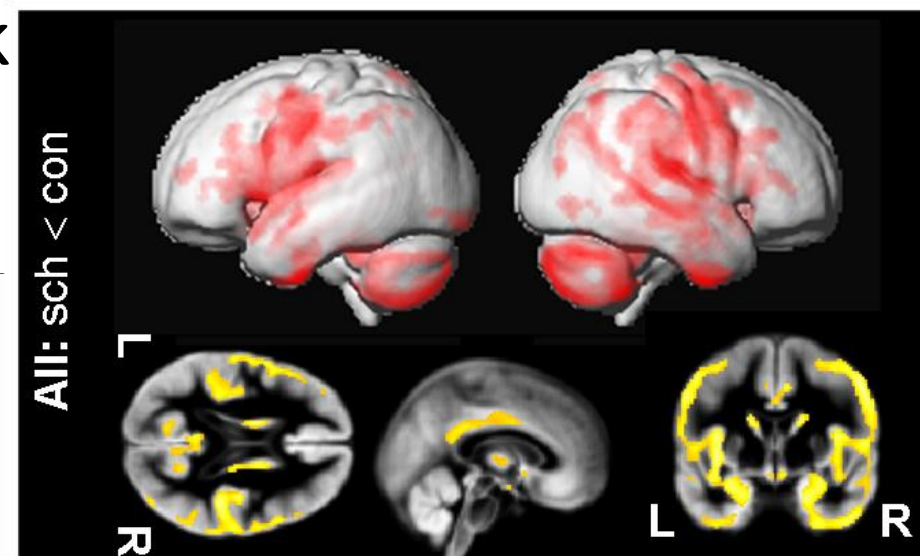
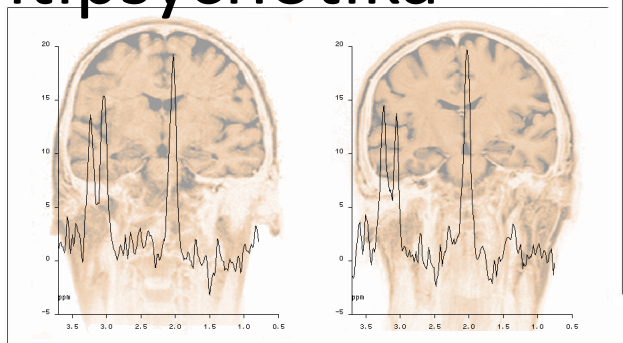
Schizofrenie

Typy schizofrenií podle Tima Crowa:

- **I. typ** – pozitivní příznaky, menší úbytek mozkové tkáně a kognitivních funkcí, lepší reaktivita na antipsychotika
- **II. Typ** – negativní příznaky, větší úbytek mozkové tkáně a kognitivních funkcí, špatná reaktivita na antipsychotika

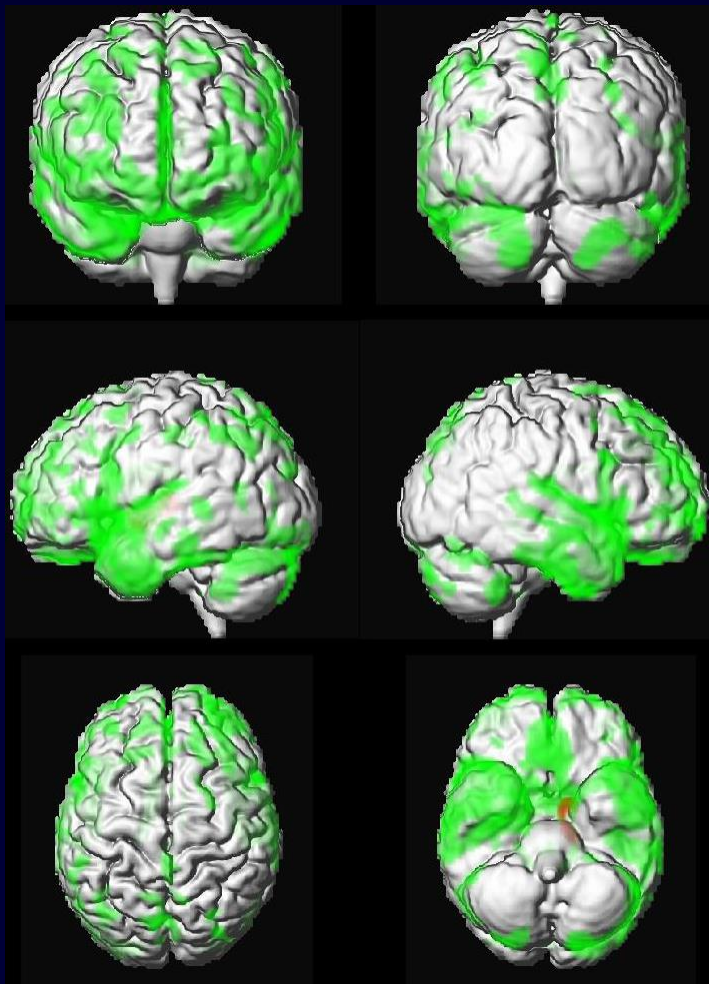


Španiel & Hájek, Prague
Psychiatric Center, 2000

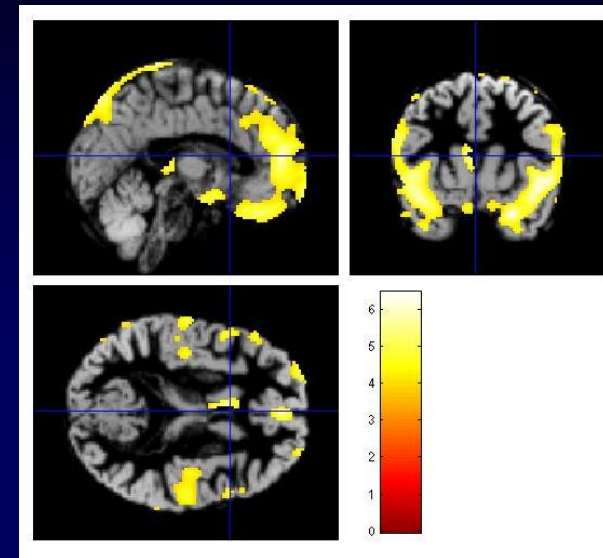


Horacek et al., WJBP, 2012;13(7): 501-509

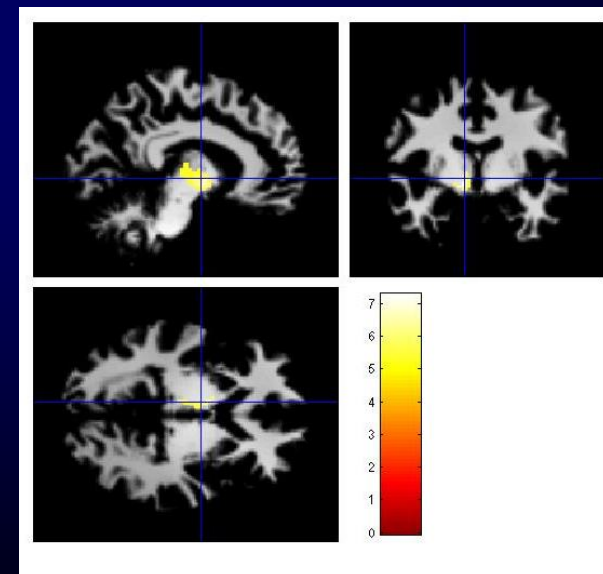
VBM (voxel-based morphometry)



Snížení
GM u SCH



Zvýšení
GM u SCH



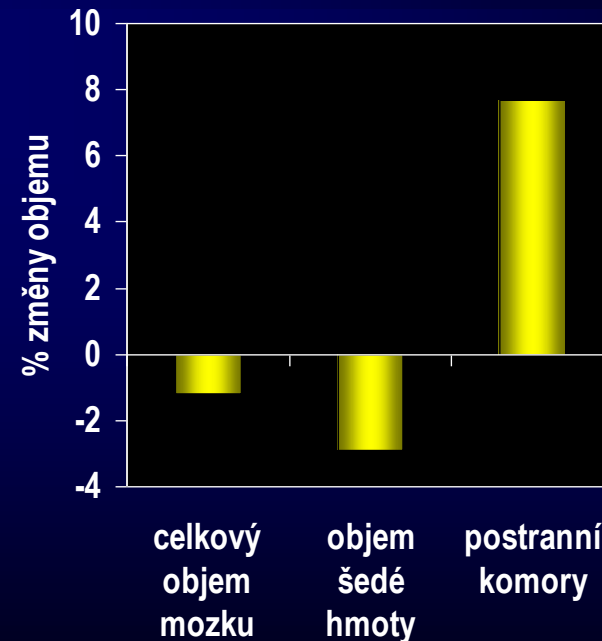
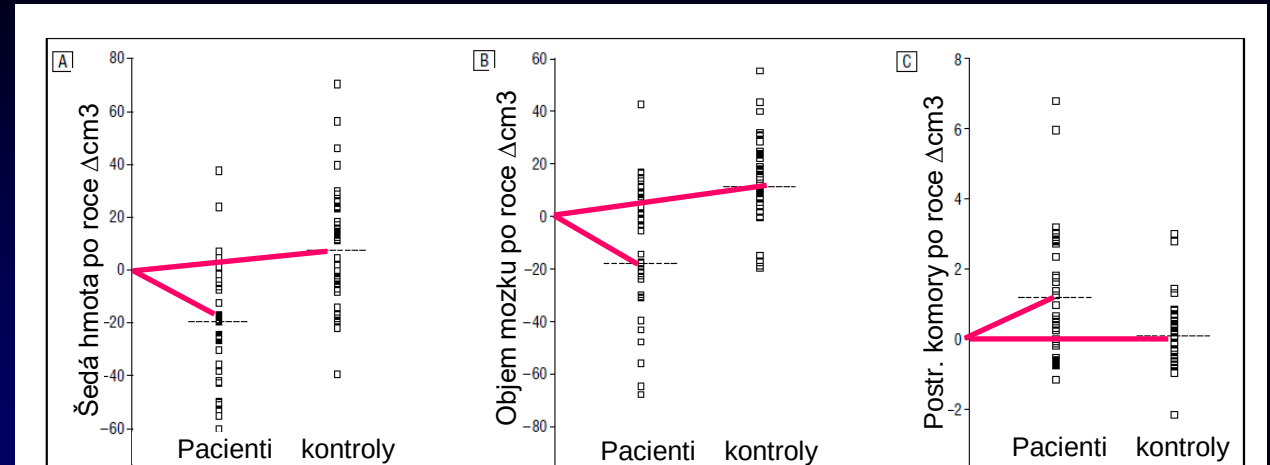
52 = SCH, 44 = Kontroly:

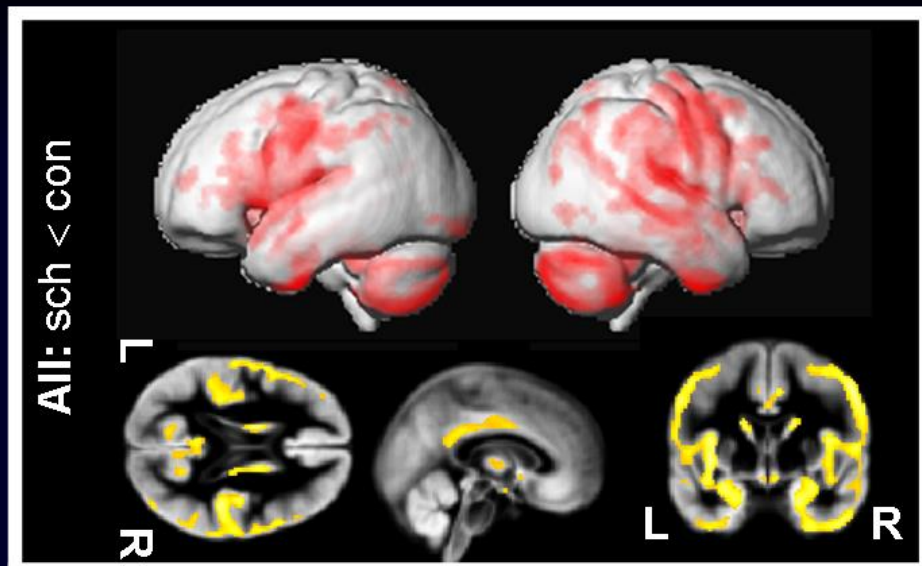
Optimalizovaný VBM: 1.5 3T Siemens, MP-RAGE, 1 mm
isovoxely, SPM5, modulovaný, normalizovaný 10 mm,
 $p < 0.001$ FDR (korekce falešně pozitivních nálezů)

Horáček J and Španiel F, Prague Psychiatric Center 2007.

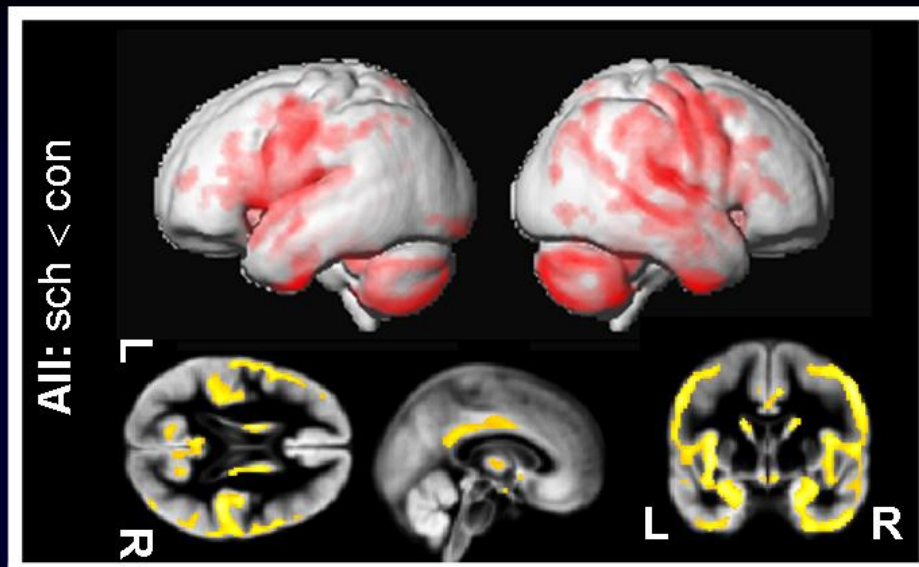
Změny objemu mozku u první epizody po ročním sledování

- První epizoda schizofrenie (n=34) a odpovídající zdravé kontroly (n=36)
- MRI měření na počátku a po 1 roce
- Oproti kontrolám u pacientů došlo k **signifikanční redukci šedé hmoty** a **rozšíření postranních komor**
- Redukce celkového objemu šedé hmoty významně korelovala s výsledným stavem a nezávisle také s vyšší kumulativní dávkou antipsychotik





Regionální redukce objemu šedé hmoty u schizofrenie u celého souboru, *T. gondii* (TG) pozitivní a *T. gondii* negativní subjekty. Signifikantní nálezy ($p \leq 0.05$, FWE, cluster ≥ 50 voxelů) jsou zobrazeny na ad hoc specifickém 3D templátu a zprůměrovaných řezech. **Legenda:** L či R, levá či pravá hemisféra; sch či con, schizofrenie či kontrolní subjekty.



SCH soubor:

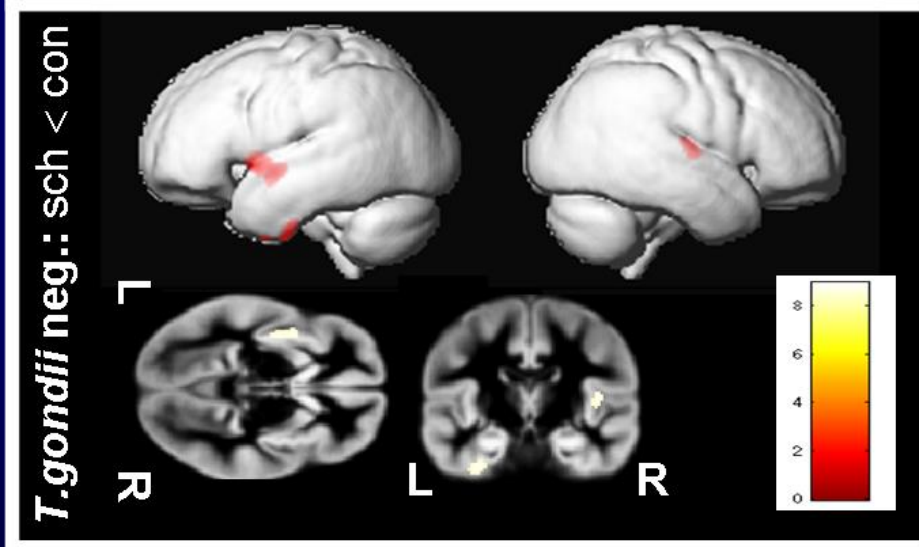
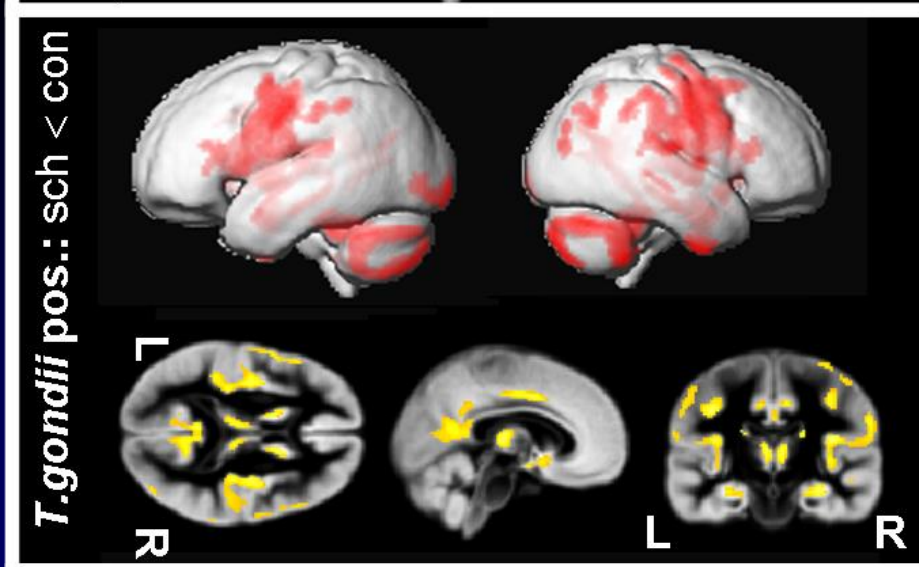
GM $TG+ < TG-$: bilat. nc caudatus, stř. cingulum, thalamus, okcipitální kůra a levé cerebellum.

GM $TG+ > TG-$: 0

Kontroly:

GM $TG+ < TG-$: 0

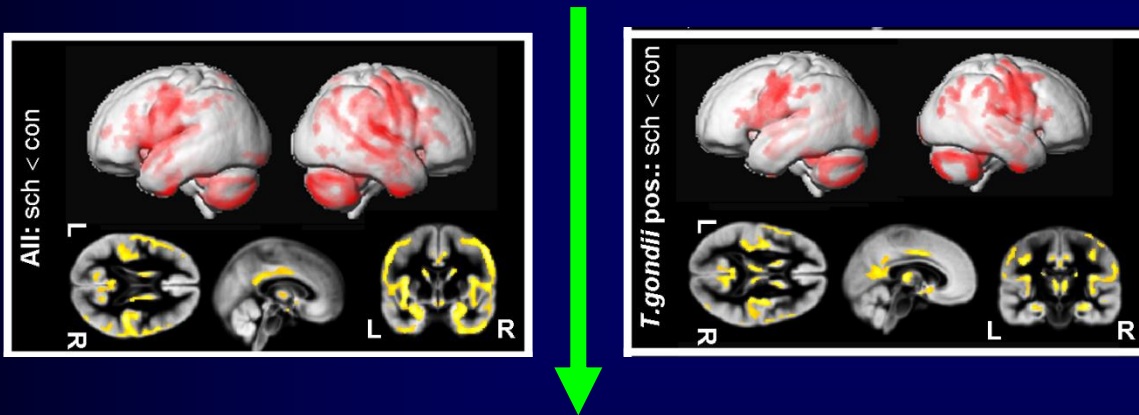
GM $TG+ > TG-$: 0



Regionální redukce objemu šedé hmoty u schizofrenie u celého souboru, *T. gondii* (TG) pozitivní a *T. gondii* negativní subjekty. Signifikantní nálezy ($p \leq 0.05$, FWE, cluster ≥ 50 voxelů) jsou zobrazeny na ad hoc specifickém 3D templátu a zprůměrovaných řezech. **Legenda:** L či R, levá či pravá hemisféra; sch či con, schizofrenie či kontrolní subjekty, sloupec v pravém dolním rohu jsou T hodnoty pro řezy.

Souhrn: latentní toxoplazmóza →
redukce šedé hmoty u SCH, ale
nikoli u kontrol

Lokální maxima redukce šedé hmoty
odpovídají předchozím studiím
u schizofrenie (Fornito et al. 2009; Glahn et al. 2008)



T. gondii může být na pozadí některých
(ne-li všech) rozdílů v morfometrii šedé
hmoty u SCH

The World Journal of Biological Psychiatry, 2011;

ORIGINAL INVESTIGATION

Latent toxoplasmosis reduces g but not in controls: Voxel-based

JIRI HORACEK^{1,2}, JAROSLAV FLEGR³, J
FILIP SPANIEL^{1,2}, TOMAS NOVAK¹, MA
VERA BUBENIKOVA-VALESOVA¹, DAVID
CYRIL HÖSCHL^{1,2}

¹Prague Psychiatric Centre, ²3rd Medical Faculty and ³1
Czech Republic, and ⁴Institute for Clinical and Experime

Abstract

Objectives. To address the role of latent *T. gondii* infect
on brain morphology. **Methods.** An optimized voxel-b
analysis of variance with diagnosis and seropositivity
controls (13 *T. gondii* positive). **Results.** Grey matter
controls in the cortical regions, hippocampus and in t
tion of GM volume in *T. gondii* positive comparing w
gulate, thalamus and occipital cortex and in the left ce
differ in any cluster. Among participants seropositive
located in the same regions when comparing the enti
The differences between *T. gondii*-negative patients and
Our study is the first to document that latent toxopla

Keywords: Schizophrenia, *Toxoplasma gondii*, latent
(VBM)

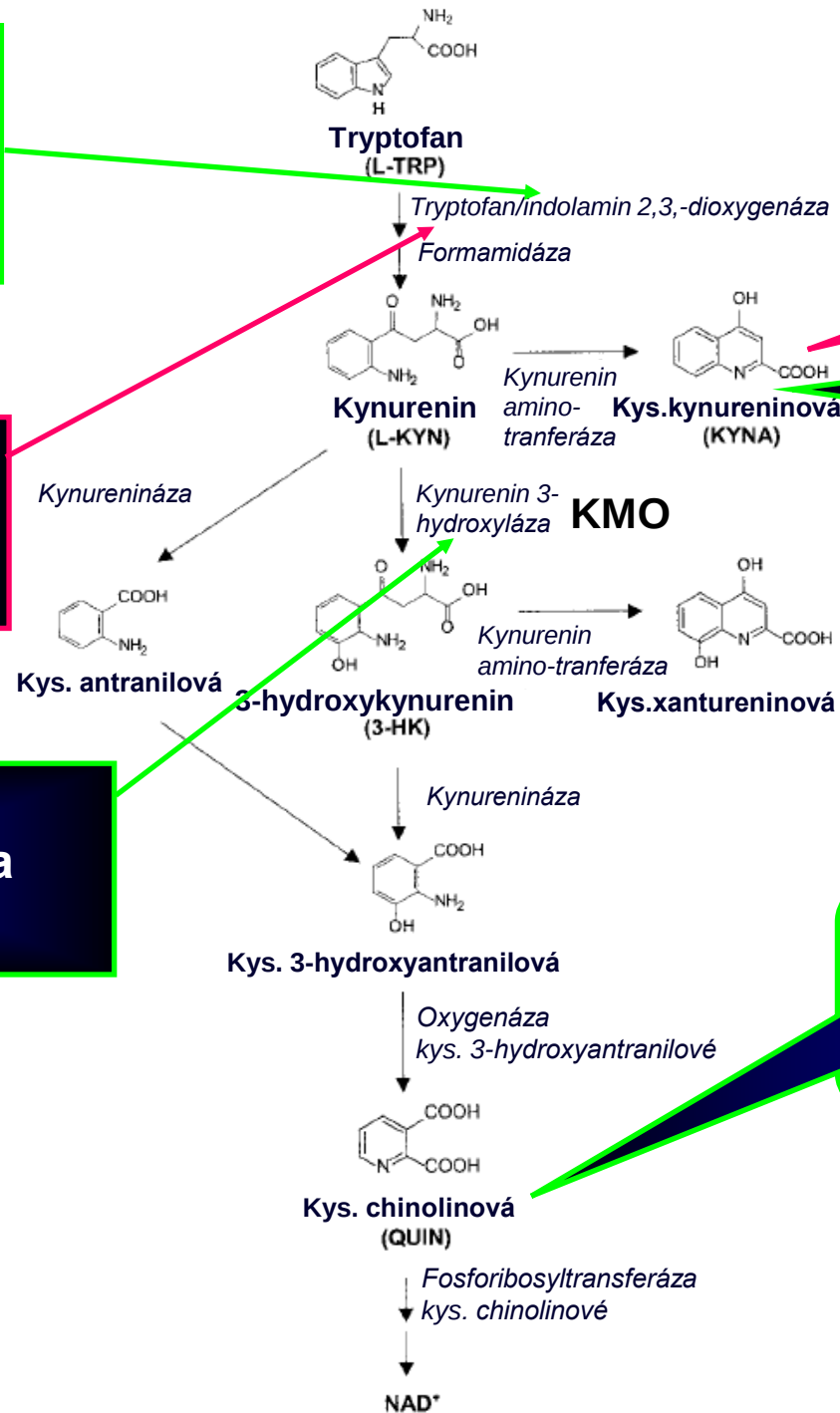
TOXO → IFN-γ →
↑ IDO

SCH → ↑ TDO

TOXO → IFN-γ → ↑
kyn-3-hydroxyláza
(KMO)

SCH

T.gondii



Antagonista NMDA
+ α2 N rec.

TOXO: 7x KYNA u
myši (Schwarcz, 2007)

Agonista NMDA +
neurotoxická

(Wilke et al. 1996, Suzuki et al.
2005, Fernandes et al. 2010,
Nagineni et al. 1996; Silva et al.
2002)

Terapeutické implikace

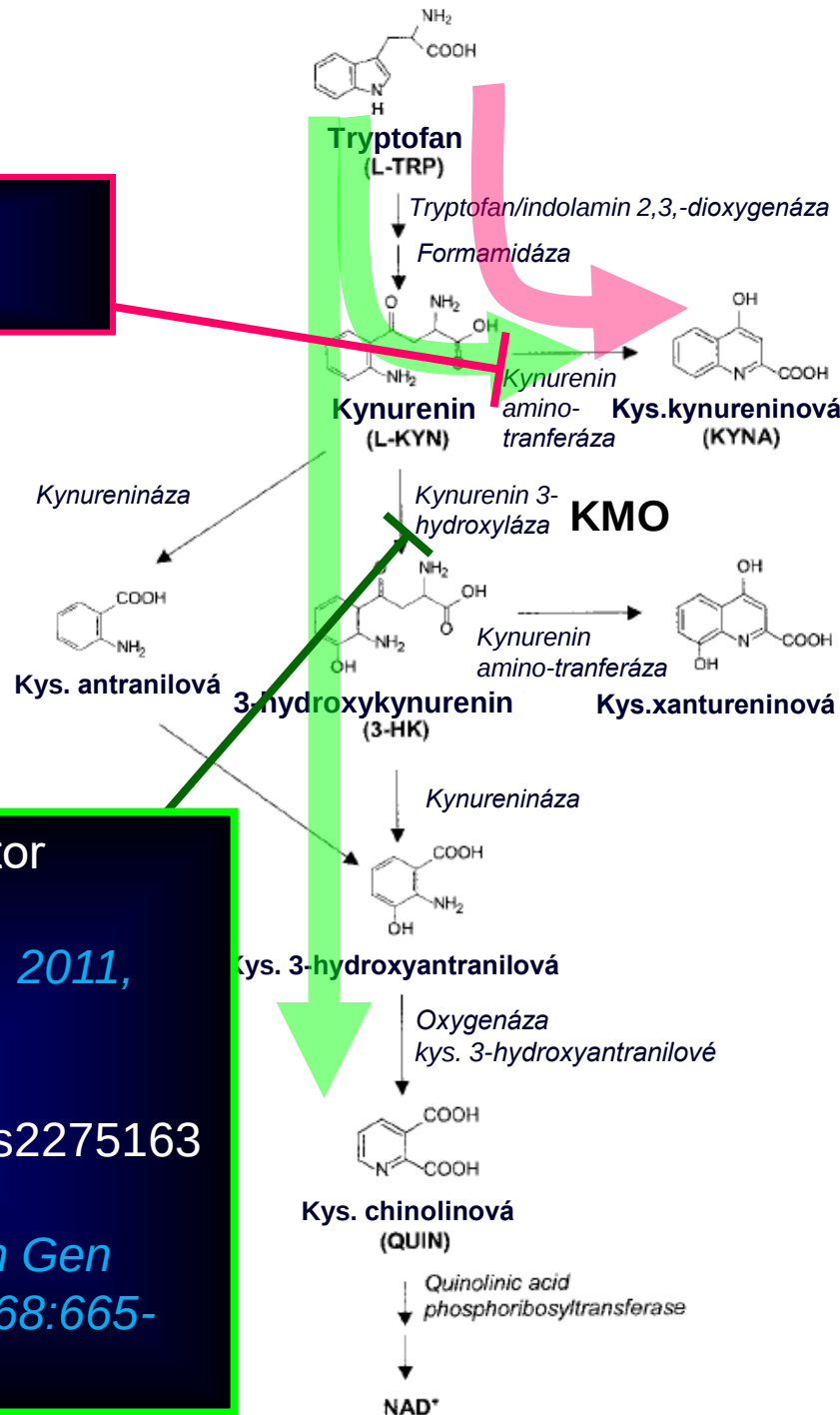
KAT II inhibitory
(Pellicciari , 2006).

„JM6“ KMO inhibitor

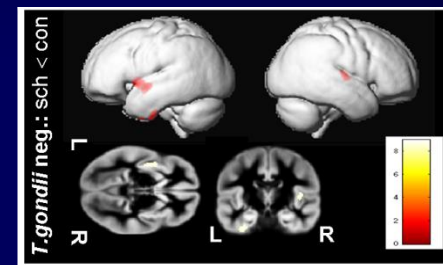
*Zwilling et al. Cell. 2011,
145:863-74.*

mRNA and SNP rs2275163

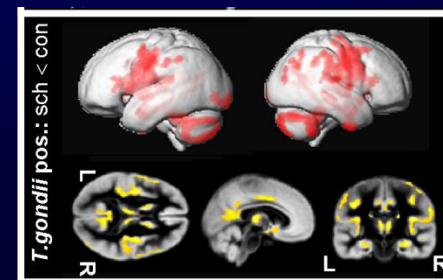
*Wonodi et al. Arch Gen
Psychiatry. 2011, 68:665-
674.*



T.gondii seronegat. SCH
→ „čistě“ psychotická



T.gondii seroposit. SCH
→ morfol. deficit



- Pre-/postnatální faktor SCH
- Kys. ch. imunitní odezvy
- QUIN je zvýšen u 2,1-
- dioxigenasa (notka)
- QUIN je zvýšen při mozkové infekci
- QUIN je velice zvýšen při mozkové infekci

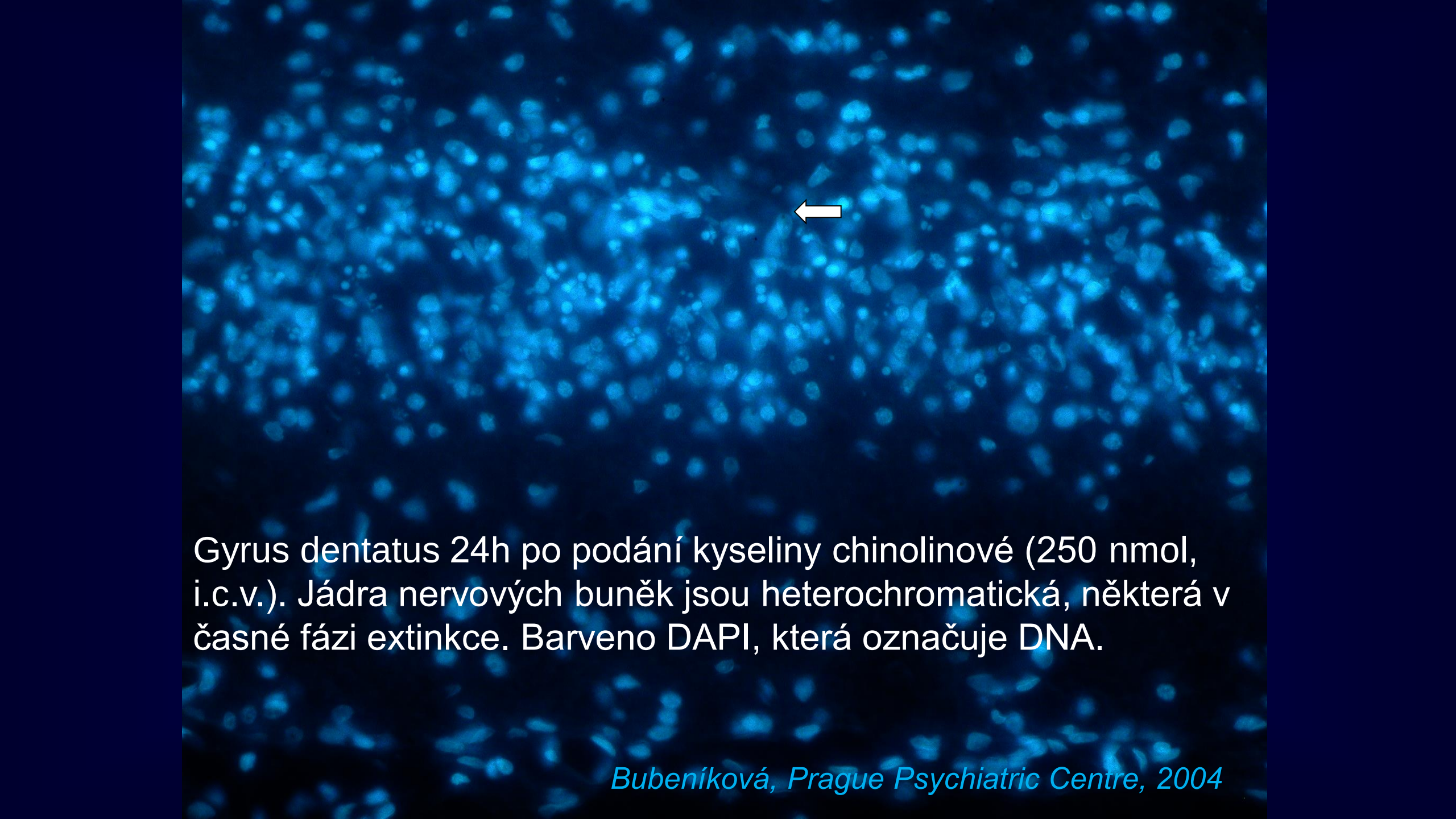
QUIN je v **CSF** a v mozku zvýšen u:

Trauma	+++	N
Ischémie	++	N
Jaterní selhání	+	
Meningitis	+++	N
LE	++	N
AIDS demence	++++	++
RS	++	N
SCH	(+)	+

Přehled viz Šťastný et al. 2005

Díky IFN- γ v aktivovaných astrocytech

Skuba et al. 2004

A fluorescence micrograph showing a dense population of cell nuclei in the dentate gyrus. The nuclei are stained blue with DAPI, appearing as bright, irregular spots against a dark background. A white arrow points to a specific nucleus in the upper-middle section of the image.

Gyrus dentatus 24h po podání kyseliny chinolinové (250 nmol, i.c.v.). Jádra nervových buněk jsou heterochromatická, některá v časně fázi extinkce. Barveno DAPI, která označuje DNA.



For disconnection and
executive function
[click here](#)

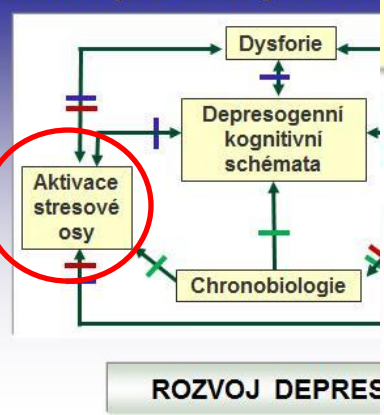
Gyrus dentatus 24h po aplikaci NaCl. Jádra nervových buněk
vykazují rovnoměrně distribuovaný chromatin

Bubeníková, Prague Psychiatric Centre, 2004

Shrnutí

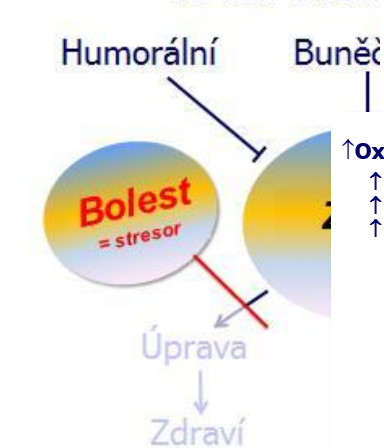
Mikrobiota a metabolické zdraví hostitele

Domény kauzality a interakce



Stres ↑ kortizol →
supresivní a diabet
Bolest → Stres x l

Řízení odezvy



Zdravá střevní mikrobiota

- ↓ Střevní permeabilita
- ↓ Endotoxémie
- ↓ Prozánětlivé cytokiny
- ↑ „Dobré“ molekuly, indoly
- ↑ Citlivost k inzulinu

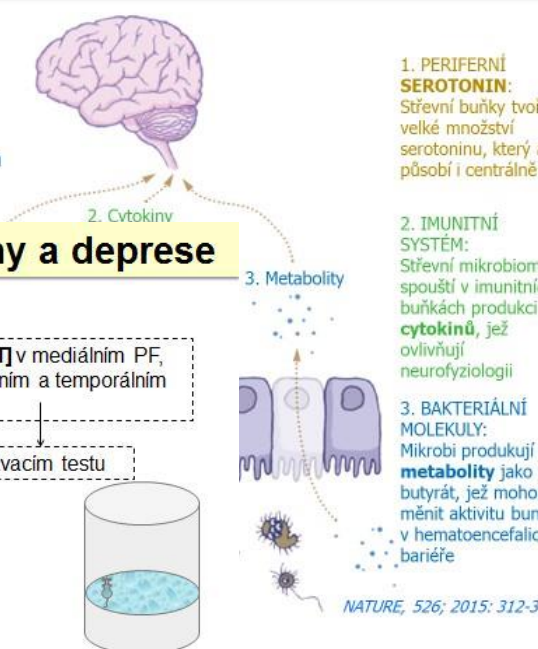
Narušená střevní mikrobiota

- ↑ Střevní permeabilita
- ↑ Endotoxémie
- ↑ Prozánětlivé cytokiny
- ↑ Adiposita
- ↑ Inzulinová rezistence
- ↑ Příjem energie
- ↑ Obezita
- ↑ Metabolické nemoci

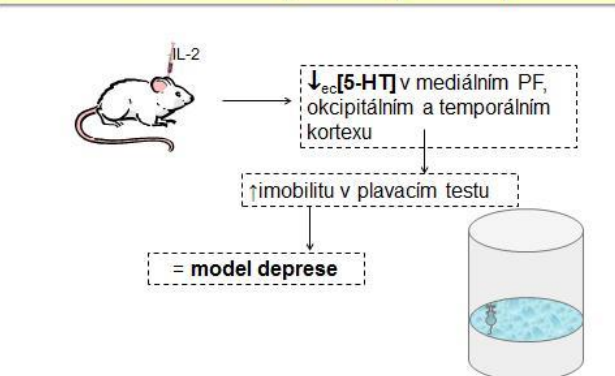


OSA STŘEVO-MOZEK

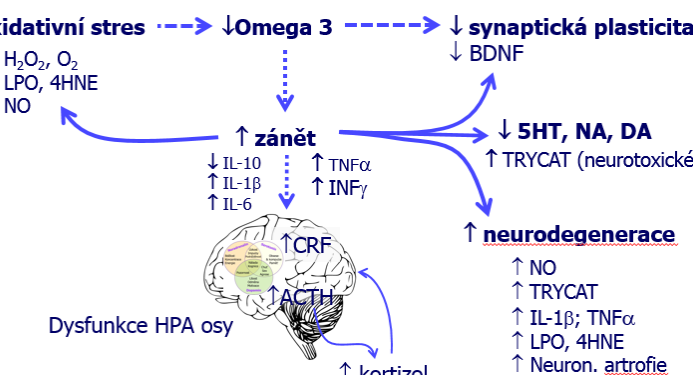
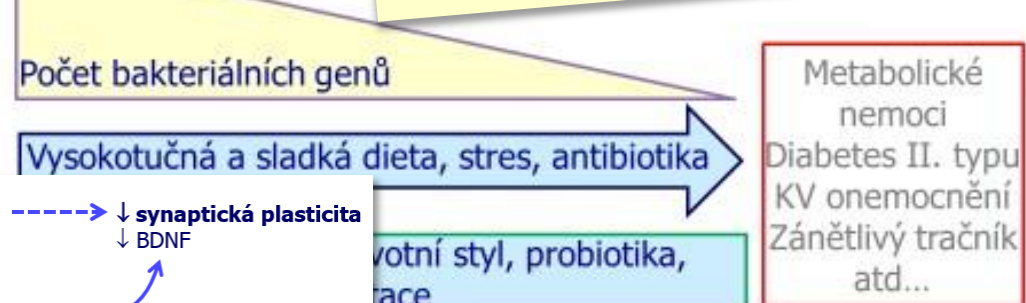
mechanismy komunikace mezi mikrobiotou a mozkem



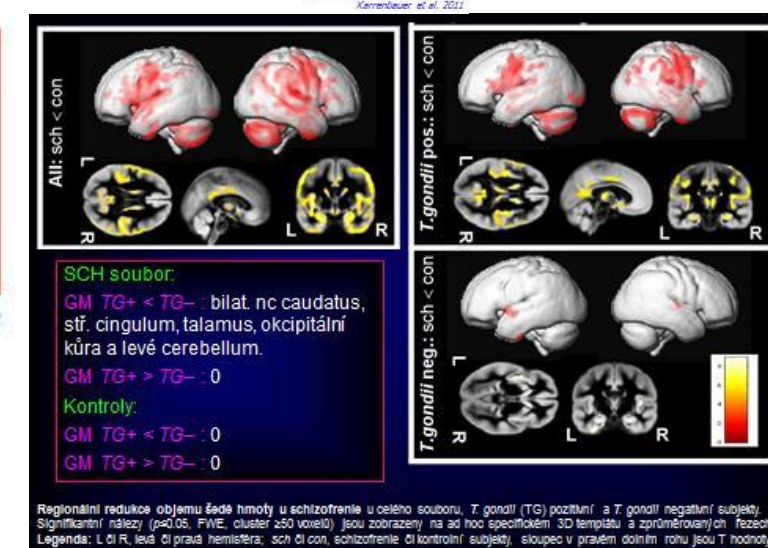
Prozánětlivé cytokiny a deprese

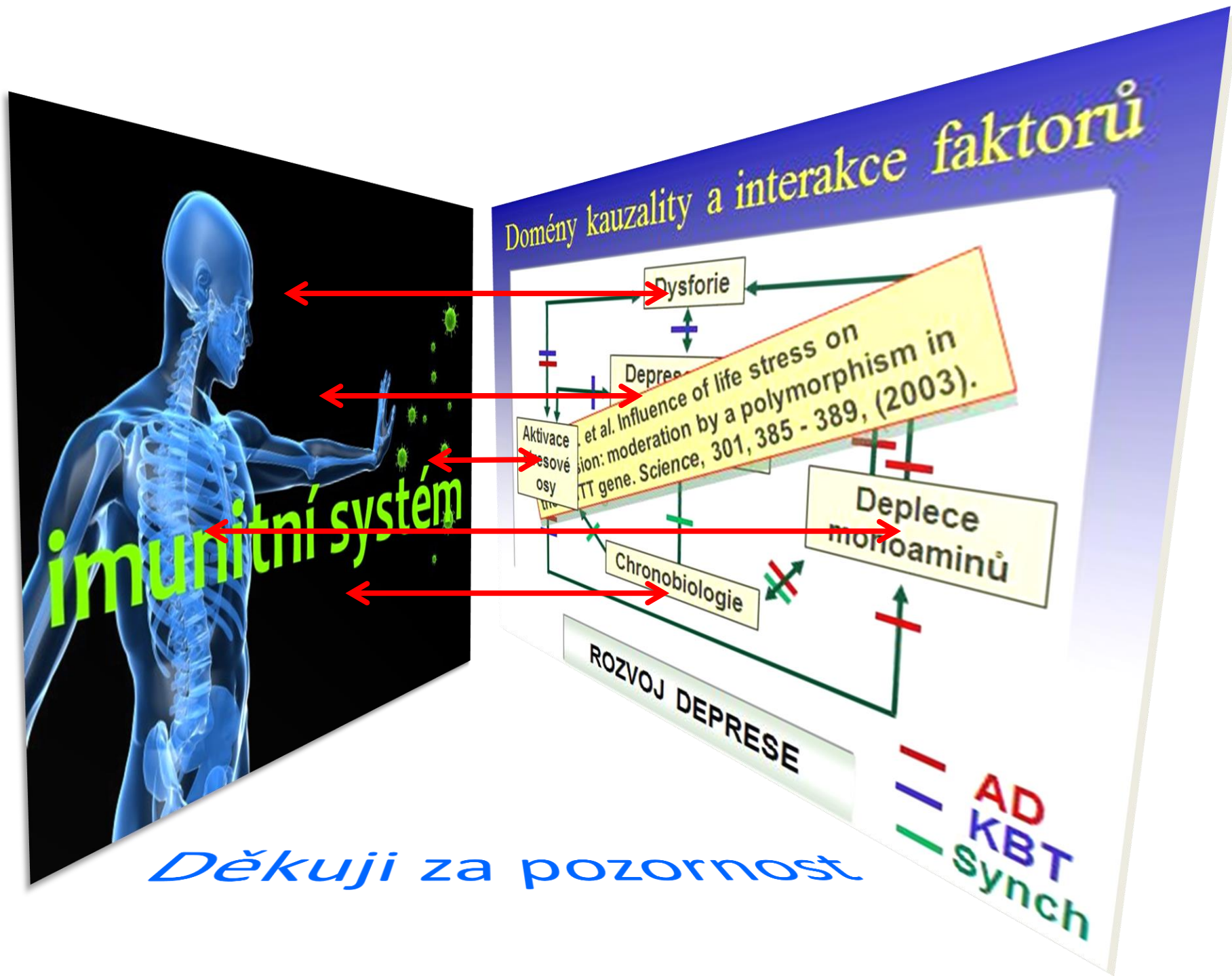


Imunosupresivní iktový reflex



Snížení	Villanar et al. 2002
Snížení	Ungren et al. 1993; Stein et al. 1996; Lavarsch et al. 1997; Birengi et al. 2004
Snížení	Blawas et al. 2000; Su et al. 2005
Snížení	Minami et al. 1999; Akemi et al. 2001; Pasolini et al. 2003
Snížení	Zulfiqar et al. 2010





Děkuji za pozornost