

Duševní zdraví a imunita

MUDr. Miroslava Navrátilová, Ph.D.

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Vztah mezi psychikou a imunitním systémem člověka je znám z klinické praxe – krátkodobý stres je funkční, fyziologickou reakcí, která stimuluje imunitní systém. Stejně tak krátkodobý zánět je přirozenou reakcí na zranění či infekci. Naopak chronický stres zhoršuje reakci nervového, endokrinního a imunitního systému a může vést k imunodeficienci. Přehledná práce shrnuje klinické zkušenosti internisty se zaměřením na klinickou výživu a intenzivní metabolickou péči u psychiatrických nemocných a vybrané dosavadní významné poznatky v oblasti duševního stavu a imunity.

Klíčová slova: imunita, stres, zánět, rakovina, výživa.

Mental health and immunity

The relationship between the mental state and the human immune system is known from clinical practice - short-term stress is a functional, physiological response that stimulates the immune system. Likewise, short-term inflammation is a natural reaction to injury or infection. Conversely, chronic stress worsens the response of the nervous, endocrine and immune systems and can lead to immunodeficiency. The review summarizes the clinical experience of an internist with a focus on clinical nutrition and intensive metabolic care in psychiatric patients and selected significant findings in the field of mental health and immunity.

Key words: immunity, stress, inflammation, cancer, nutrition.

Vztah mezi psychikou a imunitním systémem

Je prokázán vztah mezi psychikou a imunitním systémem z klinické praxe – stav duševního zdraví, osobnostních rysů společně se životosprávou, má vliv na imunitní systém a následně na somatický stav. Stresová reakce je soubor dějů nervového, endokrinního a imunitního systému, kterým se organismus připravuje k útoku, útěku, k fyzickému výkonu a je fylogeneticky velmi stará. Krátkodobý stres je funkční, fyziologickou reakcí, která stimuluje imunitní systém. Stejně tak krátkodobý zánět je přirozenou reakcí na zranění či infekci. Naopak chronický stres zhoršuje reakci těchto systémů a může vést k imunodeficienci – zejména k autoimunitním a onkologickým onemocněním. Podobně chronický zánět může stimulovat růst nádoru inhibičních buněk z řady lymfocytů – NK buněk (z angl. natural killer cells) (1) a T-lymfocytů. Existuje tedy úzká souvislost mezi neurohormonálním a imunitním

systémem, přičemž dysregulace vedoucí k zánětu může být na pozadí různých psychiatrických příznaků či poruch nebo jim alespoň časově předcházet (2). Při zátěžových situacích, jako je stres, infekce, excesivní fyzická námaha, hladovění, se zvyšuje hladina kortizolu, která zvyšuje celkovou pohotovost organismu. Zvýšená hladina byla prokázána rovněž u depresí. Zmírňuje příznaky zánětu a jeho negativní projevy, na druhou stranu působí imunosupresivně, a snižuje tedy obranyschopnost organismu (4). Imunitní systém přispívá ke vzniku řady neurologických a psychiatrických chorob, jako je myasthenia gravis, kdy autoprotilátky proti receptoru pro acetylcholin blokují nervosvalový přenos signálu, k dalším takovým onemocněním patří lupus erythematosus, kdy se autoprotilátky vážou na neurony a funkčně je poškozují, což vede k poměrně závažným neuropsychiatrickým projevům. Souvislost mezi imunitním a centrálním nervovým systémem (CNS) se může negativně projevit i při

ověřování nových léků proti autoimunitním chorobám. To se například stalo při klinickém testování monoklonální protilátky brodalumab pro terapii psoriázy, kdy u některých pacientů vyvolávala depresi a sebevražedné sklony (3).

Stejná zátěžová situace však může být zpracována různě. Mozek přenáší emoce – pozitivní či negativní, na endokrinní a imunitní systém, které zpětně ovlivňují mozek. Zvýšené vnímání negativních podnětů vede k vyššímu vnímání stresu a následně ohrožení. Hodnocení stresové situace je multifaktoriální – zahrnuje věk, pohlaví, genetický potenciál, závisí na diurnálním rytmu jedince a schopnosti adaptace na exogenní stimuly, což potvrzuje řada studií ve světě. Duševní stav má tedy vliv na imunitní systém a působí jako imunomodulátor (4). Na stavu duševního zdraví závisí rozvoj nemoci, jsou známy i případy úplného uzdravení. Imunitní systém je spojen se somatickým stavem pacienta, stejně

tak psychika má vliv na somatický stav. Prožitek stresu má vliv na biologické pochody v těle a přechází tak až na úroveň molekulární biologie. Hovoříme o psychosomatice, která je odvozena ze starověké řečtiny – „psyché“ – duše, „soma“ – tělo. Stres stimuluje osu hypothalamus–hypofýza – nadledviny (HPA – hypothalamus–pituitary–adrenalin, hypothalamo–hypofyzární–adrenokortikální osa), dochází tak k vyplavení nadbytku glukokortikoidů. Kortizol jako tzv. „systém odměn“ podněcuje příjem potravin s vyšší kalorickou hodnotou, které vedou ke stimulaci endogenního opioidního uvolnění, které je součástí obranného mechanismu, a chrání tak před zhoubným vlivem stresu, snižuje aktivitu HPA osy, a zeslabuje tak stresovou odpověď (5).

Při chronickém stresu dochází k porušení rovnováhy systému osy HPA – glukokortikoidy – inzulin, leptin, což vede ke zvýšenému příjmu jídla, konzumaci potravin pro potěšení, k redukci psychického napětí – jedná se o hédonické mechanismy, kdy jídlo působí jako odměna a dochází ke stimulaci opioidních receptorů. Při závažných situacích dochází v jídle k preferenci chutí: ke konzumaci sladkých, tučných a velmi slaných potravin. Ve stresu se snižuje hladina sodíku, sůl působí v mozku jako opiátový agonista (prodlužuje otevření iontového kanálu), a vytváří tak hédonickou odměnu. Cukr spouští uvolňování endorfinů a dopaminu jako u některých drog (6). Opakováním hédonických mechanismů v rámci chronického duševního stresu dochází k nízkému pocitu nasycení, nemocný se nestravuje jen v rámci fyziologického, ale především emočního hladu. Důsledkem toho je zvýšená viscerální akumulace tuku zejména v oblasti dutiny břišní a rozvíjí se u nemocného metabolický syndrom X. se všemi metabolickými důsledky (7). Obézní pacienti (BMI ≥ 30) mají zvýšený výskyt úzkosti, deprese, psychosomatických poruch, závislosti, snížené sebekontroly, nižší sebevědomí a negativní vztah k sobě sama. Dochází ke konzumaci potravin jako „měniče nálady“ za účelem dosažení úniku z deprese, smutku, utrpení, únavy, což však přináší jen krátkodobě uklidnění. Čím je vyšší hodnota BMI, tím se více snižuje vnímání a uvědomování si pocitů sytosti a hladu. Také může docházet k záchvatovitému přejídání – BED binge eating disorder, nočnímu přejídání – NES night eating syndrom, nebo kontinuální konzumaci malých množství jídla – „pozobávání“ – grazing (8). Obézní muži trpí častěji syndromem erektilní

dysfunkce, což koreluje s nárůstem estradiolu a úbytkem testosteronu (7, 9).

Vliv duševního zdraví na imunitu

Vliv duševního zdraví na imunitu je významný, záleží na postoji každého jedince, na způsobu zpracování stresových situací, zda je člověk schopen aktivně přistupovat k životu, bez zbytečných konfliktů, rozvíjet vztahy s okolím, sdílet své pozitivní i negativní emoce. Ve své metabolické ordinaci jsem měla několik případů nemocných, kteří díky svému postoji k životu, rozvíjení sebe sama, aktivnímu přístupu a budování vlastní psychické odolnosti, přežili statisticky daný limit přežití nemoci. Je všeobecně známo, že pozitivní emoce, optimismus, dobrá nálada podporují funkci imunitního systému a vedou k potlačení prozánětlivých cytokinů. Průběh zejména onkologického onemocnění je velmi závislý na přístupu nemocného k samotné nemoci, na tom, zda má podporu v rodině, zda si umí požádat o pomoc nebo zda žije osamoceně, bez podpory nejbližších a upadá do sociální izolace. Velmi často tak dochází k rozvoji depresivních stavů a chronického stresu a zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů (19). Při prožívání pozitivních emocí, životní pohody a štěstí, dobré nálady a psychického klidu mozek tlumí stresovou reakci uvolňováním β -endorfinů. U onkologických pacientů, kteří pociťovali podporu od blízkých, se zpomalil růst karcinomu prsu a prostaty, došlo k nárůstu aktivity makrofágů a NK buněk, vyplavení protizánětlivých cytokinů INF- γ , IL-18 a snížení prozánětlivých IL-1 β a TNF- α . Naopak dlouhodobé uvolňování adrenalinu potlačuje buněčnou apoptózu nádoru v těle (20, 21). Epidemiologické studie silně naznačují, že chronický psychologický stres má negativní vliv na nástup, progresi a úmrtnost na rakovinu (22).

Nizozemská studie u 4825 osob ukázala, že dlouholeté prožívání depresivních stavů zvyšuje riziko onkologických onemocnění (23). Metaanalýza 165 longitudinálních studií prokázala, že psychosociální faktory a stresující životní zkušenosti jsou spojeny s vyšší prevalencí a vyšší mortalitou rakoviny (24). Chronický stres omezuje funkci supresorového genu p53 a zvyšuje růst nádoru a metastáz. (25, 26). Při dlouhodobém chronicky zvýšeném vyplavování glukokortikoidů dochází ke snížení funkce p53 indukci sérové a glukokortikoidem indukované proteinové kinázy (SGK1), negativního regulátoru p53. Glukokortikoidy tak zprostředkovávají inhibiční

účinek chronického omezení funkce p53, což zase podporuje tumorogenezi (27).

Studie u 10808 finských žen ukázala, že prožitek ztráty blízkého člověka je spojený s vyšším rizikem onemocnění karcinomu prsu – mysl „usnadňuje rakovině růst“ (28, 20). Stav duševního zdraví má vliv na další průběh nemoci, kdy mysl, psychika, má vliv na stav imunitního systému – při dobrém stavu psychiky dochází ke zlepšení u onkologických pacientů. Další studie v rámci Harvard Radiation Oncology Program byla provedena u 734 889 pacientů, diagnostikovaných v letech 2004 až 2008 s karcinomem plic, střev, prsu, ovarií, pankreatu, prostaty, hepatobiliárního systému, hlavy, krku nebo jícnu a non-Hodgkinským lymfomem. U pacientů, žijících v manželství, byl menší výskyt metastáz a úmrtí v důsledku karcinomu než u nesezdaných pacientů. Přínos spojený s manželstvím byl vyšší u mužů než u žen u všech analyzovaných výsledků. U kolorektálního karcinomu, ca prostaty, prsu, jícnu a hlavy/krku byl přínos pro přežití spojený s manželstvím překvapivě větší než publikovaný přínos pro chemoterapii, přičemž nesezdaní pacienti měli výrazně vyšší riziko výskytu metastatického zhoubného nádoru, nedostatečného léčení a úmrtí způsobeného jejich rakovinou než nemocní v manželství. Tato studie zdůrazňuje potenciálně významný dopad, který může mít sociální podpora, zejména opora v blízkém člověku, vliv na detekci, léčbu a přežití rakoviny (29).

Již ve 2. století dle Galéna veselá žena trpěla méně často rakovinou prsu než ženy smutné. Je historicky známé pořekadlo „veselá mysl – půl zdraví“. Kanadská studie prof. Allisona a jeho spolupracovníků prokázala, že optimistický přístup k životu zvyšuje šance na dlouhodobé přežití po prodělané rakovině, dispoziční optimismus predikoval přežití jednoho roku po stanovení diagnózy u pacientů s rakovinou hlavy a krku (30). Všeobecně je známo, že vítězným armádám se hojí zranění lépe než prohrávajícím (4). Chronický zánět může podporovat bujení nádorových buněk, stejně tak jako chronický stres může působit indukčně na chronický zánět, kdy dochází k útlumu NK buněk a T lymfocytů (31).

Ve vzniku emocí, motivace, systému potěšení a odměn jednu z hlavních rolí hraje neurotransmitter dopamin v mezolimbické dopaminové dráze, vedoucí ze středního mozku přes nucleus accumbens do frontálního kortexu a způsobuje vznik příjemných pocitů v reakci na různé události či aktivity (32). Dopamin silně a selektivně inhibuje vaskulární permeabilitu a angiogenezi VPF/VEGF

(vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor). Prostřednictvím dopaminových receptorů D2 indukuje endocytózu VEGF receptoru 2, což je rozhodující pro podporu angiogeneze, čímž se zabrání vazbě VPF/VEGF a fosforylaci receptoru. Působení dopaminu je specifické pro VPF/VEGF a neovlivňuje jiné mediátory mikrovaskulární permeability nebo proliferaci nebo migraci endoteliálních buněk. Tyto výsledky ukazují nové spojení mezi nervovým systémem a angiogenezí a naznačují, že dopamin a další receptory D2, které se již klinicky používají pro jiné účely, by mohly mít význam v antiangiogenezní terapii, zejména v potlačení vaskularizace nádoru (33).

Zajímavé bylo zjištění zdravotních pojištění ve Velké Británii v Aberfanu (34), kdy zaznamenali nárůst vyššího plnění u žen–vdov a žen–matek dětí, které tragicky zemřely po sesuvu půdy. 21. října 1966 došlo k sesuvu půdy a 150 tisíc tun zeminy, bahna a důlního odpadu, zavalilo základní školu Pantglas, několik farmářských budov a obytných domů. Zahynulo 144 lidí, z toho 116 dětí a pět učitelů. Jednalo se o jednu z největších tragédií 20. století ve Velké Británii (35). Tyto ženy – manželky a matky obětí, odčerpávaly mnohem více dávek než ostatní ve stejné věkové skupině, které toto duševní trauma neprožily (36). Ženy po traumatu byly mnohem více polymorbidní a umíraly dříve.

Imunodeficiencie ve spojení s duševním onemocněním je známa z praxe u pacientů s poruchou příjmu potravy ve smyslu mentální anorexie a bulimie. Jedná o primárně duševně nemocné, kteří chtějí žít dokonale, jsou perfekcionalisté, ale současně mají nízké sebevědomí, v anamnéze nejsou výjimkou incesty a psychické zneužívání, nedostatek projevů lásky od okolí, kdy se postupně vyvíjí nenávisť k vlastnímu tělu a základní psychopatologií je obava z tloušťky. Vlivem kultu štíhlosti se často odvolávají na zdravou výživu. Během dlouhodobé malnutrice je postižena především buněčná složka imunitní odpovědi. Normální hodnota celkového počtu cirkulujících lymfocytů by neměla být nižší než $1,5 \times 10^9/l$. Při hodnotách nižších je nutno uvažovat o snížené funkci imunitního systému. To se projeví jako redukce pozdní kožní odpovědi na intradermálně podané antigeny při testování prodloužené imunitní hypersensitivitě (antigeny Candida, Difterie, Tetanus, Toxoplasmóza, Tuberkulin, aplikace striktně intradermálně v dávce 0,1 mm, 5 cm od sebe).

Postupně s prohlubující se podvýživou dochází i k postižení humorální složky imunitní odpovědi. Dochází k narušení tvorby cytokinů i ostatních součástí obranného systému. U těžkých forem mentální anorexie je zhoršena reaktivita v oblasti T-lymfocytů, dochází ke snížené tvorbě interferonu, prostaglandinu E-2 a interleukinu-2. Ostatní cytokiny a jejich produkce zůstávají nezměněny. U velmi pokročilých stavů pak pozorujeme sníženou hladinu sérových imunoglobulinů, zejména IgG, jejichž hladiny jsou v počátečních fázích hladovění ve fyziologických mezích. Během dlouhodobého hladovění dochází k narušení i ostatních součástí obranného systému, je snížena baktericidní kapacita leukocytů a poškozena funkce komplementu. Současně probíhající mikrobiální infekce pak zvyšují energetický výdej o 20–50 %. Postižena může být i syntéza bílkovin akutní fáze. To vše snižuje obranyschopnost organismu a zvyšuje riziko infekčních komplikací, dochází k porušenému hojení ran i k postižení orgánových regenerací. To zřejmě souvisí s postupně se snižující schopností organismu rychle uvolnit substráty (především aminokyseliny), potřebné pro nástup regeneračních procesů. Příčinou je mimo jiné i postupně progredující pokles celkového množství svalové tkáně (11).

Při vážném poranění nebo těžkých popáleninách, které jsou provázeny šokem, a tedy mohutným stresem, se imunitní systém nemožňuje, ale naopak dochází k jeho prudkému útlumu, stejně tak jako bezprostředně po velkém fyzickém výkonu. Anaboličké reakce a reakce, které vyžadují delší časový interval, jsou v této akutní fázi potlačeny, jedná se zejména o navození imunitní odpovědi, hojení ran, anaboličké procesy a růst (3). Reakce organismu na těžký stav je tak naprosto odlišná od adaptace na prosté hladovění.

Během stresového hladovění dochází ke kwashiorkor-like malnutrici, tedy onemocněním podmíněnou podvýživou spojenou se zánětem (DRM – disease-related malnutrition), kdy jsou potlačeny adaptační mechanismy na hladovění a naopak se prohlubuje kataboličké ladění, které je potencováno sekrecí kontraregulačních hormonů. Tento typ malnutrice je kombinací hladovění a současně probíhajícího těžkého onemocnění jakékoliv etiologie (trauma, infekční onemocnění, popáleniny, sepe), kdy v organismu dochází k uniformní reakci, která má za cíl zastavení krvácení, udržení cirkulujícího objemu krve

a extracelulární tekutiny, zabránění invazi infekčního agens a zajištění krevní perfuze a výživy v těch oblastech, které jsou potřebné pro „boj nebo útěk“. Uvedená reakce je zajištěna proteinovými mediátory – cytokiny (např. TNF- α , interleukiny, selektiny apod.), fosfolipázou, proteiny krevního srážení, lipidovými mediátory (prostaglandiny, leukotrieny), endokrinním systémem (glukagon, katecholaminy, ACTH, glukokortikoidy, vasopresin, aldosteron) a exogenními mediátory (endotoxin). Zvyšuje se produkce glukózy, která je využívána i buňkami imunitního systému a pomocí glukózy lze dodávat energii i tkáním, které nemají dostatek kyslíku. Výsledkem uvedených reakcí je navození metabolické situace, při níž jsou určité metabolické substráty přesouvány z orgánů, které je mohou postrádat do orgánů, které jsou v daný okamžik vitálně důležité. Vzniklý laktát se dostává do jater, kde je z něho opět vytvářena glukóza (Coriho cyklus). Část pyruvátu není redukována na laktát, ale transaminována na alanin, který je opět v játrech metabolizován na glukózu a ureu – tak zvaný glukózo-alaninový cyklus. Produkce glukózy často převyšuje její utilizaci, a dochází ke vzestupu glykemie. Stoupá i hladina inzulínu, periferní tkáně jsou však k němu rezistentní. Jaterní buňky využívají mastné kyseliny a vzniklá energie je použita pro resyntézu glukózy. Oxidace mastných kyselin je samozřejmě dějem aerobním – játra dýchají za periferní tkáně. Glukóza se v játrech tvoří z laktátu a glycerolu, ale v kritickém stavu především z glukoplastických aminokyselin. Ty jsou uvolňovány ze svalové tkáně. Aminokyseliny uvolňované kosterním svalem však neslouží pouze k produkci glukózy. Glutamin, který je z kosterního svalu vyplavován ve velké míře, slouží jako zdroj energie pro enterocyty a imunitní systém. Výsledkem je velmi rychlý úbytek kosterního svalstva, který může v těžkém stavu dosáhnout více než 1 kg za 24 hodin. Stresové hladovění je tedy charakterizováno zvýšeným katabolismem svalových bílkovin. Celkový obrat bílkovin i syntéza albuminu bývají i za kritické situace rovněž zvýšeny, rovněž syntéza proteinů akutní fáze a fibrinogenu. Z buněk je vyplavován draslík, fosfor a hořčík, dochází k retenci sodíku, což souvisí s tendencí k udržení objemu extracelulární tekutiny v kritickém stavu. Během těžkého onemocnění se zvyšuje propustnost kapilár pro bílkoviny. To vede k úniku albuminu do intersticia a poklesu jeho plazmatické koncentrace. Současně s albuminem uniká do intersticiálního prostoru i voda a elektrolyty.

Objevují se generalizované otoky, které překrývají obraz úbytku svaloviny. Pokud malnutrice pokračuje, během poměrně krátké doby (10–14 dní) dochází ke kritickému úbytku tělesných bílkovin a letálnímu konci (11, 37).

Esenciální mastné kyseliny a jejich vliv na CNS a imunitní systém

Vliv na CNS a na imunitní systém mohou mít strava či doplňky stravy s obsahem esenciálních mastných kyselin z ω -3 řady, zejména kyselina linolenová. Údaje se váží především ke schizofrenii a bipolární poruše (10). Je diskutována esencionalita některých ostatních polynenasycených mastných kyselin ω -3 řady. Především jde o kyselinu eicosapentaenovou a kyselinu docosahexaenovou, které se vyskytují především v rybím oleji a jsou v současné době užívány pro jejich imunomodulační efekt (11). Byl prokázán jejich protizánětlivý účinek, resp. ve vyšších dávkách zkracuje průběh zánětlivých procesů (12, 13), který částečně souvisí s jejich působením jako falešných prekursorů při tvorbě prostaglandinů a leukotrienů (11). Je také popisován pozitivní efekt v oblasti zejména kognitivních funkcí CNS (paměť, vybavování), u obou mastných kyselin také protektivní a benefiční účinek v oblasti kardiovaskulárních nemocí a jejich prevence v rámci inhibice prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, TNF- α (10). Popsán je také vliv esenciálních mastných kyselin vzhledem ke komplexnímu vztahu jedince ke společnosti, kdy vzrostla zájmová aktivita a aktivní přístup k životu (14, 15, 16) – jedná se především o kyselinu docosahexaenovou, která je pro vývoj CNS jedním z esenciálních substrátů (17). Důležitý pro funkci CNS je také poměr jednotlivých mastných kyselin (18).

Minimální denní množství esenciálních mastných kyselin přijatých v dietě by mělo být asi 12 gramů a důležitý je také vzájemný poměr kyseliny linolové (ω -6 řada) a linolenové (ω -3 řada), který by měl být 6 : 1. Během tělesného růstu a vývoje se potřeba kyseliny linolenové zvyšuje až na 1 % energetické potřeby, protože je nezbytná pro správnou maturaci sítnice a mozku. První případ jejího deficitu byl popsán v roce 1982 (Holman) (11).

Rizika „zdravé výživy“

V rámci tzv. zdravé výživy přibývá od konce 20. století nový fenomén – ortorexie, jedná se o část populace filozoficky a eticky zamě-

řenou na tzv. „zdravou“ výživu. Zakládá se na určitém myšlenkovém zaměření jedince a není podmíněno jeho zdravotním stavem. Ortorexie byla popsána o 18 století později než první příznaky anorexie, v roce 1997, celostním lékařem Stevenem Bratmanem z Colorada. Název je odvozen ze starořečtiny – „orthós“ – správný – a „orexis“ – žádostivost, chuť, apetit. Její zastánci a propagátoři se postupně radikalizují až na patologickou posedlost zdravou výživou, díky čemuž se Bratman od tohoto směru později distancoval. Na základě našich zkušeností týká se především vyšších socioekonomických vrstev, přičemž nejvíce nebezpečná je v dětství a v dospívání, kdy rodiče přenáší své názory na tzv. „zdravou“ výživu na své děti. Myšlenka, že by mělo být jídlo maximálně přírodní, a tedy zdravější, není patologií, patologie je obsese ohledně jídla a stravování. Stravování, zpočátku v rámci zdravého životního stylu, se mění v posedlost. Nemocný je přesvědčen, že nemá právo jíst „zakázané“ potraviny, obětuje veškerý svůj volný čas k jejich analýze, dochází tak k limitaci duševních i tělesných sil a podobně jako u mentální anorexie si neuvědomuje důsledky svého počínání. Postupně se dostávají výčitky, deprese, chování se mění v posedlost dodržováním všech pravidel „zdravé“ výživy, pracovně hovoříme o „stravovacím terorismu“, kdy touha zdravě jíst ustupuje do pozadí před posedlostí a může vyústit v psychickou poruchu. Podobně jako u jiných poruch příjmu potravy, postihuje jedince s touhou být dokonalý, perfekcionista, s nutkavou myšlenkou, že stravování dovedou k dokonalosti. Tak dochází k postupné exhauci vlastního těla, která může vést až ke smrti. Jedná se tedy o společenský fenomén, který se opírá o určitý společenský ideál, který může být v řadě případů velmi pokroucený, k tomu přistupují trvalé myšlenky související s jídlem a jeho přípravou, které navozují úzkost, a ritualizované jídelní návyky, hlídání tzv. správného jídla a pak i samotné jídlo vyvolává nepříjemné, úzkostné pocity. Někdy může být význam nadměrné kontroly ukryt jinde než pod významem tzv. zdravého stravování, jídlo tak začne představovat pro postiženého stres a zabývání se jídlem a způsoby jeho přípravy a konzumace začnou narušovat každodenní život a postupně tak i mezilidské vztahy.

V iniciačních fázích se příznivci ujišťují o oprávněnosti tohoto počínání – mezi správné zásady

patří např. nepožívat alkohol, nepotlačovat spánek kofeinem, nejíst potraviny s umělými přísadami, přišly do styku s pesticidy, herbicidy apod. Později přicházejí další výjimky ze stravování – nejíst výrobky z pšenice, cukru, vyvarovat se soli, nepoužívat k přípravě stravy kvasnice, sóju, kukuřici, mléčné výrobky, maso, brambory, rýži atd. atd. Od toho se odvíjí nepřehledná řada diet (makrobiotika, paleodieta, ovovegetariánství – bez masa, mléčných výrobků, ryb, zařazena jsou vejce, lakto-vegetariánství – s mléčnými výrobky, ale bez vajec, ovo-lakto-vegetariánství – povoleno jíst vejce i mléčné výrobky, pescetariáni – žijí se rostlinnou stravou i živočišnými produkty, jako je mléko, vejce, ryby, ale nejedí maso savců ani drůbeže, další odvětví schvaluje mléčné výrobky, ale vylučuje vejce a med a kořenovou zeleninu (!), dieta Okinawa, dieta podle krevních skupin, dieta Montignac, dieta Slim–Data, Zone diet, Dieta Whole 30, sacharidové vlny, 3D Chili dieta, ketodieta, Sugarfree dieta, BerryFit od Dr. Oze, Metamorfóza s FatBlockerPatches, intermitentní půst atp.). „Nejvyšší“ formou je breatharianismus (breathe = dýchat, latinsky inedia = půst, hladovění), který propaguje názor, že není nutné jíst, pít ani spát, lze žít jen ze vzduchu, neboť dusík, oxid uhličitý, kyslík a vodík obsažený ve vzduchu mohou udržet tělo člověka naživu. Nekonzumuje se tedy fyzické jídlo, někdy je povolena voda. Jedna z hlavních propagátorek současnosti je Australanka Jasmuheen – Ellen Greve (*1957), která za svou knihu *Pranic Nourishment – Living on Light* získala v roce 2000 Ig Nobel Prize (ig – od slova „ignore“) za literaturu, což je satirická cena, udělovaná každoročně od roku 1991 na „oslavu deseti neobvyklých nebo triviálních úspěchů ve vědeckém výzkumu“, jejímž cílem je „ctít úspěchy, které nejprve přimějí lidi k smíchu, a poté se zamyslet“. Pořadatelem je vědecký humorný časopis *Annals of Improbable Research* (AIR), ceny se udělují na slavnostním ceremoniálu v divadle Sanders Theatre na Harvardské univerzitě a po nich následují veřejné přednášky vítězů na Massachusetts Institute of Technology. Není bez zajímavosti, že autorka souhlasila s TV nabídkou strávit týden v hotelovém pokoji pod neustálým dohledem kamer a s lékařkou, a tak chtěla dokázat, že skutečně žije již několik let pouze ze vzduchu. 3. den bez příjmu potravy a tekutin se její mluva zpomalila, rozšířily se jí zorničky, projevovala známky dehydratace a zvýšil se její krevní tlak. 4. den měla zaznamenaný hmotnostní úbytek 7 kg, hypotenzi, klinické známky dehydratace. Na příkaz

lékařky byl pokus ukončen. Jasmuheen vysvětlovala svoji slabost nedaleko přítomnou rušnou silnicí, která omezovala přísun čerstvého vzduchu (38).

V současné době je „odborníkem“ na výživu téměř každý v duchu „každý přece musí jíst a tak tedy tomu rozumí“, koluje řada stravovacích mýtů, která prostřednictvím především internetu ovlivňuje co nejširší okruh lidí. K tomu přistupuje excesivní fyzická aktivita v rámci „zdravého životního stylu“ – tělo, které má narušeno vnitřní prostředí a probíhá v něm jistý způsob „autokanibalismu“, k tomu zatěžuje exhaustované tkáně a orgány. Může tak dojít k velmi vážnému narušení zdraví; vlivem adaptace těla na nedostatek živin dochází k řadě metabolických a imunitních změn, které mohou vyústit až ve smrt.

Vliv střevní mikrobioty na duševní zdraví

Stav duševního zdraví je propojen se střevní mikrobiotou, je prokázána schopnost komunikace střevní mikrobioty a mozku (39, 40). Nedávné studie naznačují přítomnost bakterií v nitroděložním prostředí, které mohou ovlivnit mikrobiotu dítěte ještě před narozením. Narušení této regulace během těhotenství může vyvolat prozánětlivou reakci ze strany matky a přispívat k aberantní neuroevoluci a psychopatologii (41).

Střevní mikrobiota tvoří rozsáhlý ekosystém s 1 000 druhů a se 7 000 kmeny a představuje více než 150x větší množství genů než lidský genom. Má široký vliv na metabolismus hostitele a jeho imunitní systém, hraje významnou roli v získávání energie z potravy a změnách tělesné hmotnosti. Je životně důležitá součást osy střeva-mozek (GBA – gut-brain-axis), zahrnuje centrální nervový systém (CNS), enterický střevní nervový systém (ENS – funguje nezávisle na sympatickém a parasympatickém nervovém systému, i když může být jimi ovlivněn), autonomní nervový systém (ANS) a HPA osu. GBA poskytuje spojení mezi funkcí střev a emocionálními a kognitivními centry v mozku a přispívá ke zdraví a duševní pohodě člověka. Střevní mikrobiota produkuje antimikrobiální peptidy, metabolity, vitaminy a většinu běžných neurotransmiterů a hraje klíčovou roli ve vývoji imunitního systému (42).

Stres může změnit střevní mikrobiotu, což ovlivňuje funkci střev vlivem změn v imunitní odpovědi (43), kdy dochází ke zvýšení hladin cirkulujících prozánětlivých cytokinů, změnám

střevní bariéry a zvýšené aktivitě v ose HPA (44). Změněný mikrobiom je spojen s vývojem psychopatologie – byl zjištěn při poruchách nálady, úzkosti a deprese, schizofrenii, bipolárně poruše, Parkinsonově chorobě, autismu a poruše spektra (ASD) a poruše pozornosti/hyperaktivity (ADHD) (45–53). Komorbidita gastrointestinálních a psychiatrických poruch má za následek horší dodržování lékařského ošetření, zvýšení invalidity a úmrtnosti a vyšší zdravotní náklady (43). Dysbióza (dysmikrobie) střevní mikrobioty může vést k narušení stimulů poskytovaných mikroby a je spojována také s alergiemi, nespecifickými střevními záněty (IBD – inflammatory bowel disease) a kolorektálními karcinomy (40).

Část střevní mikrobioty spouští produkci protilátek, zkříženě reagujících s neuropeptidy a neurotransmitery, které ovlivňují chuť k jídlu. Role zvýšených a snížených hladin těchto protilátek byla popsána v patogenezi u pacientek s mentální anorexií, kde dochází ke změnám střevní mikrobioty, zejména u leptinu. Pro regulaci příjmu potravy je důležitá rovnováha mezi orexigenními a anorexigenními signály ze střeva a mozku. Leptin je proteinový hormon, který vzniká v tukové tkáni, jeho koncentrace v séru je indikátorem tukových zásob v organismu, tedy je tím vyšší, čím vyšší je BMI. Navíc je jeho koncentrace až trojnásobně vyšší u žen ve srovnání s muži identického věku a stejnou hodnotou BMI (55). Po transportu do hypothalamu vede k poklesu koncentrace neuropeptidu Y, neurotransmiteru peptidové povahy, který významně zvyšuje chuť k jídlu. Leptin prostřednictvím tohoto neurotransmiteru chuť k jídlu snižuje (jde tedy o zpětnou vazbu mezi množstvím tukové tkáně a chutí k jídlu). U některých jedinců však vlivem rezistence na leptin ani vysoká koncentrace leptinu ke snížení příjmu potravy nevede. Hladina leptinu je logicky snížena u mentálních anorexií, a naopak může být zvýšena u mentálních bulimií, kde je typickým rysem. U mentálních anorexií dochází k poklesu koncentrace leptinu ještě před poklesem koncentrace viscerálních bílkovin (prealbumin a albumin). Další zhoršování malnutrice však již k dalšímu snižování hladiny leptinu v séru nevede, naopak při realimentaci dochází ke zvyšování sérové hladiny leptinu a svědčí o efektivnosti výživy. Z klinických zkušeností vyplývá, pokud u pacientů s mentální anorexií dojde k postupnému navýšení energetického příjmu o 700 kcal/24 h

(celkem 2800 kcal/24 h.), za současného hrzení vitaminů, elektrolytů a stopových prvků, dochází tak k nárůstu tělesné hmotnosti o 100 g za den, přičemž ke změně psychiky je potřebný nárůst alespoň o 15 kg, což se jedná o dobu trvání 150 dnů.

U mentálních anorektiků však i při dostatečném nutričním zajištění nedosahuje koncentrace leptinu takových hodnot jako u zdravých jedinců. Do budoucna by tyto protilátky mohly sloužit jako diagnostický marker predikující manifestaci mentální anorexie (54).

Duševní zdraví a somatická onemocnění

Souvislost mezi duševním zdravím a nepřenosnými nemocemi je popsána (56), známky zánětu významně přispívají k patogenezi hlavních psychiatrických poruch, včetně deprese (57) nebo schizofrenie (58). Naproti tomu vztah mezi duševním zdravím a přenosnými nemocemi je do značné míry neprozkoumán, s výjimkou některých chronických infekcí, jako je HIV (83). V nedávném článku EBioMedicine (60) byl zkoumán vztah mezi malárií, duševními poruchami a imunitou u náhodně vybraných dospělých v malárii endemickém kraji Kisumu v Západní Keni (61). Byly použity strukturované dotazníky k hodnocení duševního zdraví, serologicky potvrzená malárie a stav imunitního systému stanoven poměrem CD4/CD3, počtem CD4, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-β a TNF-α. Byla nalezena významná souvislost mezi malárií a běžnými duševními poruchami – úzkostnými, depresivními a nevysvětlitelnými somatickými příznaky (common mental disorders CMD) – OR 1,7, p = 0,014. Jejich výsledky naznačují potenciální zprostředkovatelskou roli, kterou může v této asociaci hrát cytokin TNF-α. Vztah mezi TNF-α a depresí byl již dříve popsán a lze jej vysvětlit jeho vlivem na hypothalamo-hypofyzární-adrenokortikální osu, neuronální serotoninové transportéry a na indoleamin 2,3 – dioxygenázovou dráhu (62). Kromě toho může TNF-α hrát dvojí roli jak v patogenezi, tak v ochraně proti malárii, ačkoli skutečná implikace tohoto cytokinu v průběhu nemoci nebyla zcela objasněna (63).

Role imunologie ve vývojové psychopatologii byla prokázána také ve vztahu mezi slizniční imunitou a duševním zdravím dětí, zjednodušeně řečeno orální zdraví je „oknem“ do systémového zdraví (64), neboť orální, slizniční a respirační cesty

jsou cestou, kterou většina cizích antigenů získává přístup do vnitřních tkání a buněk těla (65). Slina obsahuje dvě hlavní třídy rozpustných imunitních biomarkerů – imunoglobuliny a cytokiny. Byl zkoumán slinný interleukin-6 (IL-6) a sekreční imunoglobulin A (IgA) ve vztahu k duševnímu zdraví dětí. Imunoglobuliny jsou proteiny sekretované lymfoidními buňkami (B-buňky), které fungují tak, že rozlišují sebe versus ostatní, selektivně se vážou na cizí antigeny (bakterie, houby a toxiny) a usnadňují jejich eliminaci (aglutinaci). U sliznice je nejčastějším imunoglobulinem sekreční IgA (IgA) (66) a hraje klíčovou roli jako jedna z prvních obranných linií těla proti cizím antigenům přítomným ve vzduchu nebo potravě (67, 68). Cytokiny jsou proteinové signální molekuly, které lymfoidní buňky používají k regulaci zánětlivé odpovědi. Interleukin-6 (IL-6) iniciuje a zvyšuje zánět, spouští uvolňování proteinů akutní fáze, které mohou inhibovat růst mikrobiálních patogenů, regulovat zánětlivou odpověď, přitahovat imunitní buňky do místa poškození nebo infekce a stimulovat koagulaci (69). Výsledky naznačují, že parametry slizniční imunity jsou významně spojeny s rizikem u dívek vzhledem k duševnímu zdraví (míry úzkosti a deprese), přičemž byl nalezen vztah pohlavních rozdílů mezi imunitními parametry a pohody u dětí (70). Zdraví dospělí vykazovali pokles IgA při vzpomínkách na depresivní životní události (71). Větší depresivní nálada v průběhu celého týdne byla spojena s nižším IgA ve stejném období (72). Jiné studie také zjistily, že IgA je nižší ve dnech, kdy je nálada negativnější (73). Souvislost mezi negativní náladou a nižším IgA může být zvláště výrazná u osob trpících klinickou úrovní deprese (74). Bylo zjištěno, že psychoterapie určená ke zlepšení duševního zdraví zvyšuje hladiny IgA u skupiny 8–12letých dětí, u kterých se vyskytly časté infekce horních cest dýchacích (75), přičemž vyšší hladiny IL-6 ve slinách byly spojeny se špatným duševním

zdravím. Dospívající s diagnózou depresivní poruchy měli zvýšenou hladinu IL-6 v plazmě (76), jeho vyšší hladina byla spojena s většími příznaky posttraumatické stresové poruchy (PTSD) u dětí a u dospívajících po automobilové nehodě (77). IL-6 byl také spojen s agresí a nepřátelstvím; tyto studie však využívaly vzorky krve a není známo, zda se nálezy vztahují i na slinný IL-6 (78). Ve srovnání s muži vykazují ženy větší odolnost vůči některým infekcím, vykazují větší buněčnou a humorální imunitní odpověď a častěji trpí autoimunitními poruchami (79). Aktivace imunitního systému způsobuje změny v chování člověka, zejména zvýšenou ospalost, sníženou aktivitu a nižší vzrušení (80), chronická aktivace může vyústit v problémy s chováním.

Závěr

Imunitní systém může ovlivňovat biologické systémy, které podporují chování člověka obecně (81). Je znám význam faktorů životního stylu jako celku ve vztahu mezi duševním zdravím a zánětem nízké úrovně. Mezi základní faktory patří sociálně demografické (věk, pohlaví, vzdělání) a používání antidepresiv. Mezi potenciální mediátory patří somatické jednotky, zařazované mezi metabolický sy X (hypertenze, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, onkologická onemocnění, jaterní a krevní onemocnění) a faktory životního stylu (kouření, fyzická aktivita, BMI, abdominální obezita, stravovací zvyklosti, denní příjem energie) (82). Změna životního stylu je terapeutický cíl nejen pro léčbu duševních poruch, ale vede také ke snížení rizika somatických komorbidit. V tomto vztahu jsou zapojeny biologické faktory, což zdůrazňuje potenciál genetického a epigenetického výzkumu duševního zdraví a jeho poruch. Byl prokázán vztah mezi duševním zdravím a systémovým zánětem (59, 81, 84). Regulace zánětu evidentně modifi-

kuje patogenezi některých duševních poruch, případně je její součástí (4). Psychický i zánětlivý stav může vzájemně zesílit své účinky prostřednictvím mechanismu pozitivní zpětné vazby – cytokiny mohou podporovat depresi, což by zase zvýšilo zánětlivou signalizaci (84). Z tohoto pohledu je dobré zaměřit se na snížení úrovně systémového zánětu, čehož lze dosáhnout působením na výše uvedené faktory životního stylu (85). Základem je tedy úprava životního stylu a hodnot, neklást důraz na perfekcionismus – především v pracovní oblasti a dokázat si odpočinout jak psychicky, tak fyzicky, umět si napláňovat nejen práci, ale i odpočinek, dokázat sdílet nejen na sociálních sítích, ale především se svými nejbližšími. Stravovat se racionálně, tedy ve smyslu „neexistuje nezdravá potravina, nezdravé je její množství“. Nepropadat zázračným dietám, očistným kúram apod., současně však nekompensovat svůj duševní stav jídlem, kdy dochází k nadbytečnému ukládání viscerálního tuku a vzniku obezity, čímž se duševní stav ještě zhoršuje. Snažit se prožít svůj život naplno, s pozitivními emocemi, stejně tak se naučit fungovat i s těmi negativními, které jsou funkční a mají pro nás nějaký význam. K tomu pravidelné přiměřené fyzické cvičení, které je spojeno s vyšší imunitní odolností vůči onemocněním, mít rád sám sebe a z toho přinášet lásku vůči svým blízkým, tak si můžeme udržet i správnou funkci našeho imunitního systému.

Článek byl podpořen projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky koncepčního rozvoje výzkumné organizace (Fakultní nemocnice Brno, Česká republika) – MZČR-RVO (FNBr, 65269705)

Supported by the project Ministry of Health, Czech Republic for conceptual development of research organization (University Hospital Brno, Czech Republic) – MHCZ-DRO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

1. Vivier E, Van de Pavert Serge A, Cooper Max D. The evolution of innate lymphoid cells. *Nature immunology*. 2016; 21(17): 7, 790–794 s.
2. Baumeister D, Russell A, Pariente CM, Mondelli V. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49: 841–849
3. Hořejší V. https://ceskapozice.lidovky.cz/tema/ocekavani-spousti-biochemicke-deje-jez-ho-mohou-naplnit.A180919_154920_pozice-tema_lube,http://www.amgen.com
4. Höschl C, Horáček J. Duše jako imunomodulátor. *Vnitr Lek* 2016; 62(4): 36–41.
5. Adam TC, Epel ES. Stress, Eating and the Reward System. *Physiol Behav*. 2007; 24(91): 449–458
6. Fortuna JL. Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes. *J Psychoactive Drugs* 2010; 42(2): 147–151.
7. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2: 73–86.
8. Stunkard A, Alisson K, Lundgren J. Issues for DSM-V. Night eating syndrome. *Am J Psychiatry* 2008; 165(4).
9. Fried M, et al. Bariatriká a metabolická chirurgie, MF 2011; 149–160.
10. Mourek J, et al. Mastné kyseliny omega-3: zdraví a vývoj. 2., rozšíř. vyd. Praha: Triton, 2009.
11. Navrátilová M, Češková E, Sobotka L. Klinická výživa v psychiatrii. Praha: Maxdorf Jesenius, 2000; 158–166, 174–178, 272.
12. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. Anti-inflammatory

effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys res Commun* 2005; 336: 900–917.

13. Barber MD, Fearon KC, Ross JA. Eicosapentaenoic acid modulates the immune response but has no effect on a mimic of antigen-specific responses. *Nutrition*. 2005; 5: 588–593.

14. Rudin DO. The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatr* 1981; 16: 837–849.

15. Vallve JC, Ullaque K, Girona J, et al. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. *Atherosclerosis*. 2002; 164: 45–56.

**Další literatura u autorky
a na www.psychiatriepropraxi.cz**