

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LEKÁRSKÝCH VIED



DIPLOMOVÁ PRÁCA

MIKROVASKULÁRNE ZMENY NA SIETNICI OKA U SCHIZOFRÉNIE A DEPRESIE

Patrícia Janáčková

Vedúci diplomovej práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

**Konzultant: prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., Mgr. Veronika
Bernhauerová, Ph.D.**

HRADEC KRÁLOVÉ, 2023

PodĎakovanie

Touto cestou by som rada poĎakovala najmä vedúcej mojej diplomovej práce pani PhDr. ZĎenke Kudláčkovej, Ph.D za odborné rady, pomoc a vedenie pri plánovaní a vypracovaní tejto práce. Veľké poĎakovanie patrí aj pánovi prof. MUDr. Ladislavovi Hosákovi, Ph.D za ochotu a čas konzultovať moje otázky pri spracovaní výskumu. Za pomoc pri vyhodnotení praktickej časti Ďakujem pani štatistke Mgr. Veronike Bernhauerovej, Ph.D. Zároveň Ďakujem aj všetkým participantom, ktorý sa tohto výskumu zúčastnili a taktiež mojej rodine a priateľom za psychickú podporu.

„Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Patrícia Janáčková

OBSAH

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	8
1. ÚVOD	10
2. ZADANIE – CIEĽ PRÁCE	12
3. TEORETICKÁ ČASŤ	13
3.1 Depresívna porucha	13
3.1.1 Etiopatogenéza a diagnostika depresie	14
3.1.2 Terapia a suicidalita depresie	17
3.2 Schizofrénia.....	22
3.2.1 Etiopatogenéza a diagnostika schizofrénie	24
3.2.2 Terapia schizofrénie	27
3.3 Rola zápalu v príčinách duševných porúch	33
3.3.1 Zápal ako príčina depresie	35
3.3.2 Zápal u schizofrénie	37
3.4 Anatómia a cievne zásobenie oka.....	39
3.4.1 Očná guľa – <i>bulbus oculi</i>	39
3.4.2 Prídavné orgány oka	42
3.4.3 Cievne zásobenie oka.....	42
3.5 Sietnica oka	45
3.5.1 Doterajšie nálezy na sietnici	48
4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	50
4.1 Metodická časť.....	50

4.1.1	Charakteristika súboru pacientov a zdravých jedincov	50
4.1.2	Postup práce	52
4.1.3	Štatistické spracovanie dát	59
4.2	Výsledky	62
5.	DISKUSIA	70
5.1	Limity výskumu	76
5.2	Odporúčania pre ďalší výskum	77
6.	ZÁVER.....	78
7.	POUŽITÉ SKRATKY.....	79
8.	ZOZNAM TABULIEK.....	82
9.	ZOZNAM GRAFOV.....	83
10.	ZOZNAM OBRÁZKOV	84
11.	POUŽITÁ LITERATÚRA	85
12.	PRÍLOHY	109

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Prahe, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra biologických a lekárskech vied

Autor: Patrícia Janáčková

Vedouci diplomovej práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., Mgr. Veronika Bernhauerová, Ph.D.

Názov práce: Mikrovaskulárne zmeny na sietnici oka u schizofrénie a depresie

Úvod: Psychické poruchy postihujú stále väčšiu časť populácie a negatívne ovplyvňujú kvalitu života pacientov. Priebeh, relapsy a terapia týchto ochorení sú závislé na skorom započatí terapie. Zvýšenie kvality liečby, diagnostiky a pomoci postihnutým jedincom patria medzi hlavné dôvody, prečo sme tento výskum zahájili.

Cieľ práce: Hlavným cieľom našej práce bolo posúdiť súvislosť medzi mikrovaskulárnymi zmenami na sietnici oka a psychickými poruchami, konkrétne schizofréniou a depresiou. Pozornosť sme venovali aj demografickým a klinickým faktorom, ktoré by tieto zmeny mohli ovplyvňovať. Ďalej nás zaujímala etiopatogenéza, liečba a vplyv zápalu na schizofréniu a depresiu, anatómia a cievne zásobenie oka či podrobný popis sietnice a jej patológia.

Metodika: Najväčšia časť výskumu prebiehala na Psychiatrickej klinike Fakultnej nemocnice v Hradci Králové a zapojených bolo 255 subjektov rozdelených do štyroch skupín – schizofrénni pacienti, depresívni pacienti, zdraví príbuzní a zdraví nepríbuzní. U všetkých jedincov sme vyhodnocovali fotografie sietnice oka zhotovené Fundus kamerou FF450 od Zeiss na Očnej klinike Fakultnej nemocnice Hradec Králové, pričom nás zaujímali rozmery artérií a venúl. Okrem toho sme participantom rozdali dotazníky za účelom získania klinických a demografických údajov, ako je vek, ne/zamestnanosť, manželský status, vzdelanie, zápalové markery, farmakoterapia a iné, ktoré by mohli na rozmery ciev vplývať.

Výsledky: Zistili sme signifikantné rozdiely v rozmiaroch ciev medzi všetkými troma skupinami – schizofrénni pacienti, depresívni pacienti a zdraví jedinci. Ukázalo sa, že

jedinci trpiaci depresívnou poruchou mali najširšie rozmery artérií aj venúl na sietnici oka. Schizofrénni pacienti mali artérie aj vény oproti depresívnym o niečo užšie, no stále boli signifikantne rozšírené oproti zdravým kontrolám. Vplyv jednotlivých premenných z dotazníku na rozmery ciev sa však nepotvrdil.

Záver: Psychické poruchy sú pomerne ťažko diagnostikovateľné ochorenia, hodnotené na základe konzultácií, dotazníkov a bodovacích škál. To sú však veľmi zdĺhavé metódy a často prinášajú mnohé nepresnosti. Výsledky nášho výskumu by mohli v budúcnosti viesť k zlepšeniu diagnostických metód či pochopenie nových terapeutických cieľov pre liečbu schizofrénie a depresie.

Kľúčové slová: schizofrénia, depresia, sietnica, mikrovaskulatúra

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of Biological and Medical Science

Candidate: Patrícia Janáčková

Thesis supervisor: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Consultant: Prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., Mgr. Veronika Bernhauerová, Ph.D.

Thesis Title: Microvascular Changes in the Retina of the Eye in Schizophrenia and Depression

Introduction: Mental disorders affect an increasingly large part of the population and negatively affect the quality of life of patients. The course, relapses and therapy of these diseases depend on the early initiation of therapy. Increasing the quality of treatment, diagnosis and assistance for disabled individuals are the main reasons why we started this research.

Aim of the work: The main aim of our work was to assess the association between microvascular changes in the retina of the eye and psychological disorders, namely schizophrenia and depression. We also paid attention to demographic and clinical factors that could influence these changes. We were also interested in the etiopathogenesis, treatment and influence of inflammation on schizophrenia and depression, anatomy and vascular supply of the eye or a detailed description of the retina and its pathology.

Methodology: The largest part of the research took place at the Psychiatric Clinic of the Faculty Hospital in Hradec Králové. The research sample involved 255 subjects divided into four groups – schizophrenic patients, depressed patients, healthy relatives and healthy non-relatives. In all individuals, we evaluated photographs of the retina of the eye taken with a Fundus camera FF450 from Zeiss at the Eye Clinic of the Hradec Králové Faculty Hospital. We were interested in the dimensions of arteries and venules. In addition, we distributed questionnaires to the participants in order to obtain clinical and demographic data, such as age, non/employment, marital status, education, inflammatory markers, pharmacotherapy and other that could influence vessel dimension.

Results: We found significant differences in vessel dimensions between all three groups – schizophrenic patients, depressed patients and healthy individuals. Individuals suffering from depressive disorder had the widest dimensions of both arteries and venules in the retina of the eye. Schizophrenic patients had slightly narrower arteries and venules compared to depressed patients, but they were significantly dilated compared to healthy controls. However, the influence of individual variables from the questionnaire on vessel dimensions was not confirmed.

Conclusion: Mental disorders are relatively difficult to diagnose, assessed based on consultations, questionnaires and scoring scales. However, these are very lengthy methods and often lead to many inaccuracies. The results of our research could in the future lead to the improvement of diagnostic methods or the understanding of new therapeutic targets for the treatment of schizophrenia and depression.

Key Words: schizophrenia, depression, retina, microvascular

1. ÚVOD

Poruchy cievneho zásobenia mozgu sú spojené s mnohými ochoreniami, ako je diabetes mellitus, autizmus, skleróza multiplex, Parkinsonova a Alzheimerova choroba, hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia a taktiež psychické poruchy.

Hodnotenie stavu ciev v mozgu je však náročné a vyžaduje si špecializované techniky, ktoré sú drahé a zdĺhavé. Najnovšie pokroky v zobrazovaní sietnice oka sa tak stávajú naozaj výhodnými, nakoľko poskytujú priame a neinvazívne hodnotenie retinálnej, ale aj mozgovej vaskulatúry. Cievne zásobenie sietnice oka má totižto jedinečnú architektúru, ktorá sa anatomicky aj fyziologicky veľmi podobá vaskulatúre mozgu. Okrem toho je s mozgom úzko spojená prostredníctvom zrakového nervu a spoločne podliehajú rovnakým podnetom. Vďaka tomu je pravdepodobné, že poruchy mozgu sa budú prejavovať aj na sietnici oka.

Depresívna porucha a schizofrénia sú podľa doterajších poznatkov významnými rizikovými faktormi pre rôzne typy ochorení ciev, no platí to aj naopak. V tejto diplomovej práci sa snažíme zistiť a identifikovať mechanizmy spájajúce tieto psychické poruchy s mikrovaskulárnymi zmenami na cievach sietnice. Ukazuje sa, že najvýznamnejší vplyv na rozmer retinálnych ciev majú zápalové procesy, oxidačný stres, endotelová dysfunkcia, chronické chorenia či nedostatočné zásobenie mozgu kyslíkom. Všetky tieto premenné sa často vyskytujú práve pri psychických poruchách. Ako veľmi vplýva zápal na rozvoj schizofrénie a depresívnej poruchy? Ktoré faktory spojené s pacientom by mohli mať vplyv na rozmer ciev?

Etiopatogenéza psychických porúch sa často medzi jednotlivými ochoreniami prelína, majú podobné rizikové faktory a/alebo klinické príznaky. U schizofrénie sú depresívne komorbity pomerne bežné. Otázkou teda je, či existujú rozdiely v rozmeroch ciev aj medzi jednotlivými poruchami alebo všetky vplývajú na rozmery ciev rovnakou mierou.

Poznatky vychádzajúce z nášho výskumu by mohli významne posunúť vpred diagnostické metódy v oblasti psychických ochorení a pomôcť pri včasnom započatí, a teda aj k lepším výsledkom terapie. Zároveň by mohli viesť k pochopeniu ďalších

mechanizmov spôsobujúcich schizofréniu a depresívnu poruchu a pomôcť tak vynájsť nové terapeutické ciele a liečivá.

2. ZADANIE – CIEĽ PRÁCE

Hlavným cieľom tejto diplomovej práce bolo zistiť spojitosť medzi psychickými poruchami (schizofréniou a depresívnou poruchou) a mikrovaskulárnymi zmenami na sietnici oka porovnaním pacientov trpiacich týmito ochoreniami so zdravými jedincami – príbuznými a nepríbuznými pacientom.

Zároveň nás zaujímali aj demografické a klinické údaje (vek, zamestanie, zápalové hodnoty, farmakoterapia a iné) o skúmaných jedincoch, ktoré by tiež na rozmery ciev mohli priamo či nepriamo vplývať.

Dielčím cieľom práce bolo uviesť základné poznatky o schizofrénií a depresii, pozreli sme sa na možnosti ich liečby a zisťovali vplyv zápalu na ich etiopatogenézu. Zároveň nás zaujímala anatómia a fyziológia oka, jeho cievne zásobenie, podrobný popis sietnice a jej patologické odchylky.

3. TEORETICKÁ ČASŤ

3.1 Depresívna porucha

Jedna z najčastejších a veľmi závažných psychických porúch vyskytujúcich sa v populácií je depresívna porucha (DP). Charakterizujeme ju ako afektívnu psychickú poruchu spôsobenú nerovnováhou v neurotransmiteroch nachádzajúcich sa v mozgu. Ide najmä o poruchu prenosu v serotoninerognom a noradrenergnom systéme, ktorá sa podľa Svetovej Zdravotníckej Organizácie (WHO) navonok môže prejavovať ako kombinácia piatich alebo viacerých symptómov v priebehu minimálne dvoch týždňov:

- sklesnutá nálada, podráždenosť, pocity úzkosti, napätie,
- pocity smútku, beznádeje a prázdnoty,
- strata záujmu o aktivity, ktoré pacienta predtým tešili, strata motivácie,
- pesimizmus, negatívne myšlienky na budúcnosť,
- pocity viny, výčitky,
- problémy s koncentráciou a rozhodovaním, poruchy pamäte,
- nízke sebavedomie a sebahodnotenie, plačlivosť,
- zmena hmotnosti a chuti do jedla, znížené libido,
- neschopnosť plniť úlohy, spomalenie pohybov, izolovanosť,
- problémy so spánkom – nespavosť alebo naopak zvýšená spavosť, únava,
- myšlienky na sebapoškodzovanie, pokus o samovraždu.

Ide o veľmi časté ochorenie – jeho prevalencia stále rastie a odhaduje sa, že celosvetovo trpí DP až 280 miliónov ľudí (3,8 %), čo je naozaj alarmujúce číslo (WHO, 2023). Podľa MUDr. Tůmu sa celoživotné riziko DP pohybuje v rozmedzí 5 – 20 % (Vlček, Fialová a kol., 2015). Riziko vzniku DP rastie aj v závislosti na rôznych premenných, ako je ženské pohlavie, vyšší vek, nižší finančný príjem, negramotnosť a nízka úroveň vzdelania či nezamestnanosť (Praško a Vaculčíková Sedláčková, 2019).

Od bežných výkyvov nálady sa DP líši dlhodobým, prípadne opakovaným trvaním s vysokou intenzitou psychickej záťaže. Podľa toho, ako DP vplýva na človeka a aké závažné sú symptómy, ju rozdeľujeme na miernu, strednú a ťažkú (Vlček, Fialová a kol., 2015).

Okrem tohto rozdelenia boli vytvorené aj ďalšie vzorce porúch nálady podľa ich opakovania v priebehu života pacienta, ktoré sme zhrnuli do tabuľky 1.

Tabuľka 1 Rozdelenie typov porúch nálady

Typ epizódy	Zastúpenie pacientov
Prvá, jediná epizóda	50 % pacientov
Rekurentná epizóda	30 % pacientov, fázický priebeh, najvyššia pravdepodobnosť plnej remisie
Chronická forma DP	19 % pacientov, horšia odpoveď na liečbu
Bipolárna porucha	striedanie epizód DP s obdobiami mánie (zhovorčivosť, zvýšená energia, poruchy spánku, impulzivnosť)

Zdroj: Vlček, Fialová a kol., 2015 (prepracované z textu do tabuľky).

Nízka miera remisie DP je veľkým problémom. Kraus a kol. (2019) udáva, že iba polovica pacientov dosiahne plnú remisiu a s každou ďalšou nutnosťou liečby pravdepodobnosť úplnej remisie značne klesá.

3.1.1 Etiopatogenéza a diagnostika depresie

Na otázku, ako a prečo DP vzniká, sa nedá presne odpovedať. Poznáme totiž veľké množstvo rôznych príčin DP. Pôvod je u každého pacienta iný a môže súvisieť s rôznymi problémami v živote, ako je smrť blízkeho človeka, sexuálne zneužívanie, rozvod, vyrastanie bez rodiča, dlhodobé stresové obdobie, prírodná katastrofa, menopauza, pôrod a popôrodné obdobie. Taktiež môže ísť aj o psychologicky nepochopený spúšťací mechanizmus, kedy presný dôvod DP nepoznáme (Hosák a kol., 2022).

Okrem vyššie spomenutých životných skúseností môže byť DP príznakom iného ochorenia (napr. hypothyreóza, demencia – vid' tabuľku 2), prípadne vzniká ako nežiadúci účinok niektorých liečív (metyldopa, reserpin, topiramát, opioidy či glukokortikoidy). Často tiež doprevádza chronické ochorenia a dlhodobé bolesti – onkologické problémy, syfilis, tuberkulózu, chirurgické zákroky, chemoterapiu a rádioterapiu, objaviť sa môže aj pri náhlom zhoršení fyzického problému (Vlček, Fialová a kol., 2015). Aj ďalšie somatické choroby (ischemická choroba srdca, diabetes mellitus 2. typu) sú spojené so strachom, bolesťami a zníženou kvalitou života, čo priebeh DP značne zhoršuje (Halaris, 2016).

Tabuľka 2 Ochorenia s vysokým rizikom vzniku depresie

Metabolické poruchy	Endokrinné poruchy	Infekcie a alergie	Neuro-degeneratívne ochorenia	Iné
pankreatitída	Addisonova choroba	encefalitída	Alzheimerova choroba	anémia
hypokalcémia	Cushingov syndróm	endokarditída	Huntingtonova choroba	karcinóm
hyponatrémia	diabetes mellitus	hepatitída	roztrúsená skleróza	lupus erythematodes
poruchy pečene	hyperparathyreóza	syfilis	Parkinsonova choroba	Ménierov syndrom
urémia	hyperthyreóza	tuberkulóza	vaskulárna demencia	postkontúzny syndrom
	hypothyreóza	asthma bronchiale	stav po cievnej mozgovej príhode	ischemická choroba srdечná

Zdroj: Hosák a kol., 2022 (prevzaté).

Pokiaľ sa na DP pozeráme z biologického hľadiska, najčastejšie ide o poruchu neurotransmiterov v mozgu – serotonín, dopamín a noradrenalín. Monoamínová hypotéza DP naznačuje, že pacienti majú tieto neurotransmitery výrazne znížené, čo súvisí s rozvojom DP symptómov. Väčšina antidepresív pôsobí tak, že hladiny neurotransmiterov v mozgu priamo či nepriamo zvyšuje (Nedic a kol., 2021). Ako ukazujú zistenia niekoľkých štúdií, značná časť DP pacientov vykazuje aj hyperaktiváciu osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA) (Vreeburg a kol., 2009). Následkom toho dochádza k zvýšenej sekrécii stresového hormónu kortizolu, adrenokortikotropného hormónu a glukokortikoidov či ďalších zápalových biomarkerov (Knorr a kol., 2010; Herbert, 2013; Haapakoski a kol., 2015; Perrin a kol., 2019). Hyperreaktivita HPA osi bola spojená s horšou odpoveďou na farmakologickú liečbu (Anacker a kol., 2011) a zaujímavé sú tiež zistenia Nikkheslat a kol. (2020), ktorí pozorovali zvýšený denný kortizol u pacientov s DP bez medikácie v porovnaní s liečenými pacientmi. Vyššie hladiny kortizolu sú spojené aj so zhoršením

anhedónie a častejšími samovražednými myšlienkami u pacientov s DP (Ahmed a kol., 2016).

Významnú rolu v rozvoji DP hrá aj životný štýl. Medzi rizikové faktory patrí závislosť na alkohole, fajčení, návykových látkach ako heroin a metamfetamin či liekoch, medzi ktoré patria opioidné analgetiká a antipsychotiká (Taylor a kol., 2014; Foulds a kol., 2015; Els a kol., 2017; Sullivan, 2018). Zaujímavé sú tiež údaje z metaanalýzy, ktorá poskytuje dôkaz o zvýšenom riziku vzniku DP v dôsledku závislosti na mobilnom telefóne (Li a kol., 2020).

Najnovšie výskumy ukazujú, že svoj podiel na vzniku DP majú aj zápalové procesy a oxidačný stres (Hosák a kol., 2022). Oxidačný stres sa prejavuje zvýšenou hladinou reaktívnych foriem kyslíka, produktov peroxidácie lipidov či poškodených proteínov a DNA (Anderson a Maes, 2014). A práve tieto produkty sa našli v krvi, moči a mozgovom tkanive pacientov s DP. Ako uvádza Moylan a kol. (2014), oxidačný stres aktivuje zápalové dráhy a zároveň zápal zvyšuje oxidačný stres. Metaanalýza štúdií potvrdzuje, že antioxidačná kapacita je u pacientov s DP znížená a po antidepresívnej liečbe sa výrazne zvyšuje (Liu a kol., 2015).

Významnú rolu v etiopatogenéze DP hrá tiež genetika. Podľa Americkej Psychiatrickej Asociácie je riziko výskytu DP u najbližších príbuzných postihnutého pacienta až štvornásobne vyššie ako u bežnej populácie (DSM-5, 2015). Séria štúdií ukazuje, že vonkajšie prostredie a nepriaznivé životné udalosti môžu viesť k trvalým zmenám vo funkcii viacerých génov (Klengel a Binder, 2015; Fiori a Turecki, 2016).

Aby sme vedeli zvoliť pre pacienta adekvátnu liečbu, dôležité je správne určiť jeho diagnózu. Najčastejšie sa vychádza z kritérií opísaných v Medzinárodnej klasifikácii chorôb (MKN-10) alebo v Diagnostickom a štatistickom manuáli duševných porúch (DSM-5-TR) (Praško a Vaculčíková Sedláčková, 2019). Nakoľko zatiaľ neexistujú žiadne laboratórne vyšetrenia na diagnostiku DP, kľúčovú rolu hrá dôsledný odber anamnézy pacienta a posúdenie jeho celkového psychického stavu. Do úvahy je nutné brať výskyt psychických porúch v rodine, životné traumy a udalosti, ktoré by k DP mohli viesť, prekonané a aktuálne ochorenia či farmakologická liečba (Vlček, Fialová a kol., 2015).

Pri diagnostike sa často používajú aj rôzne typy dotazníkov (napr. Zungov dotazník, Hamiltonova stupnica HAM-D, škála Montgomeryho a Asbergovej MARS) pre rýchle zhodnotenie stavu, ktoré pacient vyplní väčšinou v čakárni alebo ordinácii lekára (Praško a Vaculčíková Sedláčková, 2019).

3.1.2 Terapia a suicidalita depresie

Ľahšie formy DP je možné liečiť psychoterapiou. V terapii ťažších typov sa však s výhodou využívajú farmakologické postupy doplnené nefarmakologickou liečbou.

1. Farmakoterapia

Udáva sa, že neliečená depresívna epizóda trvá až 6 – 12 mesiacov. Ide o jeden z hlavných problémov verejného zdravia, negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a je spojená s vysokým rizikom samovrážd. Farmakologická liečba výrazne skracuje jej trvanie, zabraňuje rekurenciám a napriek tomu, že je často dlhodobá, väčšinou končí úspešne. Jej cieľom je zmierniť depresívne príznaky, zlepšiť kvalitu života pacienta a zabrániť komplikáciám, relapsom či suicidálnym pokusom (Hosák a kol., 2022; Marwaha a kol., 2023).

Existujú tri fázy liečby:

- akútna fáza (1 – 2 mesiace),
- pokračovacia fáza (pol roka po odznení akútnej fázy),
- udržiavacia fáza (dlhodobá až celoživotná fáza).

V terapii DP sa využívajú dve základné kategórie liečiv: antidepresíva a antipsychotiká druhej generácie (Hosák a kol., 2022).

- **Antidepresíva**

Jednotlivé antidepresíva (AD) z novších generácií sa medzi sebou v účinnosti nijak špeciálne nelíšia. Rozdelenie AD sme zhrnuli do tabuľky 3. Výber AD pre konkrétneho pacienta však závisí na viacerých premenných – najčastejšie ide o vek, výskyt nežiadúcich účinkov, potrebu sedatívneho, anxiolytického alebo naopak stimulačného účinku, účinnosť AD v predchádzajúcej liečbe, náklady či interakcie s inými liečivami (Hosák a kol.,

2022). Dôležité je tiež nezabudnúť pacienta upozorniť na dlhodobý nástup účinku (10 – 14 dní) a možné zhoršenie príznakov počas prvých týždňov liečby (Vlček, Fialová a kol., 2015).

Tabuľka 3 Rozdelenie skupín antidepresív

Skupina liečiv	Účinná látka
Tricyklické AD (TCA)	amitriptylin, nortriptylin, imipramin, desipramin, klomipramin, dosulepin
Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)	fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram, sertralin
Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu (SNRI)	venlafaxin, desvenlafaxin, milnacipran, levomilnacipran, duloxetín
Ireverzibilné inhibítory monoaminoxidázy (iMAO)	selegilin, fenelzin, iproniazid, tranylcypromin
Reverzibilné iMAO	moklobemid, klorgylin
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu (NARI)	reboxetin, viloxazin
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu (NDRI)	bupropion
Noradrenergné a špecifické serotoninergné AD (NaSSA)	mianserin, mirtazapin
Serotonínoví antagonisti a inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SARI)	trazodon, nefazodon
Ostatné AD	tianeptin, vortioxetin, agomelatin, maprotilin

Zdroj: Pečeňák, Kořínková a kol., 2016; FDA – Food and Drug Administration, 2019; Moraczewski a Aedma, 2022 (prepracované z textu do tabuľky).

Ako lieky voľby sa s výhodou využívajú práve SSRI, pričom dávka sa postupne navyšuje a upravuje podľa konkrétneho pacienta. Najčastejšou príčinou noncompliance u týchto AD je sexuálna dysfunkcia. Okrem toho sa môže vyskytnúť nauzea a iné gastrointestinálne poruchy, bolesti hlavy, posturálna hypotenzia, serotonínový syndróm a zvyšuje sa riziko krvácania do gastrointestinálneho traktu (GIT). U starších pacientov sa odporúča zvoliť sertralin alebo citalopram, nakoľko sú najlepšie tolerované a majú najmenej interakcií s ostatnými užívanými liekmi (Vlček, Fialová a kol., 2015).

V tehotenstve a pri kojení sa používajú AD s nízkym rizikom poškodenia plodu. Ide najmä o sertralin a bupropion. Naopak, TCA by sme sa v tehotenstve mali radšej vyhnúť (Hosák a kol., 2022).

- **Antipsychotiká 2. generácie**

Najnovšie štúdie ukazujú, že v terapii DP majú svoj význam aj antipsychotiká – konkrétne quetiapin. Ako doplnok ku AD sa off-label užívajú aj ďalšie typy, ako je olanzapin, risperidon či aripiprazol (Hosák a kol., 2022).

U pacientov trpiacich jednou depresívnou epizodou sa odporúča liečivé prípravky postupne po roku vysadzovať. Dôležité je však nezabúdať na vysoké riziko syndrómu z náhlého vysadenia liečiv prejavujúceho sa silnými bolesťami hlavy, nespavosťou, úzkosťou, nauzeou a vracaním, objaviť sa môžu tiež hnačky, parestézie či tremor. Aby sme syndrómu zabránili, AD je nutné vysadzovať postupným znižovaním dávky v priebehu 8 - 12 týždňov (Hosák a kol., 2022). Osoby mladšie 20 rokov či staršie ako 60 rokov by mali podstúpiť aspoň 5 ročnú AD liečbu. V prípade DP s častými remisiami a závažnými symptómami je terapia celoživotná (Praško a Vaculčíková Sedláčková, 2019).

2. Nefarmakologická liečba

Dôležitým doplnkom farmakologickej liečby je psychoterapia. Najlepšie výsledky u depresívnych pacientov má kognitívne-behaviorálna terapia, ktorá v sebe zahŕňa empatický prístup terapeuta k pacientovi, ich vzájomnú dôveru a edukáciu pacienta aj jeho blízkých o podstate ochorenia a plánovanej liečbe. Niektorí pacienti pozitívne reagujú na fototerapiu či spánkovú depriváciu. Výrazne rizikovní pacienti (odmietanie potravy, samovražedné sklony, rezistencia na AD) môžu byť podrobení

elektrokonvulzívnej terapii, transkraniálnej magnetickej alebo hlbkej mozgovej stimulácií (Hosák a kol., 2022).

Pokiaľ sa zameriame na samovražedné sklony u DP, mortalita v posledných rokoch celosvetovo klesá. No napriek tomu je stále obrovským problémom. Ukazuje sa, že až 59 – 87 % zo všetkých dokonaných samovrážd je podmienených DP. Riziko suicídia rastie v závislosti na pohlaví (muži častejšie), s pridruženými psychickými poruchami či predchádzajúcim pokusom o samovraždu. Naopak, riziko samovražedného pokusu výrazne znižuje správne nastavená a skoro započatá liečba psychofarmakami (Látalová, Kamarádová a kol., 2015).

3.2 Schizofrénia

Narušený vzťah človeka k realite, halucinácie a bludy, nepochopiteľné správanie, poruchy myslenia. Tak podľa MKN–10 charakterizujeme psychózy. Do tejto skupiny psychických porúch patrí schizotypná porucha, porucha s bludmi, prechodná psychotická porucha, schizoafektívna porucha a taktiež práve schizofrénia (SZF) (MKN-10, 2022).

Dôležité je podotknúť, že medzi psychózami a neurózami (kam radíme aj DP) je veľký rozdiel. Pacient s neurózami môže trpieť podobnými príznakmi, ako človek so SZF, avšak tieto problémy mu napriek tomu stále umožňujú žiť celkom normálny život. Pri SZF sú však tak silné, že pacient nie je schopný rozoznať skutočné od neskutočného. V dôsledku toho je u človeka trpiaceho psychózou výrazne ovplyvnená kvalita života a jeho správanie. *„Hovorí sa, že neurotik si celý život stavia vzdušné zámky, zatiaľ čo schizofrenik v nich žije“* (Jarolímek, 2021).

SZF je veľmi závažné a najviac invalidizujúce ochorenie mozgu. U niekoho sa môže prejaviť jednou epizódou v priebehu života, u iných pacientov sa môžu opakovať častejšie epizódy s obdobiami remisie. Najťažší priebeh a prognózu majú pacienti s chronickou SZF (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014). U jednotlivých pacientov sa SZF prejavuje odlišnými príznakmi a je nutné ku každému z nich pristupovať individuálne. *„Schizofrénia je ochorenie sto tváří – sto pacientov so SZF ukazuje sto odlišných obrazov tohoto ochorenia“* (Orel a kol., 2016). Príznaky delíme do štyroch skupín: na pozitívne, negatívne, afektívne a kognitívne, ako ukazuje tabuľka 4. Aby sme mohli hovoriť o SZF, musia byť prítomné minimálne mesiac.

Tabuľka 4 Rozdelenie príznakov schizofrénie

Pozitívne príznaky	bludy – falošné predstavy, o ktorých pravdivosti je však pacient na 100 % presvedčený, doprevádzané úzkosťou alebo naopak eufóriou, halucinácie – skreslené vnímanie reality, kedy pacient počuje hlasy, cíti dotyky a vidí neexistujúce predmety, nezmyselné správanie, vkladanie a vysielanie myšlienok, dezorganizovaná reč, neprirodzené gestá až neschopnosť pohybu – stupor
Negatívne príznaky	oploštenosť, neschopnosť prežívania emócií, apatia, abúlia, nezáujem o okolie, nekomunikatívnosť, uzatváranie sa do seba, poruchy pamäte, zhoršená koncentrácia, narušenie produktivity. Pacienti s prevahou negatívnych príznakov mávajú horšiu prognózu.
Afektívne príznaky	podráždenosť, úzkosť, depresia, pocit neistoty, napätia a nepochopenia alebo naopak chorobne zvýšená nálada, vzrušenie, afekty, neklúd
Kognitívne príznaky	deficit rozhodovacích funkcií, neschopnosť racionálne hodnotiť informácie a udalosti, poruchy pamäte a učenia, nelogické myslenie, strata súvislostí, narušená schopnosť udržiavať vzťahy, prácu, plniť povinnosti

Zdroj: Vlček, Vytřísalová a kol., 2014; Jarolímek, 2021; Hosák a kol., 2022 (prepracované z textu do tabuľky).

Prevalencia SZF sa podľa rôznych zdrojov líši. Najčastejšie sa jej hodnota pohybuje okolo 0,7 – 1,4 %. Ochorenie postihuje najmä adolescentov nad 17 rokov a dospelých ľudí (Hosák a kol., 2022). V malej skupine pacientov sa môžu vyskytovať odlišnosti už

v detstve. Sú však veľmi nešpecifické a je náročné ich posudzovať ako ataky SZF. Najčastejšie ide o negatívne príznaky a vzťahovačnosť, čo je však pre obdobie puberty a dospievania pomerne bežné. Rovnako u malých detí je náročné odlíšiť halucinácie od fantázie (DSM-5, 2015; Orel a kol., 2016). Podľa Americkej psychiatrickej asociácie je skorší vek vypuknutia SZF spojený s horším priebehom a prognózou ochorenia (DSM-5, 2015). MUDr. Tůma udáva, že prevalencia medzi pohlaviami sa vo všeobecnosti nelíši, avšak prvá epizóda sa objavuje u mužov asi o 1 – 10 rokov skôr ako u žien (Vlček, Vytrřisalová a kol., 2014). Zaujímavé výsledky priniesla aj populačná štúdia, ktorá sa zaoberala zmenami prevalence SZF medzi rokmi 2008 – 2017. Štatistická analýza dát ukázala, že prevalencia v priebehu rokov neustále narastá. V priebehu výskumu sa menil aj rozdiel v prevalencii medzi pohlaviami. Pred rokom 2012 bola prevalencia vyššia u mužov než u žien, no v roku 2012 sa tento trend obrátil. V roku 2012 sa miera medzi pohlaviami zhodovala, avšak na konci výskumu (v roku 2017) sa naopak ukázala vyššia miera prevalence u žien než u mužov (Jung a kol., 2021).

3.2.1 Etiopatogenéza a diagnostika schizofrénie

Presnú, jednoznačnú príčinu SZF dodnes nepoznáme. Ide o multifaktoriálne ochorenie, na vzniku ktorého sa podieľajú viaceré psychologické, biologické a sociálne faktory. Podiel jednotlivých faktorov sa u každého pacienta líši. Udáva sa však, že základom SZF je genetická predispozícia v kombinácii s okolitým stresom a psychickým tlakom na človeka (Jarolímek, 2021). Ako ukazuje tabuľka 5, riziko vzniku SZF výrazne vzrastá prítomnosťou ochorenia u rodinných príslušníkov.

Tabuľka 5 Celoživotné riziko vzniku schizofrénie v závislosti na type populácie

Populácia	Celoživotné riziko vzniku SZF
Bežná populácia	1 %
Rodinný príbuzný trpiaci SZF	6 – 13 %
Obaja rodičia trpiaci SZF	27 – 46 %

Zdroj: Vlček, Vytřísalová a kol., 2014; Hosák a kol., 2022 (prepracované z textu do tabuľky).

Rolu v etiopatogenéze SZF hrá veľké množstvo rôznych génov súvisiacich s metabolizmom dopamínu, s vývojom mozgu, neurónov a neuroglií. Študujú sa tiež odchylky v DNA a epigenetické faktory vplývajúce na expresiu genetickej informácie (Hosák a kol., 2022).

Okrem genetických faktorov je nutné spomenúť aj ďalšie biologické faktory hrajúce rolu v pôvode tejto psychickej poruchy. Ide najmä podvýživu a ochorenia matky v tehotenstve, ako je chrípka, bakteriálne infekcie, zvýšený stres, užívanie drog a nikotínu, preeklampsia či toxoplazmóza (Dachew a kol., 2018; Lipner a kol., 2019; Oncu-Oner a Can, 2022; Cheslack-Postava a Brown, 2022). Ďalej má na SZF vplyv aj problémový pôrod (cisársky rez, neprimeraná dĺžka pôrodu) či popôrodné komplikácie (hypoxia a nízka pôrodná hmotnosť dieťaťa) (Jarolímek, 2021; Lipner a kol., 2023).

U SZF sa objavujú rôzne štrukturálne odchylky mozgu – pacienti majú redukovaný objem mozgovej kôry, charakteristický je aj vysoký úbytok synaptických spojení, poruchy myelinizácie neurónov, chýbajúca asymetria hemisfér mozgu a väčšie množstvo neurónov, ktorých konektivita sa však od normálnych ľudí odlišuje (Hosák a kol., 2022). Príčina redukcie mozgového tkaniva je stále skúmaná, no s vysokou pravdepodobnosťou sú dôvodom autoimunitné a zápalové mechanizmy (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014).

Veľkú rolu v patogenéze SZF hrá aj dopamín, serotonín a aminokyselina glutamát. Dopamínová hypotéza SZF bola prvýkrát navrhnutá v 60. rokoch. Odvtedy sa vývoj antipsychotík riadi práve tým, že pacienti so SZF majú zvýšenú dopaminergnú aktivitu v limbickom systéme, ktorá môže byť normalizovaná prostredníctvom antagonistov

dopamínového receptora. Ide o najrozšírenejšiu teóriu SZF vôbec (Howes a Kapur, 2009). Postupne sa však začalo uvažovať aj o tom, že určitú rolu v patogenéze hrá aj serotonín. Serotonergná teória SZF vznikla na základe podobnosti serotonínu s dietylamidom kyseliny lysergovej (LSD), ktorý sa ako terapeutická pomôcka používal už v 50. rokoch a vyznačuje sa agonistickou afinitou k serotonínovým receptorom (Busch a Johnson, 1950). Serotonergné neuróny modulujú širokú škálu funkcií vrátane nálady, agresie, úzkosti, spracovania odmiern, chuti do jedla, taktiež aj kogníciu, pamäť a učenie, cirkadiálne rytmy či sexualitu (Paulus a Mintz, 2016; Abela a kol., 2020; He a kol., 2020). Ukazuje sa, že zvýšená citlivosť serotonínových receptorov a taktiež vyššia hladina serotonínu v mozgu môžu vyvolávať psychotické príznaky (Halberstadt, 2015). Ďalším podstatným neurotransmitterom u SZF je aminokyselina glutamát. Glutamát patrí medzi excitačné neurotransmitery a jeho dráhy sú spojené s oblasťami mozgovej kôry, limbického systému a talamu, ktoré sa podieľajú práve na SZF. Pri SZF je citlivosť glutamátových receptorov znížená, čo vedie k dysfunkčnému kortikálnemu spracovaniu podnetov v mozgu. Ukazuje sa, že práve dysfunkcia tejto neurotransmisie môže byť sľubným cieľom liečby negatívnych symptómov a kognitívneho poškodenia u SZF (Yang a Tsai, 2017). Okrem toho má glutamát pri SZF aj ďalšiu úlohu. Ide totiž o prekursor syntézy gama-aminomaslovej kyseliny (GABA), ktorá slúži ako hlavný inhibičný neurotransmitter v centrálnej nervovej sústave (CNS). Ukazuje sa, že tieto dva neurotransmitterové systémy sa navzájom pravdepodobne ovplyvňujú (Brosnan JT, Brosnan ME, 2013; Wijtenburg a kol., 2015). Pri SZF navyše dochádza aj k hypofunkcii GABA - ergných neurónov, čo následne spôsobí zníženú excitabilitu a produkciu GABA (Lisman a kol., 2008). Následkom týchto mechanizmov sa zníži celkový tlmiaci účinok GABA na mozog a ovplyvní sa schopnosť mozgovej kôry regulovať vonkajšie podnety. Mozog tak nie je schopný rozlišovať podstatné informácie od nepodstatných. A práve to vedie k jeho zahlteniu podnetmi a neschopnosti ich správne spracovať (Hosák a kol., 2022). Dysregulácia systémov prenosu vzruchu a dopaminergná hyperreaktivita sú pravdepodobnou príčinou kognitívnych porúch a tvorby halucinácií a bludov (Vlček, Vytřisalová a kol., 2014).

Z vonkajších faktorov, ktoré môžu po prekročení kritickej hranice vplývať na prepuknutie SZF u geneticky predisponovaného jedinca, ide najmä o rôzne infekcie, stres,

nestabilitu v rodine, stratu rodiča/partnera, zmenu prostredia, finančné problémy alebo hypoxiu. Pravdepodobnosť výskytu SZF sa zvyšuje aj užívaním kanabinoïdov či drog – najmä metamfetaminu. Zaujímavé je, že podľa DSM-5 hrá pri výskyte SZF rolu dokonca aj ročné obdobie v dobe narodenia pacienta. Najčastejšie ide o koniec zimy a začiatok jari (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014; DSM-5, 2015; Ortiz-Medina a kol., 2018; Chiang a kol., 2019; Löhrs a Hasan, 2019; Jarolímek, 2021; Jia a kol., 2022; Jauhar a kol., 2022; Hosák a kol., 2022).

Aby sme mohli SZF diagnostikovať, je potrebné vykonať niekoľko vyšetrení a posudkov pacientovho stavu. Je nutné:

- odobrať osobnú a rodinnú anamnézu,
- vykonať neurologické vyšetrenia, zistiť chronické ochorenia (diabetes mellitus, hyperthyreóza),
- zvážiť vyšetrenie očného pozadia, najmä u pacientov vyššieho veku,
- vyšetriť moč (pre zistenie zneužívania drog, psychoaktívnych látok a farmák) a krvný obraz (glykémia, pečeňové a obličkové testy, minerály, hormóny),
- EEG (elektroencefalografia), EKG (elektrokardiografia),
- CT (výpočetná tomografia), MRI (magnetická rezonancia) mozgu,
- SPECT (jednofotónová emisná výpočetná tomografia),
- vykonať psychologické vyšetrenie pre zistenie kognitívnych porúch (Hosák a kol., 2022).

Existuje množstvo porúch prejavujúcich sa podobnými príznakmi ako SZF. Je preto nutné ich diferenciálne diagnosticky zvážiť a od SZF odlíšiť. Radíme sem intoxikáciu návykovými látkami, rôzne ochorenia mozgu, toxickú psychózu, bipolárnu poruchu, iné psychotické poruchy spomenuté v úvode kapitoly a tiež emočne nestabilnú poruchu osobnosti (Yan a kol., 2022; Hosák a kol., 2022).

3.2.2 Terapia schizofrénie

Diskriminácia pacientov a stigmatizácia psychických ochorení vedú k tomu, že ľudia trpiaci symptómami SZF vyhľadávajú pomoc až po mesiacoch či rokoch. Priebeh, relapsy a terapia ochorenia však veľmi závisia na skorom započatí terapie. SZF zo začiatku prebieha pomerne nenápadne a preto často nie je liečená, čo následne vedie k jej závažnejšiemu

priebehu a problémom v terapii (Hosák a kol., 2022). Začiatok SZF sa môže prejavíť napríklad problémami s koncentráciou a učením, ktoré študentovi doteraz nerobilo žiadne problémy. Je napätý, pociťuje vinu voči rodičom, prestáva sa socializovať, cíti sa neisto a snaží sa pomôcť si sám, no často neúspešne. Ukazujú sa tiež problémy s porozumením a interpretáciou emócií či výrazov tváre druhých osôb – ide najmä o znechutenie, strach, prekvapenie, smútok a šťastie (Barkl a kol., 2014; Jaaro-Peled a Sawa, 2020; Jarolímek, 2021).

Terapiu SZF rozdeľujeme na tri základné časti:

1. farmakoterapia,
2. psychoterapia a psychoedukácia,
3. rehabilitácia a obnovenie sociálnych schopností.

V terapii psychických porúch hrajú najdôležitejšiu rolu práve psychofarmaká. SZF je ich hlavnou indikáciou, no ich užívanie je omnoho širšie (bipolárna porucha, depresia, off-label na úzkosti, poruchy osobnosti a správania, bolesti) (Pečeňák, Kořínková a kol., 2016). Psychotická epizóda väčšinou trvá 3 mesiace, pričom sa postupne znižuje potreba psychofarmák a rastie význam psychoterapie. Pri užívaní liekov je dôležitá aj informovanosť pacienta o ich účinkoch, predchádzajúca skúsenosť s liečbou a vnútorná vyrovnanosť so svojou diagnózou (Jarolímek, 2021).

Liečba SZF väčšinou trvá niekoľko mesiacov, prípadne rokov, no pri častých recidívach musí byť nastavená celoživote. Môžeme ju rozdeliť na jednotlivé fázy:

- akútna – priama liečba psychotického ataku (3 mesiace),
- stabilizačná – stabilizácia remisie, odstránenie príznakov (3 – 6 mesiacov),
- udržiavacia – kontrola relapsu a zabránenie recidívam (roky) (Masopust, 2023).

U SZF sa používajú predovšetkým atypické antipsychotiká 2. generácie (tvoria asi 70 % predpisov). Narozdiel od antipsychotík 1. generácie (nazývaných aj neuroleptiká – haloperidol, melperon, chlorprothixen, levomepromazin, flufenazin) nevyvolávajú tak závažné nežiadúce účinky (najmä extrapyramidové symptómy – dystónia, dyskinézia, stuhlosť svalstva). Okrem pozitívnych príznakov navyše ovplyvňujú aj príznaky negatívne, čo je veľkou výhodou. Taktiež znižujú suicidalitu, majú protektívny efekt na centrálnu nervovú sústavu (CNS) a zlepšujú kvalitu života pacientov (Pečeňák, Kořínková a kol.,

2016; Sabe a kol., 2022). Medzi antipsychotiká 2. generácie radíme niekoľko účinných látok, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Antipsychotiká 2. generácie - rozdelenie

Mechanizmus účinku	Názov účinnej látky
Antagonisti serotoninových a dopaminových receptorov (SDA)	luprasidon, ziprasidon, sertindol, paliperidon, risperidon, iloperidon
Selektívni antagonisti dopaminových D2/D3 receptorov	amisulprid, sulpirid
Multireceptoroví antagonisti (MARTA)	asenapin, quetiapin, zotepin, olanzapin, klozapin
Parciálni dopaminoví agonisti	aripiprazol, kariprazin, brexpiprazol

Zdroj: Masopust, 2023 (prevzaté a upravené).

Neuroleptiká (haloperidol, chlorprothixen) sa dnes využívajú na upokojenie akútneho neklúdu, často v kombinácii s benzodiazepínmi. Pacientom, ktorí si svoju diagnózu nechcú priznať, odmietajú alebo zabúdajú brať lieky, môžeme podávať antipsychotiká depotne (Hosák a kol., 2022). Výhodou depotných liekových foriem je to, že zaisťujú stabilnú hladinu liečiva v krvi. Tým výrazne znižujú riziko vzniku závažných nežiadúcich účinkov a zamedzujú zabúdaniu lieky užívať. Okrem antipsychotík sa v liečbe SZF používajú aj stabilizátory nálady, AD, anxiolytiká a hypnotiká (Jarolímek, 2021).

Dlhodobá liečba antipsychotikami je naozaj účinná v prevencii relapsov a hospitalizácií, znižuje agresivitu pacientov a taktiež aj ich mortalitu. (Masopust, 2023). Veľmi dôležitá je však adherencia k liečbe a compliance pacienta. Ak pacient lieky neužíva správne, objavujú sa časté relapsy a zhoršenie ochorenia, končiace často až hospitalizáciou (Hosák a kol., 2022). Dobrá adherencia k liečbe závisí na pozitívnej skúsenosti s psychofarmakami. Narušená je naopak výskytom nežiadúcich účinkov liečiv, narušenými vzťahmi vrámci rodiny, nepriznanie si ochorenia alebo nedôvera terapeutom a lekárom (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014). Asi 30 % SZF pacientov, za podpory správne nastavenej farmakoterapie a psychoterapie, je schopných žiť pomerne normálny život. Úplnú úzdravu od ochorenia však dosiahne len asi 5 % pacientov s touto diagnózou (Jarolímek, 2021).

Druhé miesto v terapii SZF zastáva psychoterapia. U sociálne utiahnutejších pacientov so závažnou psychózou je vhodné zvoliť individuálne sedenia, ktoré zlepšujú adhérenciu k liečbe. Postupne je možné prejsť na skupinovú psychoterapiu 8 – 12 pacientov. Jej výhodou je budovanie vzťahov, sociálnych kontaktov a dôvery či zdieľanie svojich problémov. Tretím typom je rodinná/párová terapia, pokiaľ problémy pacienta súvisia s problémami v rodinnej sfére (Jarolímek, 2021). Pre obnovenie funkcií a sociálnej adaptácie sú dôležité rehabilitácie. Nacvičuje sa zvládanie problémových situácií, zlepšuje sa kognícia, pracovné schopnosti a dôraz sa kladie na zdravý životný štýl a fyzický tréning (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014). U veľmi ťažkých foriem SZF alebo při rezistencii na farmakologickú liečbu je možné indikovať elektrokonvulzívnu terapiu (Tan a kol., 2022).

Pokiaľ sa zameriame na suicidalitu u SZF, celosvetovo až každý desiaty pacient ukončí svoj život samovraždou. Ide o najčastejšiu príčinu smrti SZF pacientov a napriek liečbe je epidemiológia samovrážd stále veľmi vysoká. Riziko samovraždy je až osemkrát vyššie ako u bežnej populácie a najvyššie je po prvej epizóde. Naopak, pri chronických formách tohoto ochorenia miera mortality klesá (Látalová, Kamarádová a kol., 2015). Udáva sa, že pacienti trpiaci SZF sa dožívajú podstatne nižšieho veku ako bežná populácia. Ich priemerný vek sa pohybuje okolo 48 rokov (Jarolímek, 2021). Ako ukazuje tabuľka 7, faktory zvyšujúce riziko samovraždy u SZF pacientov rozdeľujeme na ovplyvniteľné a neovplyvniteľné. Najviac rizikové je obdobie, kedy odoznejú bludy a halucinácie a pacient je prepustený z hospitalizácie. Pacienti vtedy pociťujú beznádej, nakoľko strácajú bezpečné prostredie nemocnice, vzťahy so spolupacientami a materiálne zabezpečenie. Vtedy je vhodné pacienta vybaviť antidepresívami a poučiť o tomto riziku jeho aj jeho okolie (Látalová, Kamarádová a kol., 2015; Jarolímek, 2021). DSM-5 naopak udáva, že samovražda je najčastejšie práve dôsledkom halucinácií, ktoré pacientovi prikážu, aby si ublížil (DSM-5, 2015).

Tabuľka 7 Faktory zvyšujúce riziko suicídia u schizofrénie

Ovplyvniteľné rizikové faktory	Neovplyvniteľné rizikové faktory
sociálna izolácia a nezamestnanosť	mužské pohlavie
problémy v rodine, vzťahoch	biela rasa
zhoršenie celkového zdravia	predchádzajúci suicidálny pokus
depresia, beznádej, stresové obdobie	strata blízkeho
nepripúšťanie si ochorenia	chronické ochorenie
nedôvera v liečbu, zhoršenie SZF	
prepustenie z hospitalizácie	

Zdroj: Látalová, Kamarádová a kol., 2015 (prevzaté).

Okrem samovrážd sú príčinou predčasnej smrti u pacientov tiež metabolické a kardiovaskulárne komorbidity či zneužívanie návykových látok a drog (Vlček, Vytřísalová a kol., 2014). Zaujímavé sú aj výskumy, ktoré pozorujú vplyv antipsychotickej terapie na priebeh kardiovaskulárnych ochorení pacienta. Beauchemin a kol. (2020) udávajú, že vedľajšie účinky atypických antipsychotík zahŕňajú obezitu, dyslipidémiu, inzulínovú rezistenciu, predĺžený QT-interval a hypertenziu. Tým zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení, ako je náhla srdečná smrť či arytmie. Podľa ich tvrdení sú antipsychotické lieky aj hlavnou príčinou obezity u detí s poruchami duševného zdravia a obezita je známym faktorom rozvoja srdcovo-cievnych problémov. Podľa viacerých štúdií je u jedincov trpiacich SZF alebo bipolárnou poruchou až dvojnásobne zvýšená pravdepodobnosť úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia v porovnaní s bežnou populáciou. Výsledky tiež naznačujú, že zvýšené riziko ischemickej choroby srdečnej súvisí najmä s užívaním olanzapínu (Daumit a kol., 2008; Salvo a kol., 2016). Foley a Mackinnon (2014) v systematickom prehľade zistili, že antipsychotiká menia expresiu mnohých génov súvisiacich s kardiovaskulárnym zdravím a tiež génov, ktoré riadia biosyntézu lipidov a mastných kyselín. Dokonca aj samotná SZF sa považuje za rizikový faktor metabolických a kardiovaskulárnych ochorení (Subashini a kol., 2011). Siwek a kol. (2020) zasa poukazujú na nežiadúce interakcie medzi antipsychotikami a liečivami používanými pri liečbe srdcových porúch. Najvyšší počet interakcií s antipsychotikami bol zaznamenaný s beta-blokátormi, pričom sa výrazne zvýšilo riziko arytmií, fibrilácie predsiení, bradykardie a hypotenzie. Boli pozorované aj interakcie so statínmi, kedy sa objavilo zvýšenie

kreatínkinázy, myalgia alebo myopatia, a tiež s blokátormi kalciových kanálov. Autori preto odporúčajú dôsledne zvážiť pomer rizika a prínosu pri výbere antipsychotickej terapie.

3.3 Rola zápalu v príčinách duševných porúch

Pri porušení organizmu dochádza k fyziologickým procesom, ktoré súhrnne označujeme ako zápal. Zápal je pre naše telo veľmi dôležitý a vedie k ochrane organizmu, lokalizácii poškodenia a jeho riešeniu. Najčastejšie ho vyvolávajú mikroorganizmy alebo poranenie tkaniva (Jílek, 2014). Akútny zápal má obrannú funkciu a odoznieva väčšinou bez následkov. Chronický zápal už považujeme za patológiu, nakoľko vedie k deštrukcii a zväzovateniu tkaniva (Castanheira a Kubes, 2019). Často vzniká ako reakcia na neškodné faktory a pokiaľ je neprimeraná a dlhodobá, môže viesť až k chronickým ochoreniam či metabolickým poruchám (Frej, 2017).

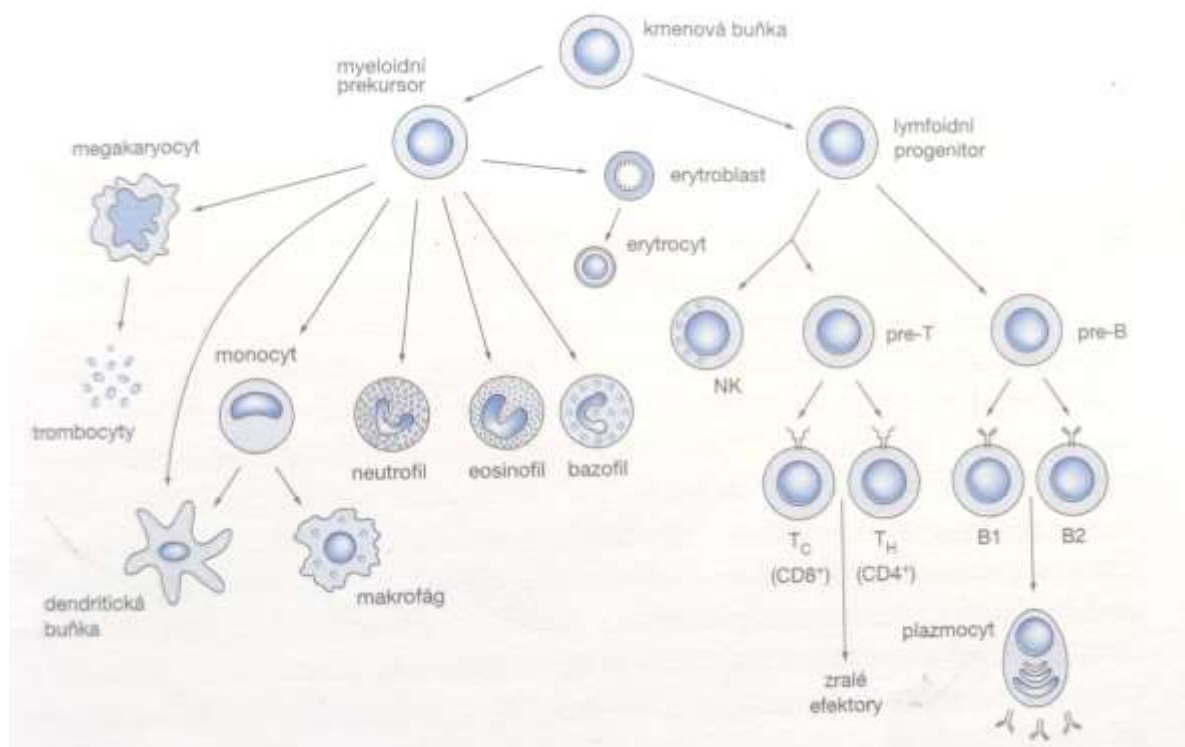
Dôkazy v oblasti výskumu psychoneuroimunológie poukazujú na spojitosť medzi nervovým, endokrinným a imunitným systémom (IS). Preto výrazne vzrastá záujem o výskum zaoberajúci sa zapojením IS do patológie psychických porúch. Existujú rôzne mechanizmy a veľké množstvo imunitných buniek udržiujúcich homeostázu organizmu. Poruchy ich činnosti prispievajú k rozvoju rôznych chorôb a stále viac dôkazov poukazuje na to, že k tomu dochádza aj pri psychických ochoreniach (Schiepers a kol., 2005; Cruz-Pereira a kol., 2020).

Tieto mechanizmy vieme rozdeliť na dve kategórie: nešpecifické a špecifické. Nešpecifické mechanizmy označujeme ako vrodené, nakoľko sú založené na bunkách, ktoré sa už v organizme nachádzajú a pôsobia proti viacerým typom patogénov v priebehu pár minút. Základom sú fagocytujúce a cytotoxické bunky, tzv. NK-bunky (*Natural Killers*). Okrem toho sem radíme aj lektíny, interferóny a mnohé ďalšie proteíny. Evolučne mladšie mechanizmy označujeme ako špecifické alebo adaptívne. Na patogény a cudzorodé látky reagujú veľmi špecifické molekuly až po kontakte s antigénom. Radíme sem protilátky a lymfocyty. Narozdiel od nešpecifických mechanizmov, rozvoj imunitnej reakcie trvá dni až týždne, avšak veľkou výhodou je tvorba imunologickej pamäti (Nečas a kol., 2021; Hannoodee a Nasuruddin, 2022).

Medzi základné bunky IS radíme biele krvinky (leukocyty) vznikajúce z kmeňových buniek v kostnej dreni. Tie sa následne diferencujú a vieme ich rozdeliť na dve základné línie – lymfoidnú a myeloidnú. Z lymfoidnej línie vznikajú NK-bunky a lymfocyty.

Ako ukazuje obrázok 1, B-lymfocyty sa diferencujú na plazmatické bunky produkujúce protilátky. T-lymfocyty sa môžu vyvinúť na pomocné T bunky (T_H) alebo prekursori cytotoxických buniek (T_C). Z druhej, myeloidnej línie vznikajú monocyt a tkanivové makrofágy, granulocyty (neutrofil, bazofil a tkanivové mastocyty, eosinofily) a dendritické bunky. Väčšina z nich je schopná fagocytózy a produkcie cytokínov (CYT) (Hořejší a Bartůňková, 2002; Nečas a kol., 2021).

Obrázok 1 Diferenciácia leukocytov z kmeňovej bunky



Pre-T: prekursori pre T-lymfocyty

Pre-B: prekursori pre B-lymfocyty

T_C : cytotoxické bunky

T_H : pomocné bunky

B1/B2: B-lymfocyty

Zdroj: Hořejší a Bartůňková, 2002 (prevzaté).

Práve tieto CYT hrajú najvýznamnejšiu rolu v patológii psychických porúch. Ide o malé proteíny, ktoré ovplyvňujú veľa bunecných funkcií a môžu mať buď prozápalové alebo protizápalové účinky. Okrem imunitných buniek sú produkované aj niektorými bunkami v CNS (neuróny, astrocyty). Najštudovanejšie CYT v psychoneuroimunológii sú interleukín

6 (IL-6), interferón (INF)- γ a tumor nekrotizujúci faktor (TNF), ktoré sa priamo alebo nepriamo podieľajú na zápalových procesoch (Beurel a kol., 2020).

Existuje veľa dôkazov o zvýšenom riziku SZF a DP v závislosti na vysokých koncentráciách prozápalových CYT. Pacienti s psychickými poruchami vykazujú množstvo rozdielov v štruktúre mozgu oproti zdravým ľuďom, avšak príčina je stále nejasná. Zaujímavý je najmä IL-6 schopný prechádzať hematoencefalickou bariérou a priťahovať sem ďalšie zápalové činitele. To môže súvisieť s rezistenciou pacientov na liečbu (Williams a kol., 2022).

3.3.1 Zápal ako príčina depresie

Najnovší vývoj v psychiatrickom výskume v priebehu posledných rokov vedie k hypotéze, že na patofyziológii DP sa okrem procesov spomínaných v kapitole 3.1 podieľa práve zápal. Túto hypotézu nazývame ako „Cytokínová hypotéza depresie“ (Maes M, 1999; Schiepers a kol., 2005; Roohi a kol., 2021).

Problémy v regulácii IS bránia priaznivej prognóze DP a zhoršujú náchylnosť k nej. Ukazuje sa, že pacienti so zvýšenými zápalovými markermi majú vyššiu prevalenciu DP a sú častejšie rezistentní na liečbu. Zaujímavé tiež je, že vysokú prevalenciu DP majú aj pacienti trpiaci autoimunitnými chorobami (Beurel a kol., 2020). Metaanalýza štúdií potvrdila, že DP vedie k neskorším zápalom, ale naopak aj zápal môže viesť k rozvoju alebo zhoršeniu DP (Colasanto a kol., 2020). Existujú dôkazy, že vysoká aktivita zápalových CYT môže meniť štruktúru aj funkcie neurónov v mozgu aktiváciou sympatiku a zmenami v neurotransmisii. To s veľkou pravdepodobnosťou vedie k poruchám kognície a vyvoláva depresívne symptómy (Troubat a kol., 2021).

Prozápalové CYT interagujú s viacerými mechanizmami vzniku depresie. Môžu narúšať negatívnu spätnú inhibíciu kortikosteroidov na os hypofýza-hypotalamus-nadobličky (HPA). Vedú tak k jej hyperaktivite, ktorá je často pozorovaná práve pri DP. Okrem toho môžu ovplyvňovať dostupnosť tryptofánu, ktorý je prekursorom serotonínu a znižujú tak aj jeho hladiny. Neurozápal tiež môže spôsobovať zmeny v hippocampe (Huang a kol., 2022).

Špecifické symptómy vyvolané týmito CYT súhrnne označujeme ako syndróm chorobného správania. Medzi príznaky radíme anorexiu, anhedóniu, kognitívne poruchy,

sklesnutosť, úzkosť, ktoré majú veľkú podobnosť s depresívnymi príznakmi. Hypotéza CYT je navyše podporovaná tým, že DP je často spájaná s ďalšími zápalovými poruchami, ako je koronárna srdcová porucha, roztrúsená skleróza, HIV, reumatoidná artritída či rôzne zápalové ochorenia čriev (Maes a kol., 2009). Nedávna metaanalýza štúdií uvádza, že s DP sú najsilnejšie spojené IL-6 a CRP (Haapakoski a kol., 2015).

Teóriu o zápalovom podklade DP taktiež podporuje aj fakt, že niektoré protizápalové liečivá (nesteroidné antiflogistiká, glukokortikoidy, inhibítory CYT) majú mierne antidepresívne účinky a zmierňujú príznaky DP. Existujú dôkazy, že antiflogisticky pôsobia aj samotné antidepresíva (AD) a znižujú periférne hladiny IL-6 a TNF. Avšak okrem zápalu na to vplýva mnoho iných premenných, ako je BMI (*Body Mass Index*), fajčenie, typ depresie a trieda AD, preto zatiaľ nie je možné presne povedať, akú veľkú rolu zápal u DP hrá (Müller a kol., 2006; Tying a kol., 2006; Raison a kol., 2013). Dooren a kol. (2016) vo svojom výskume naopak udávajú, že zápal a endotelová dysfunkcia je spojená s DP nezávisle na faktoroch životného štýlu. Niektoré štúdie ukazujú, že stresovú reakciu a zápal pozitívne ovplyvňuje aj podávanie probiotík a prebiotík. Existujú dôkazy o tom, že aj ony vykazujú antidepresívne účinky a vedú k zlepšeniu nálady (Pierce a Alviña, 2019).

Naopak, podávanie prozápalových CYT pri liečbe rakoviny alebo hepatitídy C môže vyvolať depresívne symptómy. Vedľajšie účinky liečby sú zhrnuté v tabuľke 8. Úlohu CYT pri vzniku týchto symptómov podporuje aj fakt, že po ukončení liečby takmer okamžite vymiznú (Schiepers a kol., 2005).

Tabuľka 8 Vedľajšie účinky imunoterapie cytokínmi

Imunoterapia	Ochorenie	Vedľajšie účinky
INF-α	roztrúsená skleróza, hepatitída C, rakovina, vírusové ochorenia	depresívna nálada, úzkosť, podráždenosť, anorexia, kognitívne poruchy, sociálna utiahnutosť
IL-1	metastatická rakovina	anhedónia, mentálne spomalenie
TNF-α	rakovina	únava, anorexia

Zdroj: Schiepers a kol., 2005 (prepracované z textu do tabuľky).

Aktivitu CYT môžu zvyšovať okrem zápalu aj psychologické aj fyzické stresory. Ukazuje sa, že tieto stresory môžu zvýšiť priepustnosť čriev a umožnia toxínom vstúpiť do krvného obehu. V dôsledku toho sa spustí imunitná reakcia a vytvorí sa zápal, ktorý sa môže rozšíriť až do CNS (Troubat a kol., 2021).

3.3.2 Zápal u schizofrénie

Vysoké hladiny CYT v krvi boli okrem DP zistené aj pri bipolárnej poruche a schizofrénii (SZF). IL-6 a TNF sú výrazne zvýšené u všetkých troch ochorení a po správne nastavenej liečbe dochádza k ich postupnému znižovaniu. SZF je charakterizovaná viacerými rizikovými génmi, ktoré podporujú zápal a zmeny v IS. Zmeny neurotransmisie opísané pri SZF boli nájdené aj pri neurozápale a ukazuje sa, že môžu byť rizikovými faktormi pre vznik jej symptómov. Podľa štúdií stres zvyšuje prozápalové CYT a môže spustiť psychotickú epizódu. Napriek tomu, že zvýšenie CYT je opísané pri viacerých psychických poruchách, interakcia medzi CYT a neurotransmitermi v konkrétnych oblastiach mozgu je charakteristická práve pre SZF (Müller, 2018).

V kapitole 3.2 sme spomínali, že SZF je porucha adolescentov a dospelých ľudí. Napriek tomu je však potrebné zaoberať sa spojitosťou medzi infekciou v detstve a vznikom SZF u dospelých. Výskumy udávajú, že skorá infekcia ovplyvňuje neurovývojové procesy a tiež dopaminergnú a glutamátovú neurotransmisiu. Zvýšené hladiny CYT v detstve vedú k vyššiemu riziku SZF v neskoršom veku (Khandaker a kol., 2014). Viaceré štúdie ukazujú, že nadmerná aktivácia IS u tehotnej ženy zvyšuje riziko vzniku SZF u jej potomka. Výskumy na zvieratách dokázali, že vysoké hladiny IL-6 spôsobujú u potomkov príznaky SZF a je ich možné zvrátiť anti-IL-6 protilátkami (Smith a kol., 2007). Rovnako aj Elgueta a kol., (2022) potvrdili, že infekcie v priebehu tehotenstva môžu neskôr u detí viesť k rozvoju SZF. Ide najmä o vírus chrípky, vírus Zika a cytomegalovírus. Tie zvyšujú uvoľňovanie materských prozápalových CYT, ktoré spôsobujú fetálny neurozápal spojený so zvýšeným rizikom SZF u potomkov. Okrem toho môže priamo vírus prejsť do fetálneho obehu cez placentu a následne infikuje bunky dôležité pre neurogenézu (napr. mikroglie). Autori tiež skúmali vírus SARS-CoV-2, ktorý zvyšuje prozápalové CYT podobne ako ostatné tri vírusy. Ukázalo sa, že tieto faktory prechádzajú placentou a môžu vyvolať neurozápal v mozgu plodu. Či však dokáže prechádzať placentou samotný vírus a infikovať plod je

nejasné. Určité dôkazy zatiaľ poskytujú len štúdie *in vitro*, ktoré naznačujú, že vírus dokáže infikovať bunky choroidálneho plexu plodu. Následne tak narúša produkciu mozgomiechového moku a integritu hematoencefalickej bariéry, čím umožní CYT vstúpiť do vyvíjajúceho sa mozgu (Jacob a kol., 2020; Pellegrini a kol., 2020). Zaujímavá je aj štúdia Quidé a kol., (2019), ktorá skúmala asociáciu medzi detskou traumou a sérovými hladinami CYT pri psychotických poruchách. Zistilo sa, že vystavenie sexuálnemu zneužívaniu v detstve bolo spojené so zvýšenými hladinami CRP u pacientov so SZF. Je preto možné, že vystavenie dieťaťa traume môže pôsobiť ako spúšťač periférneho zápalu a následne viesť k prepuknutiu SZF. Rovnaké výsledky udávajú aj mnohé iné štúdie, ktoré poukazujú na silný vplyv detskej traumy na vznik halucinácií, bludov a ďalších pozitívnych či negatívnych príznakov SZF (Vila-Badia a kol., 2021; Inyang a kol., 2022).

Podobne ako u DP, najpresvedčivejším dôkazom, že na podklade SZF sa podieľa aj zápal, je prospešnosť protizápalovej terapie na zmierňovaní príznakov tohto ochorenia. Najčastejšie študovaným liečivom je celekoxib. Štúdie porovnávali dve skupiny pacientov – jedna skupina dostávala antipsychotiká v kombinácii s celekoxibom, druhá skupina antipsychotiká a placebo. Výsledky v skupine s celekoxibom boli výrazne lepšie a obzvlášť výrazné boli jeho účinky na kogníciu pacientov (Müller a kol., 2002; Zhang a kol., 2021). Priaznivé účinky na SZF majú aj iné protizápalové látky – kyselina acetylsalicylová, minocyklin, adalimumab, estrogény, N-acetylcystein či omega-3 mastné kyseliny (Sommer a kol., 2014; Zhang a kol., 2018; Çakici a kol., 2019; Motamed a kol., 2022). Iná štúdia však zistila, že prospech z liečby celekoxibom mali len pacienti trpiaci SZF menej ako 2 roky. Na chronické stavy celekoxib vplyv nemal, čo môže súvisieť so stupňom neuroprogresie ochorenia (Rapaport a kol., 2005). Podobne aj štúdia Fitton a kol., (2022) udáva, že liečba risperidonom, celekoxibom či aspirinom preukázala významné zlepšenie u pacientov v mladom veku, ale nie u jedincov nad 30 rokov.

Rovnako ako u DP, vplyv zápalu na SZF je nutné lepšie preskúmať, nakoľko na výsledky štúdií má vplyv mnoho vonkajších faktorov, ako je fajčenie, lieky, stres, spánok či genetika. Taktiež zápal má rôzne štádiá či procesy a jeho úloha pri SZF stále nie je úplne objasnená. Podobne nie úplne vyjasnený je aj vzťah medzi psychickými poruchami a oxidačným stresom (Jiao a kol., 2022).

3.4 Anatómia a cievne zásobenie oka

Zrak je označovaný za najdôležitejší zo všetkých zmyslov a umožňuje nám spracovávať asi 70 % všetkých informácií z okolia (Kittnar a kol., 2020). Zmyslový orgán pre vnímanie obrazových informácií sa nazýva očná guľa (*bulbus oculi*), ktorá je umiestnená v očnici. Zachytenú informáciu do mozgu odvádza zrakový nerv (*nervus opticus*), ktorý vystupuje zo zadnej časti bulbu (Rozsival a kol., 2017). Oko je veľmi citlivý orgán a pre jeho ochranu boli vyvinuté orgány, ktoré sú zároveň zodpovedné za jeho funkciu a pohyblivosť. Patria sem viečka, spojivka, okohybné svaly, nervy, cievne zásobenie či slzný aparát. Spoločne ich označujeme ako *structurae oculi accessoriae* (Čihák, 2016).

3.4.1 Očná guľa – *bulbus oculi*

Ako už názov napovedá, očný bulbus má takmer guľovitý tvar veľkosti asi 23 mm. Jeho stena je zložená z troch základných vrstiev:

- **vonkajšia väzivová vrstva** (*tunica fibrosa*), ktorú tvorí bielko (*sclera*) a rohovka (*cornea*),
- **stredná vrstva** (*tunica vasculosa*) nazývaná aj žilnatka (*uvea*), ktorá je zložená z riasnatého telesa (*corpus ciliare*), dúhovky (*iris*), cievnatky (*chorioidea*) a zornice (*pupilla*),
- **vnútorná vrstva** (*tunica interna*) tvorená sietnicou (*retina*) (Synek a Skorkovská, 2014).

Vo vnútri očnej gule pozorujeme sklivec (*corpus vitreum*), šošovku (*lens*), prednú a zadnú očnú komoru (*camera oculi anterior et posterior*) a komorový mok (*humor aquosus*) (Čihák, 2016).

1. BIELKO – *sclera*

Bielko je nepriehľadná štruktúra mliečne bielej farby zodpovedná za ochranu a udržiavanie tvaru bulbu. Tvorí asi 80 % oka a upínajú sa na ňu vonkajšie očné svaly. V prednej časti prechádza v rohovku a vzadu prechádza do obalu nervu. Scleru tvoria tri vrstvy – *episclera*, *stroma* a *lamina fusca*. Stroma nie je zásobená vlastnými cievami, avšak

prechádzajú ňou veľmi dôležité cievne a nervové kmene. Zo zadného pólu smerom k dúhovke prechádzajú dlhé artérie a nervy – *arteriae et nervi ciliares posteriores longi*. Okrem nich sclerou prenikajú predné ciliárne artérie a nervy – *arteriae et nervi ciliares anteriores breves*. Štyri žily opúšťajú bulbus v oblasti ekvátoru a latinsky sú nazývané ako *venae vorticosae* (Kuchynka a kol., 2016).

2. ROHOVKA – *cornea*

V prednej oblasti sclera prechádza v priehľadnú rohovku prepúšťajúcu do oka svetlo, ktorá je vyklenutá mierne dopredu a zaujíma asi 20 % bulbu (Čihák, 2016). Spoločne so sclerou, spojivkou a slzným filmom tvorí mechanickú bariéru medzi vonkajším prostredím a vnútrom oka (Kuchynka a kol., 2016). Rohovka je bez vlastného cievneho zásobenia, avšak je bohaté inervovaná sensorickými nervami a patrí medzi najcitlivejšie povrchy tela (Synek a Skorkovská, 2014).

3. CIEVNATKA – *chorioidea*

Cievnatka získala svoje pomenovanie vďaka dôležitým cievam, ktoré sa v nej nachádzajú a zásobujú vonkajšie vrstvy sietnice. Tvoria ju tri základné vrstvy a Bruchova membrána, ktorá je zložená z elastických vlákien a tvorí podklad pre sietnicu (Lüllmann – Rauch, 2012). Okrem toho, že sietnicu vyživuje, má aj ďalšiu funkciu. Vďaka pripojeniu na *corpus ciliare* pôsobí mechanicky a napína závesný aparát šošovky, čím zabezpečuje zaostrovanie oka do diaľky (Čihák, 2016).

4. RIASNATÉ TELESO – *corpus ciliare*

Corpus ciliare je dôležitou súčasťou oka, nakoľko obsahuje *musculus ciliaris* potrebný pre akomodáciu. Má plochú a zriasnenú časť, ktorú tvorí asi 70 ciliárnych výbežkov. Tieto výbežky obsahujú množstvo kapilár a celkovo je riasnaté teleso na krvné cievy naozaj bohaté (Lüllmann – Rauch, 2012).

5. DÚHOVKA – *iris*

Dúhovka je popisovaná ako tenká platnička s kruhovým zornicovým otvorom – *pupillou*. Zornica reguluje množstvo svetla, ktoré dopadá na sietnicu, vďaka dvom základným dúhovkovým svalom – zvieracu a rozvieraču zornice (*m. sphincter et m. dilatator pupillae*). Zvieráč ovláda parasympatický systém a dilatátor, naopak, sympatický.

Slúži tak ako akási clona. Pri nedostatku svetla či nutnosti akomodácie nadiaľku zornicu rozširuje (mydriáza), pri akomodácii nablízko a dostatočnom osvetlení ju zužuje (mióza). Časť dúhovky (*stroma iridis*) obsahuje veľké množstvo pigmentových buniek, ktoré neumožnia vstup svetla do oka inou cestou mimo zornicu. Okrem toho ich množstvo zodpovedá aj za farbu dúhovky (Rozsival a kol., 2017).

6. SIETNICA – *retina*

Retina tvorí vnútornú vrstvu oka a ide o funkčne najdôležitejšiu časť oka. Premieňa totiž dopadajúce fotóny nesúce obrazovú informáciu na nervový vnem a prenáša ich do mozgu (Petřek, 2019). Sietnicu bližšie rozoberáme v kapitole 3.5.

7. ŠOŠOVKA – *lens cristallina*

Ide o tzv. bikonvexné teleso pripojené k povrchu *corpus ciliare* prostredníctvom závasného aparátu (Rozsival a kol., 2017). Celá štruktúra šošovky je avaskulárna a jej úlohou je ohýbať svetelné lúče smerom na *retinu* a zaostrovať dodiaľky či nablízko, čím umožňuje oku vytvárať ostrý obraz (Čihák, 2016). Výživa šošovky spočíva iba v difúzii látok z komorovej tekutiny. Stranutím stráca pružnosť, schopnosť zaostrovať (presbyopia), znižuje sa jej priehľadnosť (šedý zákal – katarakta) a zraková ostrosť (Kittnar a kol., 2020).

8. SKLIVEC – *corpus vitreum*

Ide o rôsolovitú, bezfarebnú a priehľadnú hmotu zloženú zo siete kolagénnych vláken, hyaluronanu a vody (Dylevský, 2009). Sklivec vyplňa priestor medzi *retinou* a šošovkou, bráni odlúčeniu sietnice a stabilizuje bulbus. Vo vyššom veku často sklivec skvapalnieva a odchlípuje sa jeho zadná časť. Následkom toho môže dochádzať k odchlípeniu sietnice, kedy hrozí až slepota (Lüllmann – Rauch, 2012).

9. OČNÉ KOMORY – *camerae bulbi*

Camerae bulbi rozdeľujeme na prednú a zadnú komoru, ako sme už opisovali vyššie. Ide o vnútroočné priestory vyplnené tekutinou (*humor aquosus*), ktorá je číra a priehľadná s obsahom NaCl (chlorid sodný), močoviny a glukózy. Komorový mok slúži ako zásoba hlavných živín pre šošovku a rohovku, zásobuje ich kyslíkom a pomáha im bojovať s patogénmi (Čihák, 2016).

3.4.2 Prídavné orgány oka

Hlavnú ochrannú funkciu prednej časti oka preberajú viečka. Ide o dve kožné riasy (*palpebra superior et inferior*) spevnené kolagénym väzivom. Žmurkaním stierajú z oka nečistoty a roztierajú po ňom tekutinu. Na prechode viečok sú zoradené riasy (*cilia*), ktoré chránia oko pred nečistotami, prachom a vodou (Rozsival a kol., 2017). Pod horným okrajom očnice sa nachádzajú slzné žľazy. Ide o žľazky, ktoré vytvárajú na oku hladký povrch, očisťujú celú jeho prednú plochu, pôsobia antibakteriálne a čiastočne prispievajú aj k výžive rohovky. Za pohyby očných bulbov sú zodpovedné okohybné svaly. Pohybujú okom tak, aby obraz dopadal práve do miest žltej škvrny sietnice, umožňujú sledovanie konkrétnej veci či postupné prezeranie väčšieho objektu. Tesne nad okom sa nachádza obočie (*supercilium*), ktorého hlavnou funkciou je ochrana oka, napr. pred stekajúcim potom (Kittnar, 2020).

3.4.3 Cievne zásobenie oka

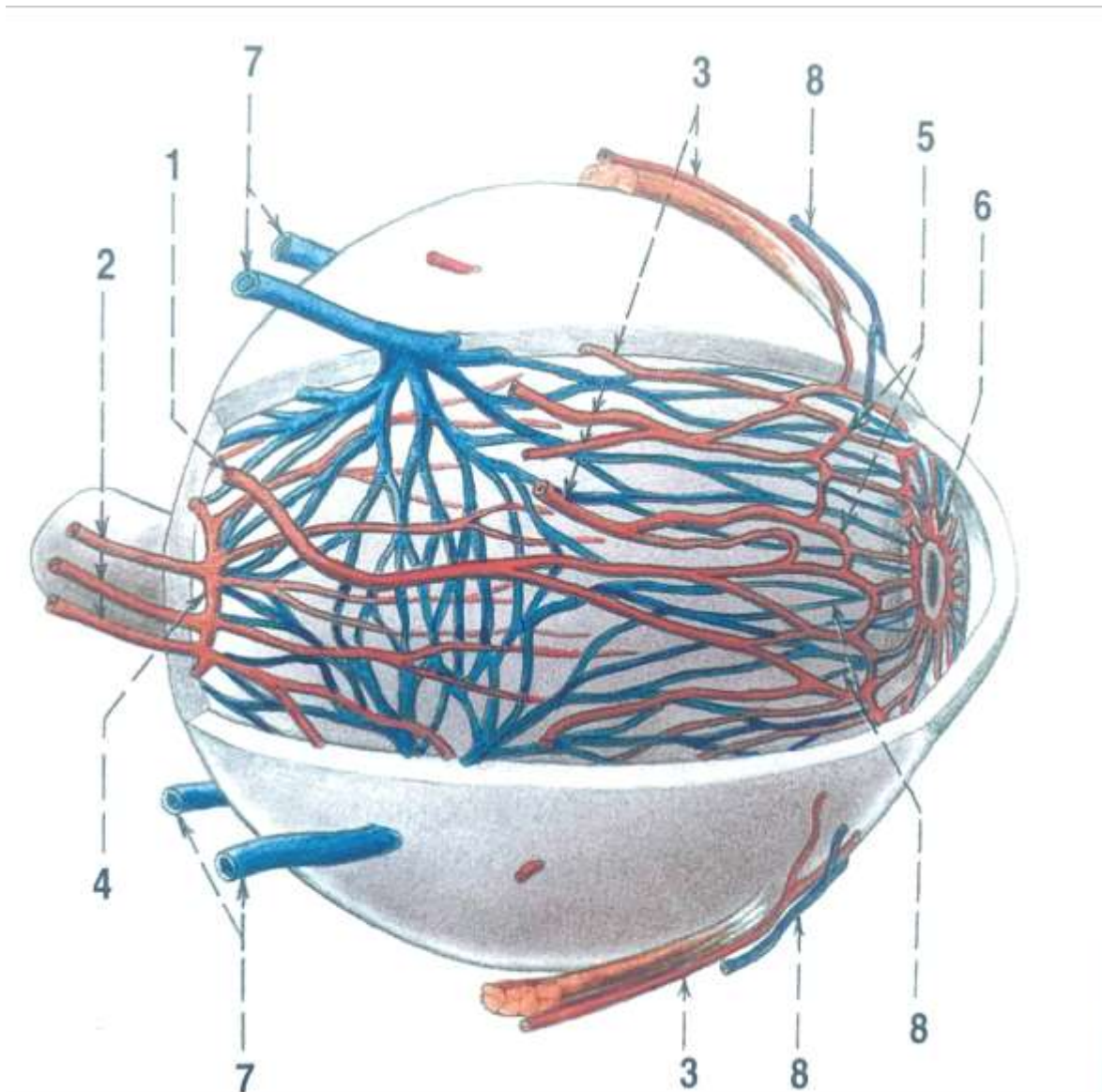
Medzi hlavné cievy oka radíme tepnu a žilu sietnice (ST) – *arteria centralis retinae* a *vena centralis retinae*. Retinálna tepna pokračuje ako vetva *a. ophtalmica*, ktorá vniká do *n. opticus* a vystupuje na *discus nervi optici*. Tam sa vetví do celej retiny. Spoločne s tepnou sa vetví aj ST žila, avšak cievy nejdú popri sebe paralelne. Tepny sa často ponad žily prekrížia a pri hypertenzii ich utláčajú. Pri vyšetrení očného pozadia sa dá táto známka zvýšeného tlaku dobre pozorovať. Retinálne tepny sú tepny konečné, to znamená, že ďalej ako do vrstvy bipolárnych buniek na sietnici už nezasahujú. Nezásobujú dokonca ani ST tyčinky a čapíky (Čihák, 2016; Rozsival a kol., 2017).

Arteriae ciliares posteriores breves v sebe zahŕňajú zhruba 15 vetví *a. ophtalmica*. Tieto vetvy prechádzajú do cievnatky, pričom v nej vytvárajú jednotlivé pletene. Tie zásobujú vonkajšiu plexiformnú vrstvu a zároveň aj vnútornú *lamina choriocapillaris*, ktorá zásobuje tyčinky a čapíky na ST (Čihák, 2016).

Po vonkajšom povrchu cievnatky od *n. opticus* až po *iris* prechádzajú dve tepny – *arteriae ciliares posteriores longae*. Každá z nich sa rozdeľuje na dolnú a hornú, pričom následne všetky štyri vstupujú do dúhovky a *corpus ciliare*. Do *iris* a *corpus ciliare* okrem týchto ciev vstupujú aj vetvičky *arteriae ciliares anteriores*, ktoré pokračujú z *a. ophtalmica*

a *a. lacrimalis*. Ich drobné vetvy sú viditeľné na bulbe spredu a označujú sa ako *aa. episclerales*. Zaujímavé je, že pri zápale sú práve tieto cievy výrazne rozšírené a nápadné (Kittnar a kol., 2020; Semerád a kol., 2020). Jednotlivé žily a cievy oka popisuje obrázok 2.

Obrázok 2 Cievny očného bulbu



1. *a. ciliaris posterior longa lateralis*
2. *aa. ciliares posteriores*
3. *aa. ciliares anteriores*
4. *okruh tepien spájajúci aa. ciliares anteriores okolo discus nervi optici*
5. *circulus arteriosus iridis major*
6. *circulus arteriosus iridis minor*
7. *vv. vorticosae*
8. *vv. ciliares*

Zdroj: Čihák, 2016 (prevzaté).

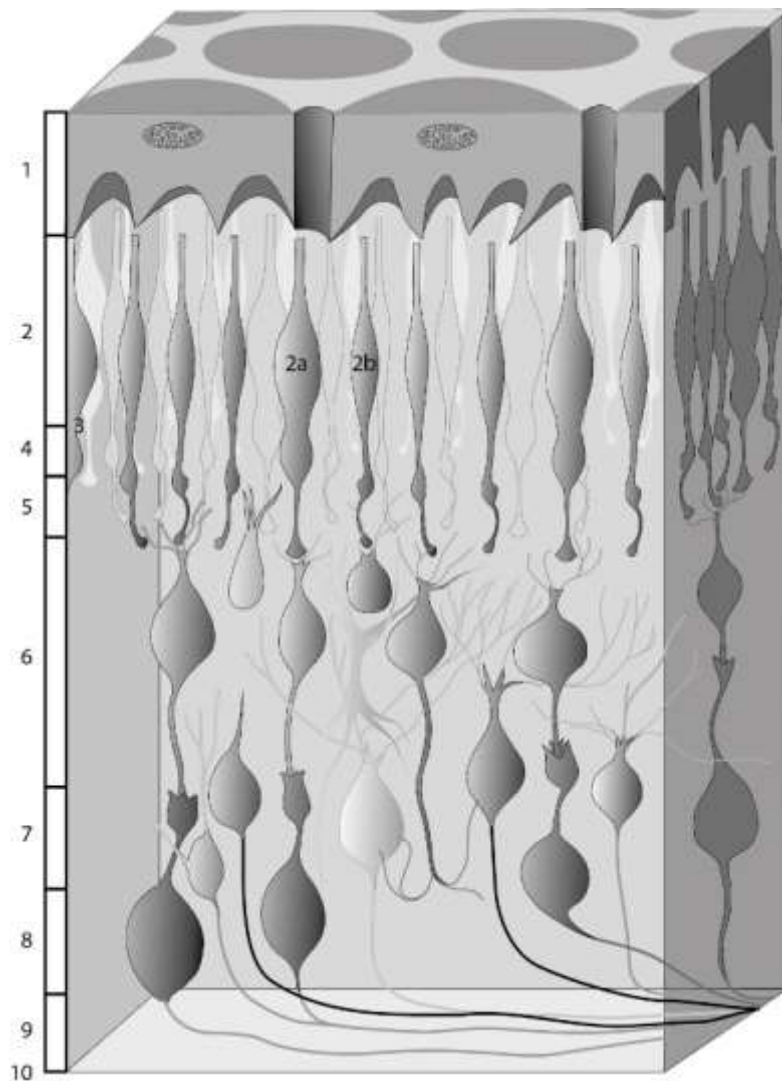
3.5 Sietnica oka

Najvnútornejšou časťou steny oka je sietnica (ST) (*retina*). Ide o tenkú priehľadnú blanu s hrúbkou 0,1 - 0,25 mm, ktorá vystieľa celú dutinu očnej gule. Všetky svetelné podnety sa v nej menia na elektrické potenciály a prostredníctvom *nervus optici* sú prevádzané do mozgovej kôry. Práve v nej následne vzniká obraz (Rozsival a kol., 2017).

ST sa delí na dve funkčne aj stavebne odlišné časti. Predná časť ST (*pars caeca retinae*) je slepá. Pokrýva vnútornú plochu riasnatého telesa a dúhovky. Má veľmi jednoduchú stavbu, nakoľko neobsahuje žiadne zmyslové bunky a je tvorená čisto pigmentovou vrstvou. Zadná časť (*pars optica retinae*) sa nazýva aj optická a obsahuje tyčinky a čapíky, ktoré súhrnne označujeme ako fotoreceptory. Táto časť má zrakovú funkciu a ide preto o funkčne najvýznamnejšiu vrstvu oka (Synek a Skorkovská, 2014; Rozsival a kol., 2017). ST človeka obsahuje asi 140 miliónov tyčiniek a 5 miliónov čapíkov. Anatómia ST je opísaná na obrázku 3. Funkcia tyčiniek spočíva v tom, že vnímajú svetelné podnety aj pri nízkom osvetlení, najmä v zelenomodrej oblasti – tzv. skotopické videnie. Slúžia teda na detekciu svetla a predstavujú väčšinu zmyslových buniek ST. Čapíky naopak fungujú len pri jasnom svetle, sú zodpovedné za vnímanie farieb a ostrosti obrazu – fotopické videnie (Kuchynka a kol., 2016; Studnička a kol., 2018; Petřek, 2019).

V centrálnej časti ST sa nachádza žltá škvrna (*macula lutea*). Obsahuje predovšetkým husto rozložené čapíky a v strede má prehĺbeninu nazývanú *fovea centralis*. Sem prechádza centrálny lúč a ide o miesto najostrejšieho videnia. Nazálne od *macula lutea* vystupuje z oka zrakový nerv (*discus nervi optici*). V tomto mieste sa nachádza bod nazývaný ako slepá škvrna (*macula caeca*). Neobsahuje žiadne svetlocitlivé bunky a ak svetlo dopadá na túto časť sietnice, bude obraz pre človeka neviditeľný (Kuchynka a kol., 2016; Rozsival a kol., 2017).

Obrázok 3 Anatómia sietnice



1 – pigmentový epitel

2 – tyčinky a čapíky, 2a – čapíky, 2b – tyčinky

3 – vonkajšia membrána

4 – vonkajšia nukleárna vrstva

5 – vonkajšia plexiformná vrstva

6 – vnútorná nukleárna vrstva

7 – vnútorná plexiformná vrstva

8 – gangliové bunky

9 – nervové vlákna

10 – vnútorná membrána

Zdroj: Kuchynka a kol., 2016 (prevzaté).

Výživa ST je zaisťovaná dvoma cievňými systémami – sietnicovými a choroidálnymi cievami. Vonkajšie vrstvy ST sú avaskulárne a ich výživa závisí na difúzii z *choriokapilaris*. Za zásobovanie vnútornej vrstvy sú zodpovedné práve sietnicové cievy, ktoré vystupujú zo stredu disku – *arteria et vena centralis retinae*, ako sme bližšie spomínali v podkapitole 3.4.3. Tie sa následne ďalej vetvia:

- *vasa temporalia inferiora retinae*,
- *vasa temporalia superiora retinae*,
- *arteriolae maculares*,
- *arteriolae temporales retinae sup. et inf.*,
- *arteriolae nasales retinae sup. et inf.*

(Synek a Skorkovská, 2014; Kuchynka a kol., 2016; Semerád a kol., 2020).

Na ST ďalej vieme rozoznať vonkajšiu a vnútornú vrstvu. Vonkajšiu vrstvu tvorí pigmentový epitel s bazálnou membránou a spoločne pôsobia ako izolačná vrstva, ktorá pohlcuje lúče svetla a bráni tak ich odrazu vovnútri oka. Pigmentový epitel má dôležitú rolu v regenerácii fotoreceptorov, napríklad pri odchlípení ST. Vnútorná časť (*neuroretina*) je tvorená senzorickým epitelom, ktorý nasadá na pigmentový epitel. Obsahuje fotoreceptory, bipolárne a gangliové bunky, na ktorých výbežky naväzujú ďalšie neuróny a tvoria *ganglion nervi optici*. Ich neurity sa zbiehajú v *discus nervi optici* a následne ako *nervus opticus* vystupujú z oka. Pomocou neho sú prevádzané informácie z fotoreceptorov oka do mozgu (Synek a Skorkovská, 2014; Rozsival a kol., 2017).

Arteria centralis retinae a jej rozvetvenia sú jedinými cievami v organizme, ktoré dokážeme vyšetriť bez priameho zásahu do organizmu. Očné pozadie je navyše ľahko prístupné a jeho vyšetrenie má význam nie len v očnom lekárstve, ale aj ďalších odvetviach medicíny. Vďaka týmto vyšetreniam vieme posúdiť a upresniť diagnostiku mnohých chorôb postihujúcich CNS (Synek a Skorkovská, 2014).

3.5.1 Doterajšie nálezy na sietnici

ST postihuje veľké množstvo chorôb – najčastejšie diabetická retinopatia, vekom podmienená degenerácia makuly, nádorové ochorenia ST, retinitída, krvácanie a krvné zrazeniny či perforácia a odchlípenie ST (Studnička a kol., 2018; Semerád a kol., 2020).

Zaujímavé je, že vaskulatúra ST má jedinečnú architektúru a je anatomicky aj fyziologicky veľmi podobná mikrocirkulácii v mozgu. Keďže hodnotenie stavu cerebrálnej vaskulatúry vyžaduje drahé a špecializované techniky, pokroky v zobrazovaní ST sú veľkou výhodou. Poskytujú totiž priame a neinvazívne hodnotenie ľudskej mikrovaskulatúry, ktoré v súčasnosti inde v tele nie je možné (Patton a kol., 2005). Dôležitú rolu hrá aj fakt, že ST je s mozgom spojená prostredníctvom zrakového nervu a ten je spoločne s CNS vystavovaný rovnakým podnetom. Poruchy mozgu sa tak môžu prejaviť aj na ST (Cosker a kol., 2020). Retinálne mikrovaskulárne abnormality sú spojené so zvýšeným rizikom ochorenia malých ciev mozgu. Množstvo štúdií ukazuje, že pomocou týchto abnormalít dokážeme predpovedať viaceré kardiovaskulárne, metabolické či psychické ochorenia (Anyfanti a kol., 2017; O'Neill a kol., 2021).

Širšie vény radíme k ochoreniam ako je diabetes mellitus, lipidové poruchy, zápal, endoteliárna dysfunkcia, fajčenie alebo rôzne cerebrovaskulárne poruchy. S hypertenziou, vyšším vekom a obezitou spájame naopak nález užších artérií na ST (Ikram a kol., 2006; Sun a kol., 2007; Ogagarue a kol., 2013). Spoločne sú tieto abnormality tiež spojené s horšou kognitívnou funkciou a demenciou (Heeringa a kol., 2013). Okrem toho sa ukazuje, že by mohlo ísť o užitočnú oblasť práve aj pri vyšetrovaní psychických porúch. Meier a kol. (2013) uvádza, že pacienti so SZF majú širšie vény na ST v porovnaní so zdravými účastníkmi štúdie. Tieto zistenia potvrdzuje aj Appaji a kol., (2019) ktorí porovnávali retinálnu vaskulatúru u pacientov trpiacich SZF a BP voči zdravým jedincom. Pacienti s BP mali dokonca ešte výraznejšie širšie vény a užšie artérie ako pacienti so SZF. O'Neill a kol. (2021) zistili, že znížená tortuozita (zakrivenie) artérií na ST bola spojená s vyšším výskytom DP.

Presné mechanizmy zodpovedné za abnormality ciev na ST nie sú úplne známe. Nedávny systematický prehľad a metaanalýza uvádzajú súvislosti medzi mikrovaskulárnymi dysfunkciami a pravdepodobnosťou výskytu DP. Pravdepodobne ide

o kombináciu viacerých patofyziologických mechanizmov. Príkladom je zhoršená funkcia endotelu ciev v CNS, čo vedie k zníženej perfúzii tkaniva a ischémii mozgu. Chronická ischémia by mohla spôsobiť zmeny v štruktúre bielej hmoty mozgu a oblastí regulujúcich náladu. Okrem toho je mikrovaskulárna dysfunkcia spojená s chronickým zápalom a stresom, čo tiež môže hrať rolu vo výskyte DP. Rovnako aj kardiovaskulárne poruchy sa môžu podieľať na spojení mikrovaskulárnych porúch a DP. Zvýšená tuhosť tepien, znížená fyzická aktivita, obezita, fajčenie, diabetes mellitus, hypertenzia a nezdravá strava sú spájané s mikrovaskulárnou dysfunkciou aj DP (Wong a kol., 2006; Israel a kol., 2011; Agtmaal a kol., 2017).

Tieto tvrdenia potvrdzuje aj tzv. „Hypotéza o vaskulárnej depresii“. Predpokladá sa, že mikrovaskulárna dysfunkcia môže viesť k zvýšeniu permeability hematoencefalickej membrány, hypoxii či zvýšenej angiogenéze. To následne narúša štruktúry a dráhy v mozgu regulujúce náladu (Sloten a kol., 2020). Spojitosť abnormalít retinálnej mikrovaskulatúry a zvýšeného rizika ochorenia malých ciev mozgu potvrdzuje niekoľko štúdií (Heringa a kol., 2013; Umemura a kol., 2017). Dôkazy tiež naznačujú, že úprava životného štýlu, zníženie hmotnosti a užívanie inhibítorov systému renín–angiotenzín–aldosterón môžu pozitívne ovplyvniť jednak mikrovaskulárne funkciu a taktiež aj DP symptómy (Nagata a kol., 2010; Kvam a kol., 2016; Joris a kol., 2017).

Aj keď štúdie poskytujú prvotné informácie o abnormalitách ciev sietnice pri SFZ a DP, neexistuje žiadne porovnanie abnormalít medzi týmito dvoma psychickými poruchami.

4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

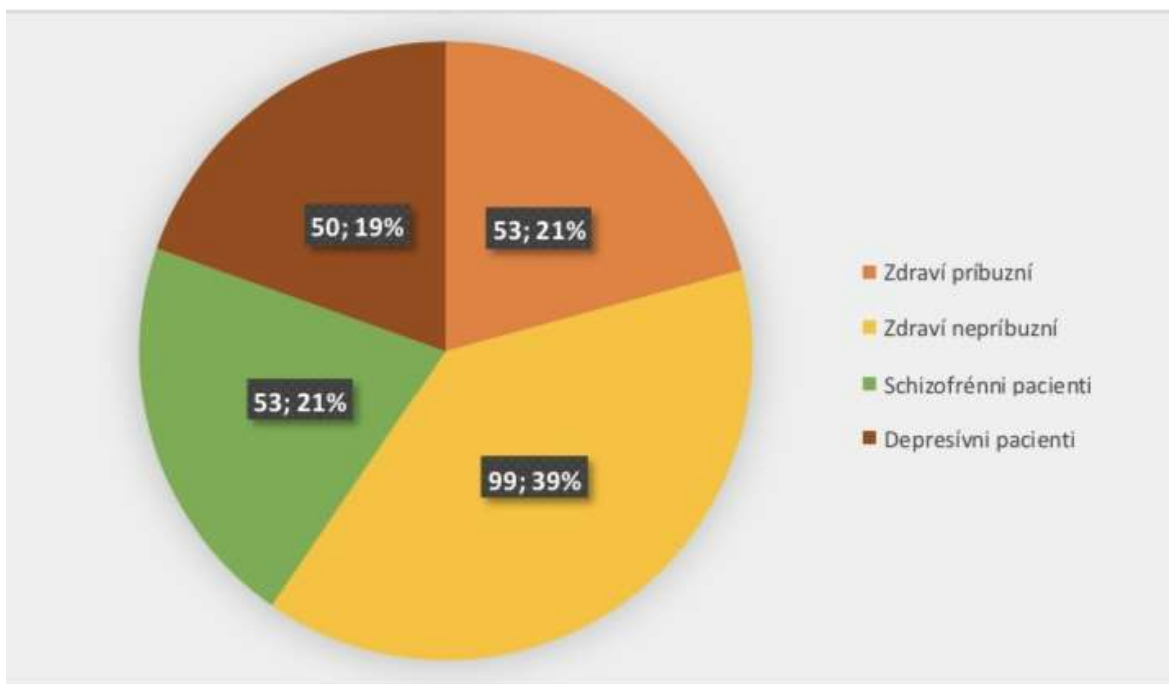
4.1 Metodická časť

Cieľom našej práce bolo zistiť, či existuje súvislosť medzi psychickými poruchami (konkrétne depresívnou poruchou (DP) a schizofréniou (SZF)) a abnormalitami na mikrovaskulatúre sietnice (ST) oka. Praktická časť práce preto spočívala v štatistickom spracovaní a vyhodnotení dát psychiatrických pacientov hospitalizovaných na Psychiatrickej klinike Fakultnej nemocnice v Hradci Králové a ich porovnanie s dvoma skupinami zdravých jedincov – príbuzných a nepríbuzných.

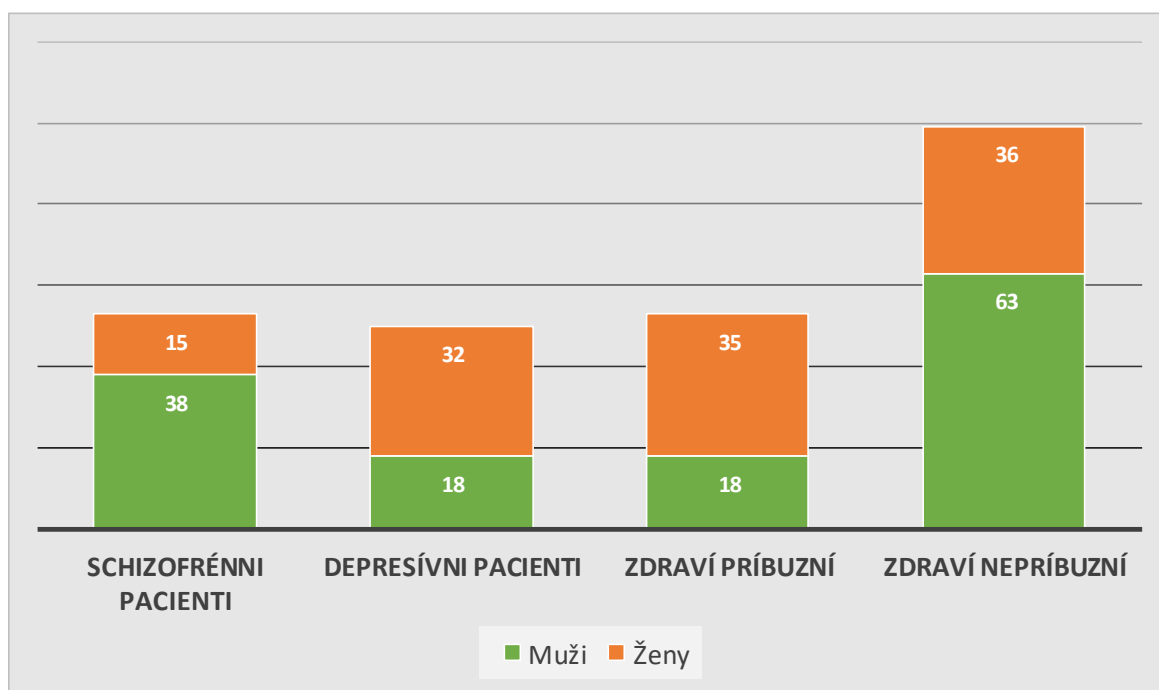
4.1.1 Charakteristika súboru pacientov a zdravých jedincov

Do výskumu bolo zapojených 103 psychiatrických pacientov vo veku 16 – 65 rokov: 50 pacientov trpiacich DP (N muži=18, N ženy=32), 53 pacientov so SZF (N muži=38, N ženy=15). V skupine zdravých príbuzných u pacientov so SZF bolo 53 subjektov (N muži=18, N ženy=35). Skupinu zdravých nepríbuzných tvorilo 99 jedincov (N muži=63, N ženy=36), pričom išlo o zamestnancov nemocnice, ktorí boli prijatí na základe inzerátu. Pri porovnávaní rozmeru ciev sme však pohlavie nezohľadňovali, nakoľko literatúra uvádza, že rozdiel medzi mužmi a ženami nie je štatisticky významný. Rovnako aj výsledky našich testov ukázali, že pohlavie na šírku ciev nemá žiadny vplyv (viď tabuľka 13 a 15). Rozdelenie subjektov podľa diagnózy a pohlavia ukazujú grafy 1 a 2.

Graf 1 Rozdelenie subjektov hodnotenia podľa diagnózy



Graf 2 Rozdelenie subjektov hodnotenia podľa diagnózy a pohlavia



Kritériá pre výber pacientov:

- vek do 65 rokov (priemerný vek: DP=36,4 rokov; SZF=31,9 rokov)
- prítomnosť DP alebo SZF,
- neprítomnosť žiadnej inej psychickej poruchy,
- absencia porúch očí.

Kritériá pre výber zdravých jedincov:

- vek do 65 rokov (priemerný vek: zdraví príbuzní=47,3 rokov; zdraví nepríbuzní=33,8 rokov),
- absencia duševných porúch,
- absencia porúch očí.

4.1.2 Postup práce

Klinické informácie o subjektoch sme získali prostredníctvom dotazníkov. Zisťovali sme pohlavie, vek, hmotnosť a BMI, rodinný status, dosiahnuté vzdelanie a dĺžku vzdelania, zamestnanosť, fajčenie cigariet, prítomnosť iných ochorení (srdcové choroby, arteriálna hypertenzia, varixy dolných končatín, diabetes mellitus, prekonanie cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu).

V prípade SZF pacientov sme navyše zhromaždili informácie o trvaní ochorenia v rokoch a vek prvej epizódy ochorenia, podtyp SZF, užívanú farmakoterapiu či konkrétne hodnoty krvného tlaku.

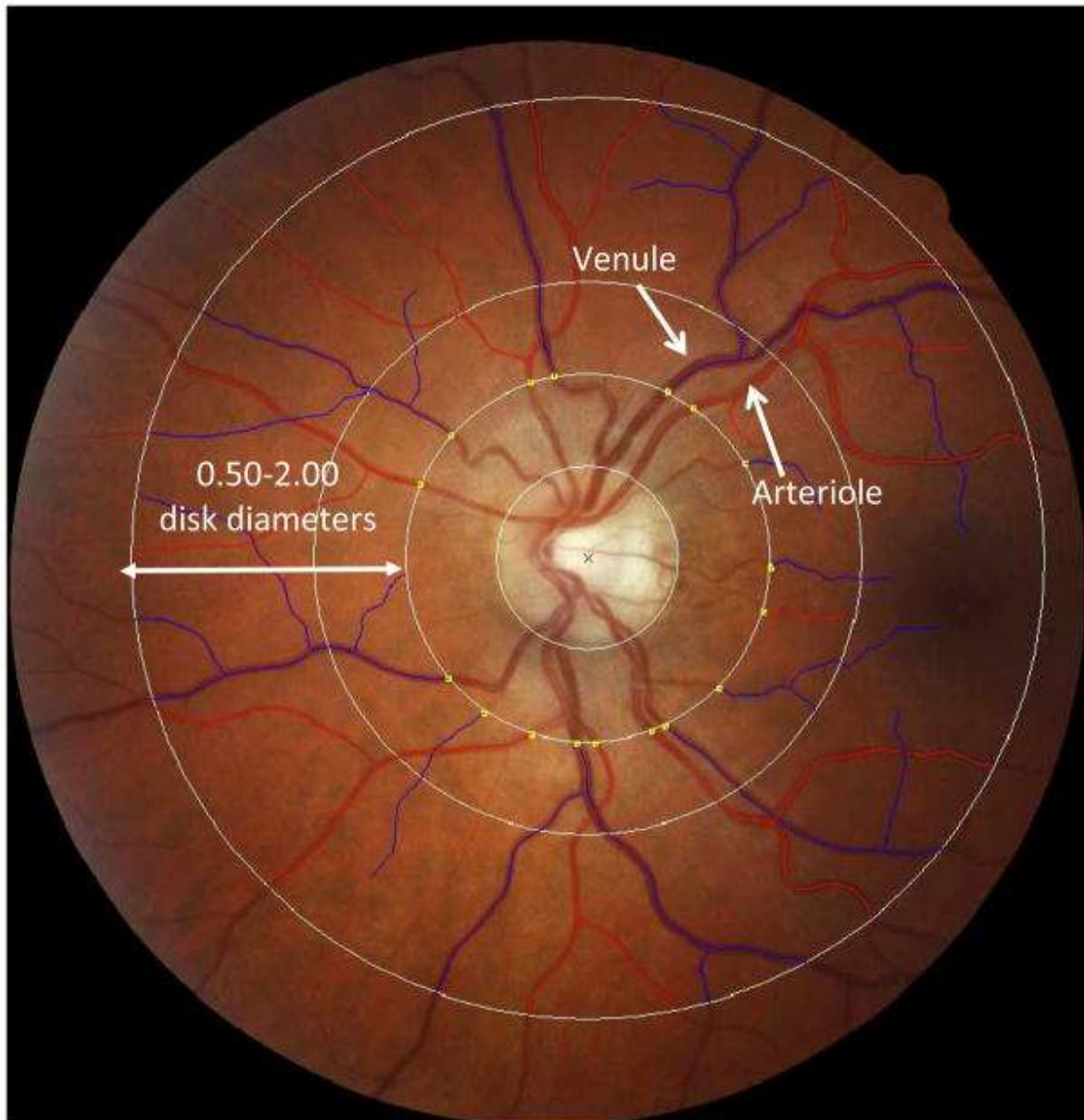
U pacientov s DP sme zaznamenávali okrem farmakoterapie aj rezistenciu na liečbu, prítomnosť zápalu a významných stresujúcich situácií v živote, podtyp DP, dĺžku ochorenia a vek vypuknutia DP, hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP), interleukínu-6 (IL-6), hodnoty cholesterolu a polymorfizmy apolipoproteínu E (ApoE).

ST oka bola fotografovaná a vyhodnotená na Očnej klinike Fakultnej nemocnice Hradec Králové. Retinálne snímky sme získali pomocou digitálnej stacionárnej FUNDUS

kamery FF450 od Zeiss. Na vyhodnotenie snímok bol použitý program VAMPIRE (*Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the Retina*). Tento program je schopný poskytnúť automatickú detekciu orientačných bodov na ST (optický disk) a zároveň kvantifikovať priemery ciev. Merali sme šírku ciev na ST oka v rozšírenej oblasti 0,5 – 2,0 priemerov disku od kraja zrakového nervu, ako ukazuje obrázok 4. Práve v tejto zóne majú totiž výsledky merania najvyššiu spoľahlivosť (Perez-Rovira a kol., 2011). Pomocou revidovaného Knudson-Parr-Hubbardovho vzorca sme vybrali šesť najväčších arteriál a venúl, ktorých ekvivalenty sme vypočítali postupným nahrádzaním najväčších a najmenších priemerov ciev, kým sme nedostali jedno číslo. Výsledky boli zachytené v pixeloch. Pre ďalšie spracovanie sme ich previedli na mikrometre pomocou kalibračného faktora 3,5.

Fotografie ST oka našich participantov ukazujú obrázky 5 pre SZF a 6 pre DP. Nakoľko zmeny v rozmeroch ciev sú mikrovaskulárne (priemer ciev je v mikrometroch), voľným okom sa jednotlivé skupiny subjektov medzi sebou nedajú rozoznať. Jednotlivé časti viditeľné na ST oka sú opísané na obrázkoch 7 a 8.

Obrázok 4 Znáznornenie ciev na sietnici oka



Zdroj: Meier a kol., 2014 (prevzaté).

Obrázok 5 Fotografia sietnice oka u schizofrénneho pacienta



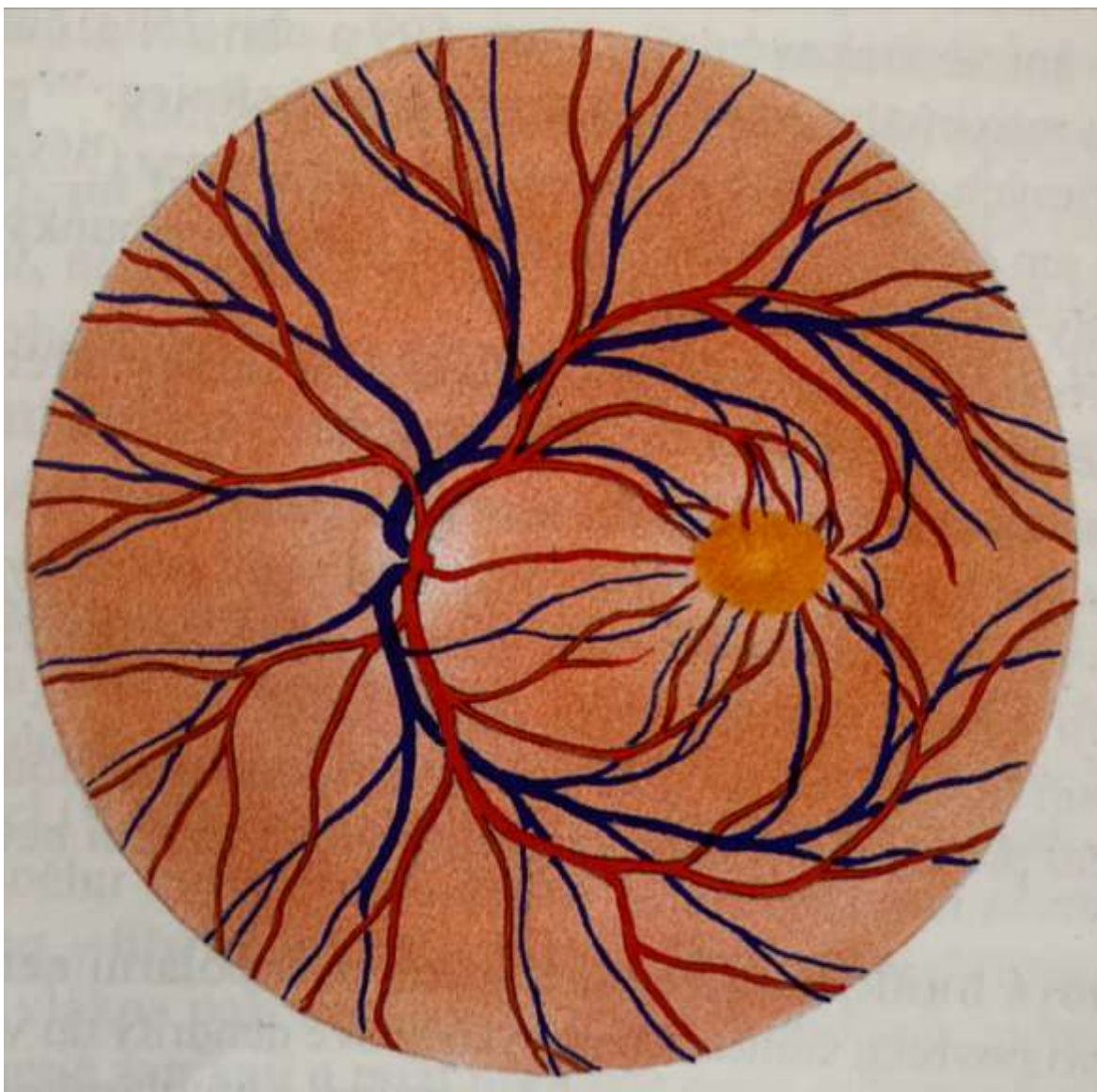
Zdroj: vlastná fotografia zhotovená na Očnej klinike Fakultnej nemocnice Hradec Králové

Obrázok 6 Fotografia sietnice oka u depresívneho pacienta



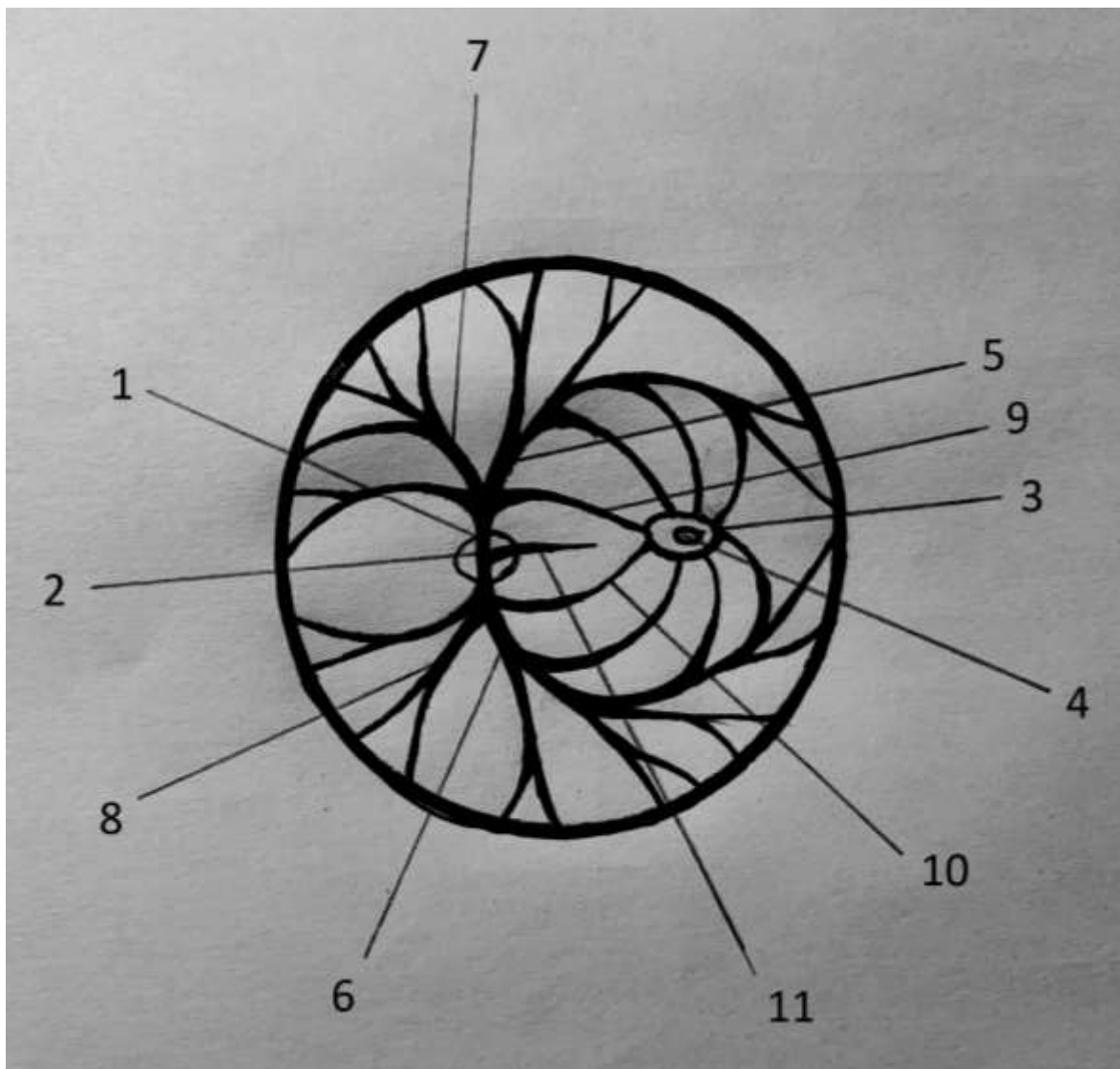
Zdroj: vlastná fotografia zhotovená na Očnej klinike Fakultnej nemocnice Hradec Králové

Obrázok 7 Útvary viditeľné na očnom pozadí



Zdroj: Čihák, 2016 (prevzaté)

Obrázok 8 Schéma vetvenia ciev na sietnici oka



- 1 – discus nervi optici – bez svetlocitlivých buniek; vstup zrakového nervu a ciev do oka
- 2 – excavatio disci – jemná prehĺbenina (exkavácia) v centre disku
- 3 – macula lutea – žltá škrvna s najväčšou hustotou čapíkov (najostrejšie videnie)
- 4 – fovea centralis – jemná prehĺbenina v strede macula lutea zodpovedná za ostré videnie
- 5 – arteriola/venula temporalis retinae superior – horná spánková sietnicová tepna/žila
- 6 – arteriola/venula temporalis retinae inferior – dolná spánková sietnicová tepna/žila
- 7 – arteriola/venula nasalis retinae superior – horná nosná sietnicová tepna/žila
- 8 – arteriola/venula nasalis retinae inferior – dolná nosná sietnicová tepna/žila
- 9 – arteriola/venula macularis superior – horná makulárna sietnicová tepna/žila
- 10 – arteriola/venula macularis inferior – dolná makulárna sietnicová tepna/žila
- 11 – arteriola/venula macularis media – stredná makulárna sietnicová tepna/žila

Zdroj: vlastný nákres; popis podľa: Čihák, 2016

4.1.3 Štatistické spracovanie dát

Jednotlivé dáta sme spracovali do tabuľky v programe Microsoft Excel z balíku Microsoft Office a následne ich štatisticky vyhodnotili. Pre štatistické spracovanie dát sme použili modul Analýza dát. Kvalitatívne premenné sme hodnotili pomocou dvojfaktorového ANOVA testu, kvantitatívne premenné sme analyzovali pomocou Korelačnej analýzy. Ďalej sme v práci využili F- a T-testy.

DVOJVÝBEROVÝ F-TEST PRE ROZPTYL

Prvým krokom analýzy je F-test. Prostredníctvom F-testu zistíme, či existuje štatisticky významný rozdiel v rozptyloch vzoriek. Na základe p-hodnoty potom vieme vybrať, či použijeme T-test s rovnosťou alebo nerovnosťou rozptylu. Interpretácia hodnoty p je zhrnutá v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Interpretácia výsledkov p-hodnoty u dvojjvýberového F-testu

Hodnota p	Interpretácia výsledkov
< 0,05	existuje štatisticky významný rozdiel v rozptyloch a vyberáme T-test s <u>nerovnosťou rozptylu</u>
> 0,05	neexistuje štatisticky významný rozdiel v rozptyloch a vyberáme naopak T-test s <u>rovnosťou rozptylu</u>

DVOJVÝBEROVÝ T-TEST S NE/ROVNOŠŤOU ROZPTYLU

Pomocou T-testu porovnáваме údaje dvoch rôznych vzoriek subjektov a potvrdzujeme alebo vyvrátíme nulovú hypotézu. Interpretácia hodnoty p je zhrnutá v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Interpretácia výsledkov p-hodnoty u T-testu a ANOVA testu

Hodnota p	Interpretácia výsledkov
< 0,05	existuje štatisticky významný rozdiel medzi skupinami a <u>zamietame nulovú hypotézu</u>
> 0,05	neexistuje štatisticky významný rozdiel medzi skupinami a <u>potvrdzujeme nulovú hypotézu</u>

V našej práci sme T-test použili viackrát. Zisťovali sme, či existuje štatisticky významný rozdiel:

1. medzi pravou a ľavou tepnou/žilou,
2. medzi zdravými príbuznými a zdravými nepríbuznými,
3. medzi zdravými a psychiatrickými pacientmi,
4. pre výpočet strednej (priemernej) hodnoty (M) faktorov z dotazníka.

DVOJFAKTOROVÝ ANOVA TEST

Pomocou dvojfaktorového ANOVA testu zisťujeme, či na šírku rozmerov ciev štatisticky významne vplývajú jednotlivé kvalitatívne faktory z dotazníka.

Výsledkom sú p-hodnoty, hladina významnosti je 0,05. Interpretácia p-hodnoty je rovnaká ako u T-testu a je popísaná vyššie, v tabuľke 10.

KORELAČNÁ ANALÝZA

Prostredníctvom korelačnej analýzy skúmame vplyv kvantitatívnej premennej (vek, hmotnosť, BMI a iné) na rozmer retinálnych ciev (tepny, žily). Výsledkom je korelačný koeficient „ r “, ktorý nadobúda hodnoty:

- **od + 1** → **priama korelácia** = čím viac rastie jedna premenná, tým viac rastie druhá,
- **do - 1** → **nepriama korelácia** = čím viac jedna premenná rastie, tým viac druhá klesá.

Interpretácia hodnôt korelačného koeficientu je znázornená v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Hodnoty korelačného koeficientu a jeho významnosť

Korelačný koeficient (r)	Významnosť korelácie
$r < 0,25$	Žiadna korelácia
$r = 0,25 - 0,50$	Slabá korelácia
$r = 0,50 - 0,75$	Stredne silná korelácia
$r > 0,75$	Silná korelácia

4.2 Výsledky

V úvode tejto kapitoly uvádzame skupiny subjektov, ktoré pre štatistické spracovanie a hodnotenie mohli byť zlúčené, nakoľko medzi nimi neexistovali žiadne významné rozdiely.

Ako prvé sme použili F-testy, na základe ktorých sme vybrali typ T-testu (s rovnosťou alebo nerovnosťou rozptylu) pre výpočet dát. Posudzovali sme rozdiel medzi rozmermi pravej a ľavej tepny, pravej a ľavej žily, zdravými príbuznými a zdravými nepříbuznými, zdravými a psychicky chorými. Zistili sme, že cievy ľavého a pravého oka sú totožné a namerané údaje sme tak vyhodnocovali spoločne v rámci jednej analýzy. Rovnako aj zdraví príbuzní a zdraví nepříbuzní nevykazovali žiadne významné rozdiely, preto sme ich posudzovali ako jednu skupinu. Rozdiely sa ukázali medzi zdravými jedincami a psychickými chorými pacientami. Údaje a závery sú vyhodnotené v tabuľke 12.

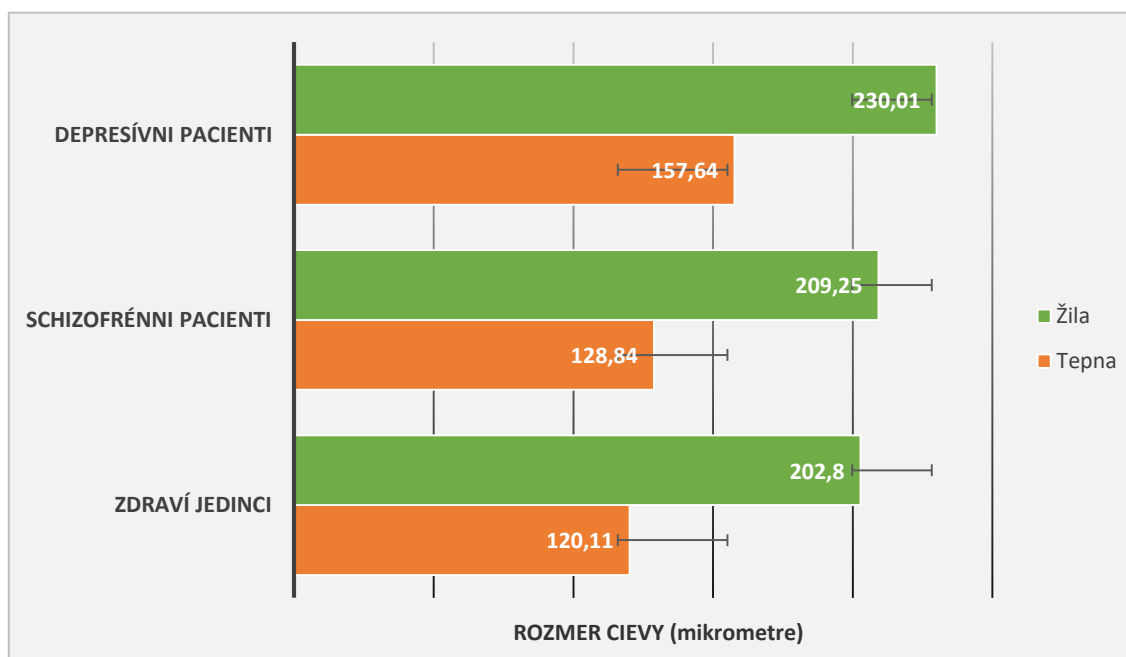
Tabuľka 12 Výsledky T-testu pre zlučovanie podobných premenných

	Typ T- testu	P-hodnota	Hladina významnosti	Záver
Pravá a ľavá tepna	s rovnosťou rozptylu	0,57	> 0,05	Môžeme zlúčiť
Pravá a ľavá žila	s rovnosťou rozptylu	0,95	> 0,05	Môžeme zlúčiť
Zdraví príbuzní a nepříbuzní - tepna	s rovnosťou rozptylu	0,09	> 0,05	Môžeme zlúčiť
Zdraví príbuzní a nepříbuzní - žila	s rovnosťou rozptylu	0,40	> 0,05	Môžeme zlúčiť
Zdraví a psychicky chorí - tepna	s nerovnosťou rozptylu	3,35E-05	< 0,05	Nemôžeme zlúčiť
Zdraví a psychicky chorí - žila	s nerovnosťou rozptylu	0,02	< 0,05	Nemôžeme zlúčiť

HYPOTÉZA 1: Priemer ciev na ST oka (zvlášť artérií, zvlášť žíl) sa od seba líši v troch súboroch osôb – DP vs SZF vs zdraví jedinci.

Pomocou dvojfaktorového ANOVA testu sme zistili, že existuje štatisticky významný vplyv diagnózy na rozmer ciev na ST oka (P -hodnota=0,005). Následne sme pomocou výpočtu stredných (priemerných) hodnôt (M) preukázali signifikantne väčšie retinálne arteriálne a venulárne rozmery u depresívnych pacientov (M tepna=157,64 μm ; M žila=230,01 μm) a schizofrénnych pacientov (M tepna=128,84 μm ; M žila=209,25 μm) oproti zdravým kontrolám (M tepna=120,11 μm ; M žila=202,8 μm). Prvú hypotézu sme týmito výsledkami potvrdili, čo ukazuje aj graf 3.

Graf 3 Vplyv diagnózy na šírku retinálnych ciev (tepny a žily)



HYPOTÉZA 2: *UDP zmeny ciev na ST oka (zvlášť artérií, zvlášť žíl) súvisia s vekom, pohlavím, zamestnanosťou, manželským statusom, dosiahnutým vzdelaním, farmakorezistenciou, fajčením, hladinou cholesterolu, dĺžkou trvania ochorenia, skóreom škály MADRS, hmotnosťou a BMI, CRP, IL-6, rezistenciou na farmakoterapiu, stresovými udalosťami v živote, výskytom iných ochorení (srdcové poruchy, diabetes mellitus, hypertenzia, cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, varixy dolných končatín).*

Pre dôkaz vplyvu kvalitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev sme využili dvojfaktorový ANOVA test. Pomocou neho sme zistili jednotlivé p-hodnoty, ktoré udávame v tabuľke 13. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že žiadny z týchto faktorov nemal štatisticky významný vplyv na rozmery ciev ST oka. Druhú hypotézu sme týmito výsledkami nepodporili.

Tabuľka 13 Vplyv kvalitatívnych premenných na šírku ciev u depresie

	P-hodnota	Hladina významnosti	Záver
Pohlavie	0,9005	> 0,05	Pohlavie neovplyvňuje šírku ciev.
Zamestnanie	0,7256	> 0,05	Zamestnanie neovplyvňuje šírku ciev.
Farmakorezistencia	0,4006	> 0,05	Rezistencia neovplyvňuje šírku ciev.
Fajčenie	0,1245	> 0,05	Fajčenie neovplyvňuje šírku ciev.
Hypertenzia	0,0829	> 0,05	Hypertenzia neovplyvňuje šírku ciev.
Iné ochorenia	0,1757	> 0,05	Ine ochorenia neovplyvňujú šírku ciev.
Stresové situácie	0,7368	> 0,05	Stres neovplyvňuje šírku ciev.
Podtyp depresie	0,9331	> 0,05	Podtyp DP neovplyvňuje šírku ciev.
Manželský status	0,8171	> 0,05	Status neovplyvňuje šírku ciev.
Ostatné premenné	Nedostatok údajov pre štatistické spracovanie		

Kvantitatívne premenné sme posudzovali prostredníctvom Korelačnej analýzy. Ani jeden z výsledkov nebol významný a nepriblížil sa číslam +1/-1. Najviac nás zaujímali hodnoty CRP, IL-6 a ApoE, no z analýzy vyplýva, že neexistuje žiadna alebo len veľmi slabá korelácia medzi premennými a šírkou ciev. Môžeme preto zhrnúť, že žiadny z faktorov nemá významnejší vplyv na šírku retinálnych ciev. Výsledky a závery sú zhrnuté v tabuľke 14.

Tabuľka 14 Vplyv kvantitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u depresie

	Ľavá tepna	Pravá tepna	Ľavá žila	Pravá žila	Záver
Vek	<u>-0,37</u>	-0,09	-0,10	<u>-0,30</u>	Existuje slabá korelácia
Vzdelanie	0,06	0,17	0,21	<u>0,35</u>	Existuje slabá korelácia
Vek vypuknutia	<u>-0,31</u>	-0,06	-0,09	-0,18	Existuje slabá korelácia
Dĺžka ochorenia	0,02	0,02	0,04	0,07	Neexistuje korelácia
Hmotnosť	-0,06	-0,02	0,10	-0,06	Neexistuje korelácia
BMI	-0,02	0,09	0,10	0,04	Neexistuje korelácia
MADRS	<u>-0,43</u>	<u>-0,27</u>	<u>-0,33</u>	<u>-0,21</u>	Existuje slabá korelácia
Výška cholesterolu	0,08	0,14	0,06	-0,02	Neexistuje korelácia
CRP	-0,15	-0,01	-0,06	-0,09	Neexistuje korelácia
IL-6	-0,04	0,13	-0,03	<u>-0,25</u>	Existuje slabá korelácia
ApoE	0,13	0,05	0,09	<u>0,25</u>	Existuje slabá korelácia

HYPOTÉZA 3: U SZF zmeny ciev na ST oka (zvlášť artérie, zvlášť žily) súvisia s rovnakými faktormi, ako vyššie u DP.

Zisťovanie vplyvu jednotlivých faktorov na rozmer retinálnych ciev prebiehal rovnako ako u DP. Na výpočet p-hodnoty sme použili dvojfaktorový ANOVA test a následne vyhodnotili vplyv kvalitatívnych premenných na cievy s ohľadom na hladinu významnosti (0,05). Všetky premenné mali p-hodnotu vyššiu ako 0,05. Môžeme preto konštatovať, že žiadny z hodnotených faktorov na rozmer retinálnych ciev nemal štatisticky významný vplyv. Tretiu hypotézu sme našimi výsledkami nepodporili. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 15.

Tabuľka 15 Vplyv kvalitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u schizofrénie

	P-hodnota	Hladina významnosti	Záver
Pohlavie	0,1320	> 0,05	Pohlavie neovplyvňuje šírku ciev.
Zamestnanie	0,1984	> 0,05	Zamestnanie neovplyvňuje šírku ciev.
Fajčenie	0,9940	> 0,05	Fajčenie neovplyvňuje šírku ciev.
Podtyp SZF	0,3683	> 0,05	Podtyp SZD neovplyvňuje šírku ciev.
Manželský status	0,9492	> 0,05	Status neovplyvňuje šírku ciev.
Ostatné premenné	Nedostatok údajov pre štatistické spracovanie		

Kvantitatívne premenné z dotazníka sme hodnotili, rovnako ako u DP, pomocou Korelačnej analýzy. Ani u SZF pacientov sa žiadny z výsledkov nepriblížil +1/-1. Na základe toho môžeme povedať, že ani jeden z uvedených faktorov šírku ciev neovplyvňuje. Výsledky a závery sú zhrnuté z tabuľky 16.

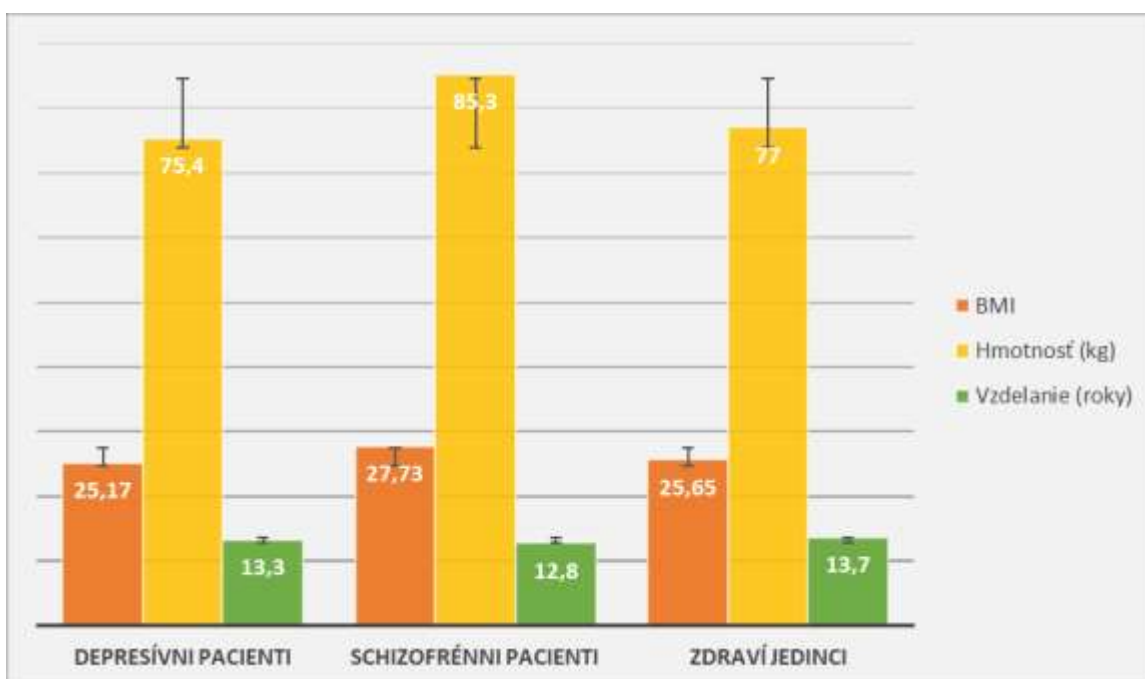
Tabuľka 16 Vplyv kvantitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u schizofrénie

	Ľavá tepna	Pravá tepna	Ľavá žila	Pravá žila	Záver
Vek	0,06	-0,07	-0,06	0,07	Neexistuje korelácia
Vzdelanie	-0,03	-0,03	-0,14	0,01	Neexistuje korelácia
Vek vypuknutia	0,16	-0,12	0,04	-0,13	Neexistuje korelácia
Dĺžka ochorenia	-0,07	0,01	-0,09	0,18	Neexistuje korelácia
Hmotnosť	-0,05	-0,03	0,14	0,24	Neexistuje korelácia
BMI	0,03	0,01	0,09	0,15	Neexistuje korelácia
Systolický tlak	-0,18	-0,07	0,17	0,03	Neexistuje korelácia
Diastolický tlak	-0,23	-0,27	-0,09	-0,05	Neexistuje korelácia

V rámci ďalšieho analytického spracovania sme sa zamerali na porovnanie jednotlivých skupín subjektov medzi sebou. Zaujímali nás stredné (priemerné) hodnoty (M) získané z výsledkov T-testov. Hodnotili sme rozdiely v BMI, hmotnosti a vzdelanosti medzi pacientmi trpiacimi SZF a DP voči zdravým jedincom. Podľa Lorena a kol. (2021) totiž existuje vzťah medzi obezitou a výskytom DP. Rovnaký záver potvrdzujú aj ďalšie štúdie (Paulitsch a kol., 2021; Yan a kol., 2022). Lingli li a kol. (2022) a Friberg a kol. (2019) zase potvrdzujú vplyv nízkej vzdelanosti na vznik psychických ochorení.

V našej práci sme však nezistili žiadne významné rozdiely v tejto oblasti. BMI a hmotnosť bola mierne zvýšená u pacientov trpiacich SZF (M BMI=27,73; M hmotnosť=85,3 kg) v porovnaní s depresívnymi pacientmi (M BMI=25,17; M hmotnosť=75,4 kg) a zdravými jedincami (M BMI=25,65; M hmotnosť=77,0 kg). Rozdiely v dĺžke vzdelania neboli významné (M SZF=12,8 r; M DP=13,3 r; M zdraví=13,7 r). Na základe tohto spracovania môžeme konštatovať, že všetky subjekty sú v tomto smere rovnaké a tieto faktory nemajú žiadny vplyv na ochorenie ani šírku retinálnych ciev. Výsledky sú zhrnuté v grafe 4.

Graf 4 Porovnanie stredných hodnôt dĺžky vzdelania, BMI a hmotnosti u subjektov hodnotenia



BMI – Body Mass Index – Index telesnej hmotnosti

5. DISKUSIA

Hlavným cieľom našej práce bolo posúdiť, či existuje súvislosť medzi mikrovaskulárnymi zmenami na sietnici (ST) oka a psychickými ochoreniami, konkrétne schizofróniou (SZF) a depresívnou poruchou (DP). Nižšie uvádzame interpretáciu našich zistení a pokúšame sa vysvetliť, prečo výsledky podporili našu hlavnú hypotézu a ktoré hypotézy sme, naopak, vyvrátili.

Prvá hypotéza sa týkala rozdielov v rozmeroch ciev na ST oka medzi jednotlivými skupinami hodnotených subjektov – SZF, DP a zdraví. Predpokladali sme, že psychicky chorí pacienti budú mať odlišne široké tepny a žily na ST oka oproti zdravým kontrolám. Výsledky našu hypotézu naozaj potvrdili, nakoľko diagnóza psychického ochorenia mala štatisticky významný vplyv na rozmery retinálnych ciev v porovnaní so zdravými jedincami (p -hodnota=0,005). Signifikantný bol aj rozdiel v mikrovaskulárnych rozmeroch medzi SZF a DP pacientami (p -hodnota=0,04), ktorý bol neočakávaným zistením. Niekoľko štúdií naznačuje určité spoločné rizikové faktory, klinické znaky a prekrývanie patologických procesov medzi SZF, DP a bipolárnou poruchou (Craddock a kol., 2010; Green a kol., 2010; Chen a kol., 2020; Cattarinussi a kol., 2022). Vzhľadom na to sme očakávali podobnosti v retinálnych rozmeroch u psychiatrických pacientov so SZF a DP, no výsledky ukázali významný rozdiel aj medzi týmito dvoma ochoreniami. Najširšie tepny a žily sme preukázali u pacientov trpiacich DP (M tepna=157,64 μ m, M žila=230,01 μ m). SZF pacienti mali cievy oproti DP o niečo užšie (M tepna=128,84 μ m, M žila=209,25 μ m), no hodnoty boli stále výrazne vyššie ako u zdravých jedincov (M tepna=120,11 μ m, M žila=202,8 μ m). Podobné výsledky udáva aj Appaji a kol. (2019), ktorí skúmali retinálne abnormality medzi pacientmi so SZF, bipolárnou poruchou a zdravými kontrolami. Štatistická analýza potvrdila, že pacienti s bipolárnou poruchou majú významne širšie retinálne žily (M=227,6 μ m) oproti SZF (M=213,4 μ m) aj zdravým jedincom (M=196,5 μ m). Čo však našim výsledkom odporuje je rozmer artérií. Autori totiž naznačujú, že psychicky chorí pacienti majú artérie užšie (M bipolárna depresia=95,8 μ m; M SZF=102,5 μ m) voči zdravým kontrolám (M=110,7 μ m), zatiaľ čo naše výsledky ukazujú rozšírené aj retinálne tepny. Domnievame sa, že to môže byť spôsobené menšou veľkosťou vzorky v našom výskume.

Hlavnú rolu v rozdieloch medzi rozmermi retinálnych ciev u jednotlivých diagnóz pripisujeme veľkosti vplyvu zápalu na psychické ochorenia. Účinok zápalu na šírku ciev udáva množstvo štúdií. Wong a kol. (2006) spájajú väčší retinálny arteriolárny kaliber so zápalom, cukrovkou, fajčením, BMI a zvýšeným LDL-cholesterolom. Asociáciu zápalových markerov so šírkou žíl na ST potvrdzuje aj Klein a kol. (2006), ktorých výsledky ukazali, že širšie priemery sietnicových žíl súvisia so zvýšenými hladinami CRP, IL-6 a amyloidu A. Avšak arteriolárne priemery u pacientov v ich výskume boli zúžené a s CRP ani IL-6 nekorelovali. Vo svojich výskumoch Jurišić a kol. (2020) a Jong a kol. (2008) naznačili, že rozšírenia žíl na ST oka môžu byť spojené aj s nižším prísunom kyslíka do mozgu. Túto teóriu potvrdili aj Bloch a kol. (2012), ktorí v randomizovanej štúdii zistili vplyv zvýšených dodávok kyslíka do mozgu na zlepšenie symptómov SZF.

Aj na základe týchto výskumov vieme interpretovať naše výsledky. Predpokladáme, že hlavným dôvodom našich zistení je fakt, že u DP má zápal významnejšiu rolu ako u SZF a vplýva tak na rozmer retinálnych ciev väčšou mierou. A práve preto mali DP pacienti tieto cievy najširšie v porovnaní s ostatnými subjektami. Budut a kol. (2021) porovnávali závažnosť zápalu medzi jednotlivými psychickými poruchami. Štúdie sa zúčastnilo 417 jedincov (97 SZF, 107 bipolárna porucha – depresia a mánia, 93 veľká depresia, 37 obsedantne-kompulzívna porucha a 95 zdravých kontrol) a analyzovali sa rozdiely v týchto skupinách. Ukázalo sa, že hladina zápalových markerov bola najvyššia u pacientov trpiacich bipolárnou depresiou, najmä v manickej fáze. SZF pacienti a pacienti s veľkou DP sa medzi sebou príliš nelíšili, skupina zdravých jedincov a pacienti s obsedantne-kompulzívnu poruchou zápalové hladiny zvýšené nemali. Ayhan a kol. (2017) potvrdili zvýšený zápalový proces u bipolárnej depresie, avšak medzi manickými a depresívnymi epizódami, narozdiel od vyššie spomínanej štúdie, žiadne rozdiely nezistili.

Výraznejší vzťah zápalu k DP potvrdili aj štúdie týkajúce sa protizápalových vlastností liečiva minocyklinu na priebeh psychických ochorení. Deakin a kol. (2018) skúmali vplyv minocyklinu na zlepšenie symptómov u SZF, avšak nepotvrdili žiadne významné účinky liečby. Narozdiel od toho, zistenia viacerých relevantných štúdií naznačili vplyv minocyklinu práve na DP. U pacientov užívajúcich toto liečivo totiž dochádzalo k výraznému zníženiu hladiny IL-6 a zároveň aj k poklesu závažnosti depresívnych symptómov (Pae a kol. 2008; Soczynska a kol., 2012; Husain a kol., 2017; Savitz a kol.,

2018). Noto a kol. (2015) potvrdili, že SZF pacienti trpiaci zároveň DP mali vyššie hladiny IL-6 v porovnaní s pacientami bez depresívnej komorbidity. DP sa tak ukazuje ako kľúčová zložka zodpovedná za nerovnováhu cytokínov v krvi, čo podporuje naše predpoklady. Podobný výskum vykonali aj E Lee a kol. (2017), ktorí porovnávali hladiny cytokínov medzi skupinami 95 pacientov trpiacich SZF a 95 zdravých jedincov. Ukázalo sa, že TNF- α a IL-6 významne korelovali s prítomnosťou depresívnych symptómov u pacientov so SZF.

Meier a kol. (2013) svojich výsledkoch však tvrdia opak. Z ich zistení vyplýva, že jedinci so SZF majú širšie retinálne venuly ako skupina trpiaca DP, čo je protichodné k našim výsledkom. Avšak množstvo vyššie spomínaných štúdií prináša kvalitné dôkazy o výraznejšom vplyve zápalu na DP oproti SZF, čo je s najväčšou pravdepodobnosťou vysvetlenie našich zistení.

V druhej hypotéze sme sa zamerali na faktory, ktoré by mohli ovplyvňovať DP a súvisieť tak s rozdielmi na retinálnej mikrovaskulatúre. Zo všetkých skúmaných premenných nás zaujímala najmä farmakorezistencia, hladina cholesterolu, CRP, IL-6 a stresové životné udalosti, nakoľko sme predpokladali, že by mohli interferovať so šírkou ciev. Naše výsledky týkajúce sa asociácie zmien na ST oka s klinickými a demografickými premennými boli však nepresvedčivé. Slabá korelácia sa ukázala medzi šírkou ciev a MADRS, veľmi slabá korelácia existovala medzi rozmermi pravej žily a hodnotou IL-6, ApoE, vekom a vzdelaním. Iné faktory na DP nijako neovplyvňovali.

Našu hypotézu sme zakladali na výskumoch potvrdzujúcich koreláciu abnormalít na ST oka s výskytom DP príznakov, o ktorých diskutujeme nižšie. Záujem o túto tému v posledných rokoch rastie, avšak výsledky uvádzaných štúdií sú pomerne nejednoznačné a mierne protichodné. No aj napriek tomu existuje prevaha v zisteniach, ktoré potvrdzujú, že mikrovaskulárne zmeny na ST oka sú spojené s vyšším rizikom a závažnosťou symptómov DP.

Niektoré výskumy poukazujú na nepriamu asociáciu medzi mikrovaskulárnym poškodením a DP symptómami. Ako ukazuje Agtmaal a kol. (2017) v metaanalýze štúdií na 43 600 účastníkoch, s DP boli spojené najmä vyššie hladiny plazmatických endotelových biomarkerov, cerebrálne mikrokrvácania a mozgové mikroinfarkty. Rozdiel v priemeroch retinálnych ciev u DP sa však, na rozdiel od našich zistení, nepotvrdil.

Rovnako aj v metaanalýze 36 štúdií Rensma s kol. (2018) zistili, že cerebrálne ochorenia malých ciev (mikrokrvácania, cerebrálna atrofia) boli silne spojené s DP, demenciou a mozgovou príhodou.

Štúdie hodnotiace priamu súvislosť medzi rozmermi retinálnych ciev a DP majú nekonzistentné zistenia. V Rotterdamskej štúdii na 3 605 účastníkoch Ikram a kol. (2010) hodnotili súvislosť medzi rozmermi ciev na ST a výskytom neskorej DP. Po 9 rokoch sledovania sa u 555 účastníkov vyvinula DP, avšak výsledky nepreukázali žiadnu spojitosť s arteriolárnymi a venulárnymi kalibrami. V našom výskume sme potvrdili výskyt cievnych zmien na ST oka u pacientov, ktorí DP už trpia. Nepozorovali sme však zdravých jedincov, u ktorých sa DP v priebehu pozorovania vyskytla a rovnako sme neskúmali ani zmeny zápalových markerov v priebehu hodnotenia. Naše zistenia spoločne s výsledkami Rotterdamskej štúdie môžu viesť k otázke, či mikrovaskulárne zmeny na ST vedú k vyššiemu riziku DP symptómov, alebo je to naopak a DP indukuje tvorbu zápalu a s ním spojené retinálne odchylky.

Geraets a kol. (2020) výsledky nášho výskumu potvrdzujú. V Maastrichtskej štúdií zistili, že endotelová a mikrovaskulárna dysfunkcia (meraná pomocou reakcie na dilatáciu ST ciev blikaním svetla) boli spojené s výskytom DP symptómov. Rovnaké zistenia udáva aj prierezová štúdia, v ktorej Nguyen a kol. (2010) porovnávali retinálne kalibre ciev diabetických pacientov trpiacich zároveň DP s diabetikmi bez DP a zdravými kontrolami. Výsledky ukázali, že diabetickí pacienti s DP mali širšie arterioly ST oproti pacientom nevykazujúcim prítomnosť DP. K podobnému záveru došiel aj Gennip a kol., (2022). V Multietnickej štúdii aterosklerózy na 4366 účastníkoch potvrdili asociáciu medzi venulárnymi kalibrami (ale nie arteriálnymi) a vyšším výskytom DP symptómov. V našej práci sme však u DP pacientov zistili zmeny v šírke venúl a rovnako aj artérií oproti zdravým kontrolám či SZF pacientom.

Ďalším vysvetlením súvislosti medzi cerebrovaskulárnym poškodením a DP môže byť apatia, ktorá je s ňou úzko spojená (Marin, 1991). Aj štúdia od Hollocks a kol. (2015) skúmala, či je pri ochoreniach mikrociev v mozgu možné odlíšiť apatiu a DP. Ukázalo sa, že štrukturálne zmeny mozgu pri ochoreniach malých ciev sú spojené s apatiou, ale nie priamo so symptómami DP. Tieto zistenia odporujú našim výsledkom, no môže to byť spôsobené tým, že zmeny na ST oka sa vyskytujú len u pacientov s určitým podtypom DP.

Sadykov a kol. (2016) túto hypotézu potvrdili: „*Je pravdepodobné, že mikrovaskulárne abnormality na ST oka sú relevantné len pri určitých podtypoch DP, ako je DP spôsobená celkovým zdravotným stavom, DP v neskoršom veku alebo farmakorezistentná DP*“. Ďalej udávajú, že tieto abnormality môžu byť spojené aj s genetikou, epigenetikou, zápalom či endoteliálnou dysfunkciou. Arteriálne rozšírenie tiež môže súvisieť so zvýšeným prietokom krvi v mozgu, čo prispieva k cerebrovaskulárnemu poškodeniu (Gardiner a kol., 2007; Stehouwer, 2018).

Sun a kol. (2007) v kohortovej štúdií na 2 420 jedinách skúmali súvislosť medzi prejavmi DP a abnormalitami na ST oka (retinopatia, zúženie arteriol, dilatácia ST) prostredníctvom digitálnych fotografií. Vplyv mikrovaskulárnych retinálnych abnormalít na DP však nepotvrdili. Aj tieto výsledky odporujú našim zisteniam. Je otázkou, či to je spôsobené metodikou autorov a nízkou kvalitou rozlíšenia na fotografiách, nakoľko ide o staršiu štúdiu a dnes sú možnosti monitorovania ST oka na vyššej úrovni.

Zaujímavé sú zistenia, že s mikrovaskulárnou dysfunkciou môžu byť spojené aj ďalšie faktory, ako je nezdravý životný štýl, krvný tlak, obvod pásu a fibrotická prestavba ciev (Vaccarino a kol., 2020). Li a kol. (2020) okrem týchto faktorov udávajú aj asociáciu s vekom, pohlavím, zápalom a ochoreniami ako diabetes mellitus či DP. V našom výskume sme preto preverovali spojitosť mikrovaskulárnych zmien s rôznymi demografickými a klinickými faktormi. Naše zistenia sú však veľmi nepresvedčivé. Slabá korelácia sa ukázala medzi rozmermi ciev a vekom, vzdelaním, MADRS a hodnotami IL-6. Ďalšie skúmané faktory v našich výsledkoch nemali na rozmery ciev žiaden vplyv. Môže to byť zapríčinené malou skúmanou vzorkou, nakoľko diabetom mellitom, kardiovaskulárnymi a inými ochoreniami trpelo minimum našich subjektov. To, pravdepodobne, naše výsledky výrazne skresľuje. Vplyv životného štýlu sme nepreskúmali, čo môže byť jedno z odporúčaní pre ďalší výskum v tejto oblasti. Podobné výsledky ukázali aj Gennip a kol. (2022), ktorí nezistili žiaden vplyv socioekonomického stavu, úzkosti, zápalových markerov ani fibrotickej prestavby tepien na priebeh DP. Rovnaké výsledky dosiahli aj pri opakovaní analýzy po vylúčení osôb trpiacich kardiovaskulárnym ochorením a následne aj demenciou.

Okrem DP nás zaujala aj problematika retinálnych zmien u SZF. Existuje niekoľko ochorení, pri ktorých sú popísané zmeny na ST a mozgu. Príkladom je autizmus,

Parkinsonova choroba, demencia, Alzheimerova choroba, skleróza multiplex, ateroskleróza, starnutie či kognitívne poruchy. Veľmi zaujímavé je, že rozsah retinálnej patológie vo výskumoch často koreloval so závažnosťou týchto ochorení (Ascaso a kol., 2014; Statue a kol., 2014; Yu a kol., 2014; Zimmermann a kol., 2014; Liu a kol., 2015; Ong a kol., 2015; Ferrari a kol., 2017; Costello a kol., 2018; Deal a kol., 2018). Vďaka tomu by sa dala zjednodušiť ich diagnostika, bolo by možné predpovedať nasledujúcu progresiu stavu a objaviť nové metódy liečby. Mnoho štúdií prináša dôkazy o štruktúrálnej patológii na ST oka aj u SZF pacientov. Miesta týchto abnormalít sú však často pomerne nekonzistentné. Niektoré z nich súvisia so samotnou chorobou, iné môžu byť spôsobené užívaním liekov či pridruženými ochoreniami, ako sme bližšie opisovali v kapitole 3.2.1 (Silverstein a Rosen, 2015). Zvlášťne tiež je, že zrak je jednou z najviac študovaných oblastí neurovedy, no pri SZF sa pozoruje omnoho menej, ako napr. pamäť, výkonné funkcie či pozornosť pacientov (Silverstein a Keane, 2011).

Aj preto sme sa rozhodli túto problematiku bližšie preskúmať. Vplyv klinických a demografických faktorov na rozmer retinálnych ciev u pacientov trpiacich SZF sme rozobrali hypotézou 3. V súčasnosti existuje čoraz viac dôkazov, že zmeny na ST oka sú u SZF bežné a môžu slúžiť ako biomarkery progresie ochorenia. V nedávnej štúdií Silverstein a kol. (2020) podporili hypotézu, že štruktúralne a funkčné abnormality ST sú dôležité pre pochopenie patofyziológie, neurovývoja a neurodegenerácie SZF. Zaujímavé výsledky poskytli aj Shalev a kol. (2013), ktorí skúmali súvislosť medzi kalibrom ciev ST a kognitívnym poklesom. Ukázalo sa, že širšie venuly boli spojené s horším neuropsychologickým fungovaním u osôb stredného veku a môžu tak byť indikátorom psychických ochorení či demencií. Tento a mnoho ďalších výskumov však poukazuje iba na rozšírené kalibry venúl, ale nie artérií (Silverstein a Rosen, 2015; Adams a Nasrallah, 2018). Štúdia vykonaná v Tasmánii porovnávala priemery ST ciev u 531 dvojčiat a ukázala, že jedinci so psychotickými príznakmi mali širšie žily na ST (priemer=0,29) oproti zdravým kontrolám ($p=0,03$). Psychicky zdravé dvojčatá ukazovali akúsi strednú hodnotu ($p=0,13$), čo naznačuje významnú familiárnu zraniteľnosť voči psychickým ochoreniam. Rozdiely v arteriolárnom priemere sa medzi jednotlivými skupinami ani v tejto štúdii nezistili (Meier a kol., 2015). Rovnako aj Meier a kol. (2013) potvrdili zmeny iba v rozmeroch

venúl. Zaujímavé je aj ich zistenie, že širšie venuly pozitívne korelovali so závažnosťou sypťómov psychózy.

Čo sa týka nášho výskumu, narozdiel od vyššie spomínaných výskumov sme zistili, že pacienti so SZF mali voči zdravým kontrolám širšie nielen vény, ale aj artérie. Naším zisteniam odporuje aj štúdia Appaji a kol. (2019), ktorí skúmali pacientov so SZF a bipolárnou poruchou voči zdravým kontrolám. Ich výsledky ukázali, že psychiatrickí pacienti mali širšie venuly, ale arterioly boli v porovnaní so zdravými jedincami dokonca užšie.

Napriek našim dôkazom o rozšírených retinálnych cievach u SZF pacientov sme hypotézu 3 nepotvrdili. Neukázala sa totiž žiadna korelácia medzi hodnotenými faktormi a mikrovaskulárnymi zmenami. Je to pravdepodobne spôsobené nedostatkom informácií o hodnotených subjektoch, nakoľko zápalové markery ani stres sme u SZF pacientov nezisťovali. Taktiež subjektov trpiacich inými ochoreniami v našom výskume bolo málo, čo mohlo výsledky skresliť. Avšak myslíme si, že všetky tieto vplyvy by mohli ukázať zaujímavé dáta v budúcom skúmaní.

5.1 Limity výskumu

Hlavnou limitáciou nášho výskumu bola veľkosť skúmanej vzorky. Merania sa zúčastnilo 255 jedincov, pričom jednotlivé skupiny boli pomerne nerovnomerne zastúpené. Psychiatrických pacientov bolo 103 (53 trpiacich DP a 50 so SZF). Vzorku zdravých kontrol tvorilo 152 jedincov (53 príbuzných a 99 nepríbuzných voči psychiatrickým pacientom). Z nich minimálne množstvo subjektov trpelo inými ochoreniami, ako je diabetes mellitus, hypertenzia, kardiovaskulárne poruchy a iné. V dôsledku toho nám mohli vyjsť skreslené výsledky vplyvu ochorení na rozmery retinálnych ciev, nakoľko vyššie spomínané štúdie túto asociáciu potvrdili.

Zápal v našom výskume hral dôležitú rolu, avšak zápalové markery a stresové udalosti sme skúmali len v skupine pacientov s DP, nie v skupine SZF. Okrem toho sme študovali iba hladiny CRP a IL-6 v krvi. Prostredníctvom nich však nie je možné indikovať mikrozápaly v retinálnych cievach, nakoľko na to nie sú dostatočne citlivé. Intenzita mikrovaskulárneho zápalu je tak nízka, že pravdepodobne nedokáže ovplyvniť zápalové

markery celého tela. Výskyt mikrozápalov môže okrem iného ovplyvňovať aj životný štýl účastníkov, o ňom sme však tiež nezískavali žiadne informácie.

Ďalším obmedzením nášho výskumu bol fakt, že sme hodnotili kalibre retinálnych ciev len v jednom časovom bode. Ostáva preto otázkou, v akom časovom horizonte k rozšíreniu ciev u psychiatrických porúch dochádza, či sa dajú zistiť ešte pred vypuknutím poruchy alebo súvisia s progresiou ochorenia. Meier a kol. (2013) však naznačili, že odchýlky v rozmeroch ST ciev môžu začať už v detstve. Rovnako ani zápalové markery u DP sme nehodnotili opakovane, čo by mohlo priniesť zaujímavé zistenia.

5.2 Odporúčania pre ďalší výskum

V budúcom výskume by bolo žiadúce zväčšiť skúmanú vzorku s rovnomernejším zastúpením jednotlivých skupín. Okrem toho by bolo vhodné komplexnejšie vyšetrenie zápalových markerov, zamerať sa aj na pacientov s diagnózou SZF a zohľadniť informácie o životnom štýle jedincov.

Zaujímavé by mohlo byť aj hodnotenie rozmerov retinálnych ciev a zápalových markerov opakovane v dlhodobejšom časovom horizonte a zameranie sa aj na detských príbuzných pacientov (napr. deti), u ktorých je zvýšené riziko vypuknutia SZF v dospelosti.

6. ZÁVER

V našej práci sme sa zaoberali súvislosťou medzi mikrovaskulárnymi zmenami na sietnici oka a psychickými ochoreniami, konkrétne schizofréniou a depresívnou poruchou. Hlavným cieľom výskumu bolo zistiť, či existujú výrazné odchýlky na retinálnych cievach u duševne chorých pacientov voči zdravým kontrolám. Ďalšou úlohou bolo posúdiť, či na tieto zmeny vplyvajú aj iné faktory, ako je vek, zamestnanosť, partnerský status, farmakorezistencia, zápal a ďalšie. Okrem toho, podľa našich informácií zatiaľ neexistujú žiadne porovnania retinálnych abnormalít medzi týmito dvoma ochoreniami.

Naša práca priniesla tieto výsledky. Pacienti v našom výskume trpiaci psychickými ochoreniami mali výrazne širšie artérie aj venuly na sietnici oka oproti zdravým kontrolám. Neočakávaným zistením bol však fakt, že rozdielne rozmery retinálnych ciev sa objavili aj medzi jednotlivými ochoreniami. Najširšie artérie aj venuly mali pacienti trpiaci depresívnou poruchou. Schizofrénni jedinci mali cievy (artérie aj venuly) oproti depresívnym o niečo užšie, no stále existoval významný rozdiel oproti zdravým kontrolám. Tieto zistenia tak poukázali na špecifické retinálne abnormality v skupinách psychických porúch.

Skúmaním vplyvu demografických a klinických faktorov na mikrovaskulárne zmeny sme však nepotvrdili žiadnu z hypotéz. Mierny vplyv sa objavil v skupine depresívnych pacientov, kde existovala slabá korelácia medzi rozmermi ciev a vekom, vzdelaním, MADRS, interleukínom-6 a ApoE. Ide však o zanedbateľné a nepresvedčivé výsledky. U schizofrénnych pacientov sa neobjavil žiadny vplyv faktorov na retinálne cievy.

Sietnica oka sa vyvíja z rovnakého tkaniva ako mozog a je s ním úzko spojená. Retinálne zmeny tak môžu odzrkadľovať poruchy mozgu. Sietnica je zároveň veľmi jednoducho prístupná a dá sa ľahko, rýchlo a neinvazívne vyšetriť. Naše zistenia tak môžu v budúcnosti prispieť k zdokonaleniu diagnostických metód prostredníctvom hodnotenia rozmerov retinálnych ciev. Výsledky tiež môžu pomôcť lepšiemu pochopeniu patológie depresívnej poruchy a schizofrénie a viesť k objaveniu nových terapeutických cieľov pri liečbe týchto ochorení.

7. POUŽITÉ SKRATKY

SKRATKA	ANGLICKÝ VÝZNAM	SLOVENSKÝ VÝZNAM
AD	Antidepressant Drug	Antidepresívum
ApoE	Apolipoprotein E	Apolipoprotein E
BMI	Body Mass Index	Index telesnej hmotnosti
CNS	Central Nervous System	Centrálny nervový systém
CRP	C-reactive protein	C-reaktívny proteín
CT	Computed Tomography	Výpočetná tomografia
CYT	Cytokines	Cytokíny
DP	Depressive Disorder	Depresívna porucha
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual od Mental Disorders	Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch
EEG	Electroencephalography	Elektroencefalografia
EKG	Electrocardiography	Elektrokardiografia
GABA	Gama-aminobutyric Acid	Gama-aminomaslová kyselina
GIT	Gastrointestinal Tract	Gastrointestinálny trakt
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale	Hamiltonova posudzovacia stupnica depresie
HCA	Heterocyclic Antidepressants	Heterocyklické antidepresíva
HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal axis	Os hypofýza-hypotalamus-nadobličky
IL-6	Interleukin-6	Interleukín-6

iMAO	Monoamine Oxidase Inhibitors	Inhibítory monoaminoxidázy
INF-y	Interferone-y	Interferón-y
IS	Immune System	Imunitný systém
LSD	Lysergic Acid Diethylamide	Dietylamid kyseliny lysergovej
MARDS	Montgomery – Asberg Depression Rating Scale	Montgomeryho a Asbergovej hodnotiaca škála depresie
MKN-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems	Medzinárodná klasifikácia chorôb a súvisiacich zdravotných problémov
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Magnetická rezonancia
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant	Noradrenergné a špecifické serotonergné antidepresíva
NK	Natural Killers Cells	Prirodzení zabíjači – bunky lymfoidnej línie
SARI	Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors	Serotonínoví antagonisti a inhibítory spätného vychytávania serotonínu
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors	Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu
SPECT	Single photon emission computed tomography	Jednofotónová emisná výpočetná tomografia
SSRI	Serotonin Reuptake Inhibitors	Inhibítory spätného vychytávania serotonínu
ST	Retina	Sietnica
SZF	Schizophrenia	Schizofrénia

TCA	Tricyclic Antidepressants	Tricyklické antidepresíva
TC	Cytotoxic T-Cells	Cytotoxické T-lymfocyty
TH	Helper T-Cells	Pomocné T-lymfocyty
TNF	Tumour Necrosis Factor	Tumor nekrotizujúci faktor
WHO	World Health Organisation	Svetová zdravotnícka organizácia

8. ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1 Rozdelenie typov porúch nálady	14
Tabuľka 2 Ochorenia s vysokým rizikom vzniku depresie.....	15
Tabuľka 3 Rozdelenie skupín antidepresív.....	19
Tabuľka 4 Rozdelenie príznakov schizofrénie	23
Tabuľka 5 Celoživotné riziko vzniku schizofrénie v závislosti na type populácie.....	25
Tabuľka 6 Antipsychotiká 2. generácie - rozdelenie	29
Tabuľka 7 Faktory zvyšujúce riziko suicídia u schizofrénie	31
Tabuľka 8 Vedľajšie účinky imunoterapie cytokínmi	36
Tabuľka 9 Interpretácia výsledkov p-hodnoty u dvojvýberového F-testu.....	59
Tabuľka 10 Interpretácia výsledkov p-hodnoty u T-testu a ANOVA testu.....	60
Tabuľka 11 Hodnoty korelačného koeficientu a jeho významnosť	61
Tabuľka 12 Výsledky T-testu pre zlučovanie podobných premenných	62
Tabuľka 13 Vplyv kvalitatívnych premenných na šírku ciev u depresie	65
Tabuľka 14 Vplyv kvantitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u depresie.....	66
Tabuľka 15 Vplyv kvalitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u schizofrénie.....	67
Tabuľka 16 Vplyv kvantitatívnych premenných na šírku retinálnych ciev u schizofrénie ..	68

9. ZOZNAM GRAFOV

Graf 1 Rozdelenie subjektov hodnotenia podľa diagnózy	51
Graf 2 Rozdelenie subjektov hodnotenia podľa diagnózy a pohlavia.....	51
Graf 3 Vplyv diagnózy na šírku retinálnych ciev (tepny a žily)	63
Graf 4 Porovnanie stredných hodnôt dĺžky vzdelania, BMI a hmotnosti u subjektov hodnotenia	69

10. ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1 Diferenciácia leukocytov z kmeňovej bunky	34
Obrázok 2 Cievny očného bulbu.....	44
Obrázok 3 Anatómia sietnice	46
Obrázok 4 Znázornenie ciev na sietnici oka	54
Obrázok 5 Fotografia sietnice oka u schizofrénneho pacienta	55
Obrázok 6 Fotografia sietnice oka u depresívneho pacienta.....	55
Obrázok 7 Útvary viditeľné na očnom pozadí.....	57
Obrázok 8 Schéma vetvenia ciev na sietnici oka.....	58

11. POUŽITÁ LITERATÚRA

1. **Abela AR, Browne CJ, Sargin D, Prevot TD, Ji XD, Li Z, Lambe EK, Fletcher PJ.** *Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus.* *Neuropharmacology.* 2020 May 15;168:107985. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107985. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035145.
2. **Adams SA, Nasrallah HA.** *Multiple retinal anomalies in schizophrenia.* *Schizophr Res.* 2018 May;195:3-12. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.018. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28755877.
3. **Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT.** *Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis.* *JAMA Psychiatry.* 2017 Jul 1;74(7):729-739. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0984. PMID: 28564681; PMCID: PMC5710252.
4. **Ahmed S, Moussa F, Moustafa A, Ayoub DR.** *Cortizol level in depressed patients and its relation with suicidal risk and anhedonia.* *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2016; 53:193-9. doi: 10.4103/1110-1083.202375.
5. **Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM.** *The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?* *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Apr;36(3):415-25. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.03.007. PMID: 20399565; PMCID: PMC3513407.
6. **Anderson G, Maes M.** *Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications.* *Curr Pharm Des.* 2014;20(23):3812-47. doi: 10.2174/13816128113196660738. PMID: 24180395.
7. **Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath CV, Jacob A, et al.** *Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain.* *Bipolar Disord.* 2019 Nov;21(7):634-641. doi: 10.1111/bdi.12779. Epub 2019 May 8. PMID: 31009139.
8. **Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, Lobo A, Cristóbal JA.** *Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease:*

- an optical coherence tomography study.* J Neurol. 2014 Aug;261(8):1522-30. doi: 10.1007/s00415-014-7374-z. Epub 2014 May 21. PMID: 24846203.
9. **Ayhan MG, Cicek IE, Inanli I, Caliskan AM, Ercan SK, Eren I.** *Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in all mood states of bipolar disorder,* Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2017; 27:3, 278-282, doi: 10.1080/24750573.2017.1338822
 10. **Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM.** *Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis.* Schizophr Res. 2014 Oct;159(1):62-9. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.049. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25178803.
 11. **Beauchemin M, Geguchadze R, Guntur AR, Nevola K, Le PT, et al.** *Exploring mechanisms of increased cardiovascular disease risk with antipsychotic medications: Risperidone alters the cardiac proteomic signature in mice.* Pharmacol Res. 2020 Feb;152:104589. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104589. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874253; PMCID: PMC7060507.
 12. **Beurel E, Toups M, Nemeroff CB.** *The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble.* Neuron. 2020 Jul 22;107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32553197; PMCID: PMC7381373.
 13. **Bloch Y, Applebaum J, Osher Y, Amar S, et al.** *Normobaric hyperoxia treatment of schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol. 2012 Aug;32(4):525-30. doi: 10.1097/JCP.0b013e31825d70b8. PMID: 22722511.
 14. **Bulut NS, Yorguner N, Çarkaxhiu Bulut G.** *The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder.* Nord J Psychiatry. 2021 Nov;75(8):624-632. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319861.
 15. **Busch AK, Johnson WC.** *L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug.* Dis Nerv Syst. 1950 Aug;11(8):241-3. PMID: 14793387.

16. **Brosnan JT, Brosnan ME.** *Glutamate: a truly functional amino acid.* *Amino Acids.* 2013 Sep;45(3):413-8. doi: 10.1007/s00726-012-1280-4. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22526238.
17. **Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC.** *An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis.* *Psychol Med.* 2019 Oct;49(14):2307-2319. doi: 10.1017/S0033291719001995. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31439071; PMCID: PMC6763537.
18. **Castanheira FVS, Kubes P.** *Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation.* *Blood.* 2019 May 16;133(20):2178-2185. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30898862.
19. **Cattarinussi G, Delvecchio G, Sambataro F, Brambilla P.** *The effect of polygenic risk scores for major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia on morphological brain measures: A systematic review of the evidence.* *J Affect Disord.* 2022 Aug 1;310:213-222. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.007. Epub 2022 May 6. PMID: 35533776.
20. **Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ.** *Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis.* *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:940-948. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.025. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33065836.
21. **Cosker E, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lapr evote V, Schwitzer T.** *New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder.* *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Jun;113:262-272. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.006. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147530.
22. **Costello F, Burton JM.** *Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis?* *Eye Brain.* 2018 Jul 31;10:47-63. doi: 10.2147/EB.S139417. PMID: 30104912; PMCID: PMC6074809.
23. **Craddock N, Owen MJ.** *The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone.* *Br J Psychiatry.* 2010 Feb;196(2):92-5. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429. PMID: 20118450; PMCID: PMC2815936.

24. **Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, O'Leary OF, Dinan TG, Cryan JF.** *Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome.* *Annu Rev Psychol.* 2020 Jan 4;71:49-78. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011613. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31567042.
25. **Čihák R.** *Anatomie 3. 3., upravené a doplnené vydanie.* Praha, Grada Publishing, 2016. 232 s. zväzku III. ISBN 978-80-247-5636-3.
26. **Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R.** *Association between hypertensive disorders of pregnancy and the development of offspring mental and behavioural problems: A systematic review and meta-analysis.* *Psychiatry Res.* 2018 Feb;260:458-467. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.027. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29272731.
27. **Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, et al.** *Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study.* *Schizophr Res.* 2008 Oct;105(1-3):175-87. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.006. Epub 2008 Sep 4. PMID: 18775645; PMCID: PMC2614656.
28. **Deakin, B., Suckling, J., Barnes, T. R. E., Byrne, K., Chaudhry, I. B., Dazzan, et al.** *The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* *The Lancet Psychiatry,* 2018; 5(11), 885-894. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30345-6
29. **Deal JA, Sharrett AR, Rawlings AM, Gottesman RF, Bandeen-Roche K, et al.** *Retinal signs and 20-year cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *Neurology.* 2018 Mar 27;90(13):e1158-e1166. doi: 10.1212/WNL.0000000000005205. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29490915; PMCID: PMC5880633.
30. **Dooren FE, Schram MT, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Henry RM, Dagnelie PC, et al.** *Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression - The Maastricht Study.* *Brain Behav Immun.* 2016 Aug;56:390-6. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.004. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970354.
31. **Dylevský I.** *Funkční anatomie.* 1. vydanie. Praha, Grada Publishing, 2009. 544 s. ISBN 978-80-247-3240-4.

32. **Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI.** *Consequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring.* *Front Immunol.* 2022 Apr 7;13:816619. doi: 10.3389/fimmu.2022.816619. PMID: 35464419; PMCID: PMC9021386.
33. **Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, et al.** *Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 30;10(10):CD012509. doi: 10.1002/14651858.CD012509.pub2. PMID: 29084357; PMCID: PMC6485910.
34. **Ferrari L, Huang SC, Magnani G, Ambrosi A, Comi G, Leocani L.** *Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease.* *J Alzheimers Dis.* 2017;56(3):1101-1107. doi: 10.3233/JAD-160886. PMID: 28106555.
35. **Food and Drugs Administration (FDA).** *Depression Medicines: the guide list.* [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH), 2019. 5-10 s. [cit. 5.4.2023] Available from: <https://www.fda.gov/media/132665/download>
36. **Vlček J, Fialová D, a kol.** *Klinická farmacie I.* 1. vydanie. Praha, Grada Publishing, 2015. 325-337 s. ISBN 978-80-247-3169-8
37. **Fiori LM, Turecki G.** *Investigating epigenetic consequences of early-life adversity: some methodological considerations.* *Eur J Psychotraumatol.* 2016 Nov 8;7:31593. doi: 10.3402/ejpt.v7.31593. PMID: 27837582; PMCID: PMC5106862.
38. **Fitton R, Sweetman J, Heseltine-Carp W, van der Feltz-Cornelis C.** *Anti-inflammatory medications for the treatment of mental disorders: A scoping review.* *Brain Behav Immun Health.* 2022 Sep 19;26:100518. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100518. PMID: 36217374; PMCID: PMC9547233.
39. **Foley DL, Mackinnon A.** *A systematic review of antipsychotic drug effects on human gene expression related to risk factors for cardiovascular disease.* *Pharmacogenomics J.* 2014 Oct;14(5):446-51. doi: 10.1038/tpj.2014.8. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24614688.
40. **Foulds JA, Adamson SJ, Boden JM, Williman JA, Mulder RT.** *Depression in patients with alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis of outcomes for*

independent and substance-induced disorders. J Affect Disord. 2015 Oct 1;185:47-59. doi: 10.1016/j.jad.2015.06.024. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26143404.

41. **Frej, David.** *Zápal: skrytý zabijak.* 1. vydanie. Bratislava, NOXI s.r.o., 2017. 23 s. ISBN 978-80-8111-448-9.
42. **Friberg AS, Rask Moustsen I, Benzon Larsen S, Hartung T, et al.** *Educational level and the risk of depression after prostate cancer.* Acta Oncol. 2019 May;58(5):722-729. doi: 10.1080/0284186X.2019.1566773. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30700197.
43. **Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW.** *Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis.* Microcirculation. 2007 Jan;14(1):25-38. doi: 10.1080/10739680601072123. PMID: 17365659.
44. **Gennip ACE, Sedaghat S, Carnethon MR, Allen NB, et al.** *Retinal Microvascular Caliber and Incident Depressive Symptoms: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* Am J Epidemiol. 2022 Mar 24;191(5):843-855. doi: 10.1093/aje/kwab255. PMID: 34652423; PMCID: PMC9071571.
45. **Geraets AFJ, van Agtmaal MJM, Stehouwer CDA, Sörensen BM, Berendschot TTJM, et al.** *Association of Markers of Microvascular Dysfunction With Prevalent and Incident Depressive Symptoms: The Maastricht Study.* Hypertension. 2020 Aug;76(2):342-349. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15260. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32639880.
46. **Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, et al.** *The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia.* Mol Psychiatry. 2010 Oct;15(10):1016-22. doi: 10.1038/mp.2009.49. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621016; PMCID: PMC3011210.
47. **Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M.** *Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 16, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder.* Brain Behav Immun. 2015 Oct;49:206-15. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26065825; PMCID: PMC4566946.

48. **Halaris A.** *Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease.* *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:45-70. doi: 10.1007/7854_2016_28. PMID: 27830572.
49. **Halberstadt AL.** *Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens.* *Behav Brain Res.* 2015 Jan 15;277:99-120. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.016. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25036425; PMCID: PMC4642895.
50. **Hannoodee S, Nasuruddin DN.** *Acute Inflammatory Response.* 2022 Nov 14. In: StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 32310543. [cit. 10.4.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>
51. **He J, Hommen F, Lauer N, Balmert S, Scholz H.** *Serotonin transporter dependent modulation of food-seeking behavior.* *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0227554. doi: 10.1371/journal.pone.0227554. PMID: 31978073; PMCID: PMC6980608.
52. **Herbert J.** *Cortisol and depression: three questions for psychiatry.* *Psychol Med.* 2013 Mar;43(3):449-69. doi: 10.1017/S0033291712000955. Epub 2012 May 8. PMID: 22564216.
53. **Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ.** *Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review.* *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Jul;33(7):983-95. doi: 10.1038/jcbfm.2013.58. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23591648; PMCID: PMC3705441.
54. **Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, Markus HS.** *Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes.* *Brain.* 2015 Dec;138(Pt 12):3803-15. doi: 10.1093/brain/awv304. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26490330; PMCID: PMC4655344.
55. **Hořejší V, Bartůňková J.** *Základy imunologie.* 2. vydanie. Praha, TRITON, 2002. 25 s. ISBN 80-7254-215-X

56. **Hornová, J.** *Oční propedeutika*. 1. vydanie. Praha, Grada Publishing, 2011. 104 s. ISBN 978-80-247-4087-4.
57. **Hosák L, Hrdlička M, Libiger J, a kol.** *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. 2. vydanie. Praha, Karolinum, 2022. 183-233 s. ISBN 978-80-246-5088-3.
58. **Howes OD, Kapur S.** *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):549-62. doi: 10.1093/schbul/sbp006. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19325164; PMCID: PMC2669582.
59. **Huang MH, Chan YE, Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Li CT, Tsai SJ, Bai YM, Su TP.** *Pro-inflammatory cytokines and cognitive dysfunction among patients with bipolar disorder and major depression*. Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Sep;76(9):450-458. doi: 10.1111/pcn.13433. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35674415.
60. **Chen F, Bertelsen AB, Holm IE, Nyengaard JR, Rosenberg R, Dorph-Petersen KA.** *Hippocampal volume and cell number in depression, schizophrenia, and suicide subjects*. Brain Res. 2020 Jan 15;1727:146546. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146546. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715144.
61. **Cheslack-Postava K, Brown AS.** *Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress*. Schizophr Res. 2022 Sep;247:7-15. doi: 10.1016/j.schres.2021.05.014. Epub 2021 May 17. PMID: 34016508; PMCID: PMC8595430.
62. **Chiang M, Lombardi D, Du J, Makrum U, Sitthichai R, Harrington A, et al.** *Methamphetamine-associated psychosis: Clinical presentation, biological basis, and treatment options*. Hum Psychopharmacol. 2019 Sep;34(5):e2710. doi: 10.1002/hup.2710. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31441135.
63. **Ikram MK, Luijendijk HJ, Hofman A, de Jong PT, Breteler MM, Vingerling JR, Tiemeier H.** *Retinal vascular calibers and risk of late-life depression: The Rotterdam Study*. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 May;18(5):452-5. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181d69250. PMID: 20429085.
64. **Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, de Jong PT, Breteler MM.** *Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study*.

Neurology. 2006 May 9;66(9):1339-43. doi: 10.1212/01.wnl.0000210533.24338.ea. PMID: 16682664.

65. **Inyang B, Gondal FJ, Abah GA, Minnal Dhandapani M, Manne M, Khanna M, Challa S, Kabeil AS, Mohammed L.** *The Role of Childhood Trauma in Psychosis and Schizophrenia: A Systematic Review.* Cureus. 2022 Jan 21;14(1):e21466. doi: 10.7759/cureus.21466. PMID: 35223250; PMCID: PMC8858420.
66. **Israel AK, Seeck A, Boettger MK, Rachow T, Berger S, Voss A, Bär KJ.** *Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity?* Schizophr Res. 2011 May;128(1-3):44-50. doi: 10.1016/j.schres.2011.02.007. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21371864.
67. **Jaaro-Peled H, Sawa A.** *Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia.* Psychiatr Clin North Am. 2020 Jun;43(2):263-274. doi: 10.1016/j.psc.2020.02.010. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32439021.
68. **Jacob F, Pather SR, Huang WK, Zhang F, et al.** *Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium.* Cell Stem Cell. 2020 Dec 3;27(6):937-950.e9. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.016. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33010822; PMCID: PMC7505550.
69. **Jarolímek, M.** *O nemoci, která se nazývá schizofrenie.* 1. vydanie. Vyšehrad, 2021. 14-51 s. ISBN 978-80-7601-428-2.
70. **Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ.** *Schizophrenia.* Lancet. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X. PMID: 35093231.
71. **Jia X, Wang J, Jiang W, Kong Z, Deng H, Lai W, Ye C, et al.** *Common gray matter loss in the frontal cortex in patients with methamphetamine-associated psychosis and schizophrenia.* Neuroimage Clin. 2022;36:103259. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103259. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36510408; PMCID: PMC9668661.
72. **Jiao S, Cao T, Cai H.** *Peripheral biomarkers of treatment-resistant schizophrenia: Genetic, inflammation and stress perspectives.* Front Pharmacol. 2022 Oct 12;13:1005702. doi: 10.3389/fphar.2022.1005702. PMID: 36313375; PMCID: PMC9597880.

73. **Jílek, P.** *Imunologie: stručně, jasně, přehledně. 2.*, doplnené vydanie. Praha, Grada Publishing, 2014. 28 s. ISBN 978-80-2474-822-1.
74. **Jong FJ, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, et al.** *Arteriolar oxygen saturation, cerebral blood flow, and retinal vessel diameters. The Rotterdam Study.* *Ophthalmology.* 2008 May;115(5):887-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.06.036. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18067967.
75. **Joris PJ, Plat J, Kusters YH, Houben AJ, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Mensink RP.** *Diet-induced weight loss improves not only cardiometabolic risk markers but also markers of vascular function: a randomized controlled trial in abdominally obese men.* *Am J Clin Nutr.* 2017 Jan;105(1):23-31. doi: 10.3945/ajcn.116.143552. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27881395.
76. **Jung YS, Kim YE, Go DS, Yoon SJ.** *The prevalence, incidence, and admission rate of diagnosed schizophrenia spectrum disorders in Korea, 2008-2017: A nationwide population-based study using claims big data analysis.* *PLoS One.* 2021 Aug 12;16(8):e0256221. doi: 10.1371/journal.pone.0256221. PMID: 34383865; PMCID: PMC8360527.
77. **Jurišić D, Čavar I, Sesar A, Sesar I, Vukojević J, Čurković M.** *New Insights into Schizophrenia: a Look at the Eye and Related Structures.* *Psychiatr Danub.* 2020 Spring;32(1):60-69. doi: 10.24869/psyd.2020.60. PMID: 32303031.
78. **Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB.** *Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study.* *JAMA Psychiatry.* 2014 Oct;71(10):1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332. PMID: 25133871; PMCID: PMC4561502.
79. **Kittnar O, et al.** *Lékařská fyziologie. 2.*, prepacované a doplnené vydanie. Praha, Grada Publishing, 2020. 752 s. ISBN 978-80-247-1963-4.
80. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY.** *Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study.* *Arch Ophthalmol.* 2006 Jan;124(1):87-94. doi: 10.1001/archopht.124.1.87. PMID: 16401789.

81. **Klengel T, Binder EB.** *Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions.* *Neuron.* 2015 Jun 17;86(6):1343-57. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.036. PMID: 26087162.
82. **Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J.** *Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis.* *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Oct;35(9):1275-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.001. Epub 2010 May 5. Erratum in: *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Oct;36(9):1427-9. PMID: 20447770.
83. **Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA Jr, Kasper S.** *Prognosis and improved outcomes in major depression: a review.* *Transl Psychiatry.* 2019 Apr 3;9(1):127. doi: 10.1038/s41398-019-0460-3. PMID: 30944309; PMCID: PMC6447556.
84. **Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A.** *Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis.* *J Affect Disord.* 2016 Sep 15;202:67-86. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.063. Epub 2016 May 20. PMID: 27253219.
85. **Kuchynka P, a kol.** *Oční lékařství. 2., prepracované vydanie.* Praha, Grada Publishing, 2016. 335-338 s. ISBN 978-80-247-5079-8.
86. **Látalová K, Kamarádová D, Praško J.** *Suicidalita u psychických poruch. 1. vydanie.* Praha, Grada Publishing, 2015. 33-64 s. ISBN 978-80-247-4305-9.
87. **Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV.** *Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables.* *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jan;25(1):50-61. doi: 10.1016/j.jagp.2016.09.009. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27840055; PMCID: PMC5164855.
88. **Li L, Sun W, Luo J, Huang H.** *Associations between education levels and prevalence of depressive symptoms: NHANES (2005-2018).* *J Affect Disord.* 2022 Mar 15;301:360-367. doi: 10.1016/j.jad.2022.01.010. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34990632.
89. **Li W, Schram MT, Sörensen BM, van Agtmaal MJM, et al.** *Microvascular Phenotyping in the Maastricht Study: Design and Main Findings, 2010-2018.* *Am J Epidemiol.* 2020 Sep 1;189(9):873-884. doi: 10.1093/aje/kwaa023. PMID: 32077474; PMCID: PMC7443762.

90. **Li Y, Li G, Liu L, Wu H.** *Correlations between mobile phone addiction and anxiety, depression, impulsivity, and poor sleep quality among college students: A systematic review and meta-analysis.* J Behav Addict. 2020 Sep 8;9(3):551-571. doi: 10.1556/2006.2020.00057. PMID: 32903205; PMCID: PMC8943681.
91. **Lipner E, Murphy SK, Ellman LM.** *Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring.* Curr Psychiatry Rep. 2019 Sep 14;21(10):99. doi: 10.1007/s11920-019-1085-1. PMID: 31522269; PMCID: PMC7043262.
92. **Lipner E, O'Brien KJ, Pike MR, Ered A, Ellman LM.** *Environmental Risk Factors and Cognitive Outcomes in Psychosis: Pre-, Perinatal, and Early Life Adversity.* Curr Top Behav Neurosci. 2023;63:205-240. doi: 10.1007/7854_2022_378. PMID: 35915384; PMCID: PMC9892366.
93. **Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA.** *Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia.* Trends Neurosci. 2008 May;31(5):234-42. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.005. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18395805; PMCID: PMC2680493.
94. **Liu D, Zhang L, Li Z, Zhang X, Wu Y, Yang H, Min B, Zhang X, Ma D, Lu Y.** *Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* BMC Neurol. 2015 Feb 21;15:14. doi: 10.1186/s12883-015-0268-6. PMID: 25886372; PMCID: PMC4342899.
95. **Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, Jia Y.** *A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression.* PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0138904. doi: 10.1371/journal.pone.0138904. PMID: 26445247; PMCID: PMC4596519.
96. **Lorena FB, do Nascimento BPP, Camargo ELRA, et al.** *Long-term obesity is associated with depression and neuroinflammation.* Arch Endocrinol Metab. 2021 Oct 29;65(5):537-548. doi: 10.20945/2359-3997000000400. PMID: 34714995.
97. **Löhrs L, Hasan A.** *Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie [Risk factors for the development of schizophrenia].* Fortschr Neurol Psychiatr. 2019

- Feb;87(2):133-143. German. doi: 10.1055/a-0836-7839. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30802921.
98. **Lüllmann–Rauch R.** *Histologie*. Preklad, 3. vydanie. Praha, Grada Publishing, 2012. 576 s. ISBN 978-80-247-3729-4.
99. **Maes M.** *Major depression and activation of the inflammatory response system*. Adv Exp Med Biol. 1999;461:25-46. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_2. PMID: 10442165.
100. **Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, et al.** *The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression*. Metab Brain Dis. 2009 Mar;24(1):27-53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19085093.
101. **Marin RS.** *Apathy: a neuropsychiatric syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991 Summer;3(3):243-54. doi: 10.1176/jnp.3.3.243. PMID: 1821241.
102. **Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Uptegrove R.** *Novel and emerging treatments for major depression*. Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):141-153. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02080-3. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535295.
103. **Masopust J.** *Léčba schizofrenie*. [Internet]. Hradec Králové, 2023. 88 s. Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové. Prednáška – Studijné materiály Katedra biologických a lekárskeých vied (Medicínsko – patologická propedeutika). [cit. 12.3.2023]. Available from: <https://intranet.faf.cuni.cz/getmedia/9e1937e1-9c35-479b-b5b4-c6b1c2011c76/Lecba-schizofrenie.aspx?disposition=attachment>
104. **Meier MH, Gillespie NA, Hansell NK, et al.** *Retinal microvessels reflect familial vulnerability to psychotic symptoms: A comparison of twins discordant for psychotic symptoms and controls*. Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):47-52. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.045. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25694186; PMCID: PMC4409503.
105. **Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, et al.** *Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging*. Am J Psychiatry. 2013 Dec;170(12):1451-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020234. PMID: 24030514; PMCID: PMC3857729.

106. **Mezinárodní Klasifikace Nemocí: Mezinárodní Statistická Klasifikace Nemocí a Přidružených Zdravotních Problémů ve Znění Desáté Decenální Revize MKN-10.** Aktualizované vydanie k 1.1.2022, Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. [cit. 12.12.2023]. Available from: <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F20-F29>
107. **Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, et al.** *Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?* *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Sep;45:46-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007. Epub 2014 May 21. PMID: 24858007.
108. **Moraczewski J, Aedma KK.** *Tricyclic Antidepressants.* [Internet]. 2022 Nov 21. In: StatPearls.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 32491723. [cit. 10.4.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
109. **Motamed M, Karimi H, Sanjari Moghaddam H, et al.** *Risperidone combination therapy with adalimumab for treatment of chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* *Int Clin Psychopharmacol.* 2022 May 1;37(3):92-101. doi: 10.1097/YIC.0000000000000399. PMID: 35258035.
110. **Müller N.** *Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations.* *Schizophr Bull.* 2018 Aug 20;44(5):973-982. doi: 10.1093/schbul/sby024. PMID: 29648618; PMCID: PMC6101562.
111. **Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, et al.** *The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine.* *Mol Psychiatry.* 2006 Jul;11(7):680-4. doi: 10.1038/sj.mp.4001805. Epub 2006 Feb 21. PMID: 16491133.
112. **Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, et al.** *Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia.* *Am J Psychiatry.* 2002 Jun;159(6):1029-34. doi: 10.1176/appi.ajp.159.6.1029. PMID: 12042193.
113. **Nagata R, Kawabe K, Ikeda K.** *Olmесartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension.* *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis. 2010 May;19(3):236-240. doi:
10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.08.004. PMID: 20434053.
114. **Nečas E, et al.** *Obecná patologická fyziologie*. 4., upravené vydanie. Praha, Karolinum, 2021. 312 s. ISBN 978-80-246-4633-6.
115. **Nedic Erjavec G, Sagud M, Nikolac Perkovic M, et al.** *Depression: Biological markers and treatment*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Mar 8;105:110139. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110139. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068682.
116. **Nguyen TT, Wong TY, Islam FM, et al.** *Evidence of early retinal microvascular changes in patients with type 2 diabetes and depression*. Psychosom Med. 2010 Jul;72(6):535-8. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181da90f4. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368470.
117. **Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, et al.** *Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression*. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:229-237. doi: 10.1016/j.bbi.2019.11.024. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31794798; PMCID: PMC7327513.
118. **Noto C, Ota VK, Santoro ML, Ortiz BB, et al.** *Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis*. Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):53-8. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.026. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25716958.
119. **Ogagarue ER, Lutsey PL, Klein R, Klein BE, Folsom AR.** *Association of ideal cardiovascular health metrics and retinal microvascular findings: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. J Am Heart Assoc. 2013 Nov 19;2(6):e000430. doi: 10.1161/JAHA.113.000430. PMID: 24252843; PMCID: PMC3886782.
120. **O'Neill RA, Maxwell AP, Kee F, Young I, Hogg RE, Cruise S, McGuinness B, McKay GJ.** *Association of reduced retinal arteriolar tortuosity with depression in older participants from the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing*. BMC Geriatr. 2021 Jan 15;21(1):62. doi: 10.1186/s12877-021-02009-z. PMID: 33446119; PMCID: PMC7809811.
121. **Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, et al.** *Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy*. Neurosci Lett. 2015 Jan 1;584:12-6. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.010. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25451722.

122. **Oncu-Oner T, Can S.** *Meta-analysis of the relationship between Toxoplasma gondii and schizophrenia.* Ann Parasitol. 2022;68(1):103-110. doi: 10.17420/ap6801.414. PMID: 35491856.
123. **Orel M a kol.** *Psychopatologie: nauka o nemocech duše.* 2. aktualizované a doplnené vydanie. Praha, Grada Publishing, 2016. 170-171 s. ISBN 978-80-247-5516-8.
124. **Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, Roncero C.** *Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development.* Int J Soc Psychiatry. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690. PMID: 30442059.
125. **Pae CU, Marks DM, Han C, Patkar AA.** *Does minocycline have antidepressant effect?* Biomed Pharmacother. 2008 Jun;62(5):308-11. doi: 10.1016/j.biopha.2007.12.005. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18267354.
126. **Anyfanti, P, Triantafyllou, A, Gkaliagkousi, E, et al.** *Retinal vessel morphology in rheumatoid arthritis: Association with systemic inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk.* Microcirculation. 2017; 24:e12417. doi: 10.1111/micc.12417
127. **Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B.** *Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures.* J Anat. 2005 Apr;206(4):319-48. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x. PMID: 15817102; PMCID: PMC1571489.
128. **Paulitsch RG, Demenech LM, Dumith SC.** *Association of depression and obesity is mediated by weight perception.* J Health Psychol. 2021 Sep;26(11):2020-2030. doi: 10.1177/1359105319897778. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31894712.
129. **Paulus EV, Mintz EM.** *Circadian rhythms of clock gene expression in the cerebellum of serotonin-deficient Pet-1 knockout mice.* Brain Res. 2016 Jan 1;1630:10-7. doi: 10.1016/j.brainres.2015.10.044. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26529643.
130. **Pečeňák J, Kořínková V, et al.** *Psychofarmakológia.* 1. vydanie. Wolters Kluwer s.r.o., 2016. 132-249 s. ISBN 978-80-8168-542-2.

131. **Peirce JM, Alviña K.** *The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety.* Journal of Neuroscience Research 97. 2019; 1223 - 1241. doi: 10.1002/jnr.24476
132. **Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, et al.** *SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids.* Cell Stem Cell. 2020 Dec 3;27(6):951-961.e5. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.001. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33113348; PMCID: PMC7553118.
133. **Perez-Rovira A, MacGillivray T, et al.** *VAMPIRE: Vessel assessment and measurement platform for images of the Retina.* Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Boston, MA, 2011, pp. 3391-3394, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090918.
134. **Perrin AJ, Horowitz MA, Roelofs J, Zunszain PA, Pariante CM.** *Glucocorticoid Resistance: Is It a Requisite for Increased Cytokine Production in Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Psychiatry. 2019 Jun 28;10:423. doi: 10.3389/fpsy.2019.00423. PMID: 31316402; PMCID: PMC6609575.
135. **Petřek J.** *Základy fyziologie člověka pro nelékařské zdravotnícké obory.* 1. vydanie. Praha,, Grada Publishing, 2019. 168 s. + 4 s. přílohy. ISBN 978-80-271-2208-0.
136. **Praško J, Vaculčíková Sedláčková Z.** *Deprese a poruchy osobnosti.* 1. vydanie. Olomouc, Univerzita Palackého, 2019. 13-15 s. ISBN 978-80-244-5590-7
137. **Quidé Y, Bortolasci CC, Spolding B, et al.** *Association between childhood trauma exposure and pro-inflammatory cytokines in schizophrenia and bipolar-I disorder.* Psychol Med. 2019 Dec;49(16):2736-2744. doi: 10.1017/S0033291718003690. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30560764.
138. **Raboch J, Hrdlička M, Mohr P, Pavlovský P, Ptáček R.** *DMS - 5. Diagnostický a statistický manuál duševních poruch.* 1. české vydanie. Praha, Hogrefe – Testcentrum, 2015. 107-108 s. ISBN: 978-80-86471-52-5.
139. **Raison CL, Rutherford RE, 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 Jan;70(1):31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4. PMID: 22945416; PMCID: PMC4015348.

140. **Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D.** *Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia.* Biol Psychiatry. 2005 Jun 15;57(12):1594-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.024. PMID: 15953498.
141. **Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA.** *Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis.* Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jul;90:164-173. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29656031; PMCID: PMC6123527.
142. **Roohi E, Jaafari N, Hashemian F.** *On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos?* J Neuroinflammation. 2021 Feb 16;18(1):45. doi: 10.1186/s12974-021-02100-7. PMID: 33593388; PMCID: PMC7884972.
143. **Rozsival P, a kol.** *Oční lékařství.* 2. prepracované vydanie. Praha, Galén, 2017. 136 s. ISBN 978-80-7492-316-6
144. **Sabe M, Pillinger T, Kaiser S, et al.** *Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: A scientometric study of hotspots, nodes, bursts, and trends.* Neurosci Biobehav Rev. 2022 May;136:104608. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104608. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35303594.
145. **Sadykov E, Hosak L, Studnicka J, Fung X, et al.** *Microvascular Abnormalities in Depression.* Iran J psychiatry Behav Sci. 2017;11(2):e5469. doi: 10.5812/ijpbs.5469.
146. **Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, Arnaud M, Thomas S, et al.** *Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies.* Clin Pharmacol Ther. 2016 Mar;99(3):306-14. doi: 10.1002/cpt.250. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26272741.
147. **Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, et al.** *Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease.* Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):350-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304152. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24276697.

148. **Savitz JB, Teague TK, Misaki M, Macaluso M, et al.** *Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2x2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial.* *Transl Psychiatry.* 2018 Jan 24;8(1):27. doi: 10.1038/s41398-017-0073-7. PMID: 29362444; PMCID: PMC5802452.
149. **Semerád L, Drahanský M.** *Retinal Vascular Characteristics.* [Internet]. In: Uhl A, Busch C, Marcel S, Veldhuis R. 2020 (eds). *Handbook of Vascular Biometrics. Advances in Computer Vision and Pattern Recognition.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-27731-4_11. [cit. 10.4.2023]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-27731-4_11#citeas
150. **Shalev I, Moffitt TE, Wong TY, Meier MH, et al.** *Retinal vessel caliber and lifelong neuropsychological functioning: retinal imaging as an investigative tool for cognitive epidemiology.* *Psychol Sci.* 2013 Jul 1;24(7):1198-207. doi: 10.1177/0956797612470959. Epub 2013 May 15. PMID: 23678508; PMCID: PMC3713191.
151. **Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M.** *Cytokines and major depression.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):201-17. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003. Epub 2005 Jan 25. Erratum in: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 May;29(4):637-8. PMID: 15694227.
152. **Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL.** *Schizophrenia and the retina: Towards a 2020 perspective.* *Schizophr Res.* 2020 May;219:84-94. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.016. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31708400; PMCID: PMC7202990.
153. **Silverstein SM, Keane BP.** *Vision science and schizophrenia research: toward a review of the disorder. Editors' introduction to special section.* *Schizophr Bull.* 2011 Jul;37(4):681-9. doi: 10.1093/schbul/sbr053. PMID: 21700588; PMCID: PMC3122283.
154. **Silverstein SM, Rosen R.** *Schizophrenia and the eye.* *Schizophr Res Cogn.* 2015 Jun;2(2):46-55. doi: 10.1016/j.scog.2015.03.004. PMID: 26345525; PMCID: PMC4559409.
155. **Siwek M, Woroń J, Gorostowicz A, Wordliczek J.** *Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular*

- disorders*. Pharmacol Rep. 2020 Apr;72(2):350-359. doi: 10.1007/s43440-020-00058-6. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124390.
- 156.**Skorkovská, K.** *Perimetrie*. 1. vydanie. Praha, Grada Publishing, 2015. 112 s. ISBN: 978-80-247-5282-2.
- 157.**Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA.** *Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135131.
- 158.**Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH.** *Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6*. J Neurosci. 2007 Oct 3;27(40):10695-702. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007. PMID: 17913903; PMCID: PMC2387067.
- 159.**Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, et al.** *Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment*. Behav Brain Res. 2012 Dec 1;235(2):302-17. doi: 10.1016/j.bbr.2012.07.026. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22963995.
- 160.**Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS.** *Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update*. Schizophr Bull. 2014 Jan;40(1):181-91. doi: 10.1093/schbul/sbt139. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24106335; PMCID: PMC3885306.
- 161.**Stehouwer CDA.** *Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences*. Diabetes. 2018 Sep;67(9):1729-1741. doi: 10.2337/dbi17-0044. PMID: 30135134.
- 162.**Studnička Ján, a kol.** *Onemocnění sítnice a cévnatky*. 1. vydanie. Praha, Mladá Fronta, 2018. 11-17 s. ISBN: 978-80-204-4945-0.
- 163.**Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V.** *Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104)*. J Postgrad Med. 2011 Oct-Dec;57(4):272-7. doi: 10.4103/0022-3859.90075. PMID: 22120854.

164. **Sullivan MD.** *Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction.* Clin J Pain. 2018 Sep;34(9):878-884. doi: 10.1097/AJP.0000000000000603. PMID: 29505419.
165. **Sun C, Tikellis G, Klein R, Steffens DC, Larsen EK, Siscovick DS, Klein BE, Wong TY.** *Are microvascular abnormalities in the retina associated with depression symptoms? The Cardiovascular Health Study.* Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Apr;15(4):335-43. doi: 10.1097/01.JGP.0000247161.98311.0f. PMID: 17384316.
166. **Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY.** *Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations.* Surv Ophthalmol. 2009 Jan-Feb;54(1):74-95. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.003. PMID: 19171211.
167. **Synek S, Skorkovská Š.** *Fyziologie oka a vidění. 2., doplnené a prepracované vydanie.* Praha, Grada Publishing, 2014. 21-41 s. ISBN: 978-80-247-3992-2.
168. **Tan X, Martin D, Lee J, Tor PC.** *The Impact of Electroconvulsive Therapy on Negative Symptoms in Schizophrenia and Their Association with Clinical Outcomes.* Brain Sci. 2022 Apr 25;12(5):545. doi: 10.3390/brainsci12050545. PMID: 35624932; PMCID: PMC9139352.
169. **Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P.** *Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis.* BMJ. 2014 Feb 13;348:g1151. doi: 10.1136/bmj.g1151. Erratum in: BMJ. 2014;348:g2216. PMID: 24524926; PMCID: PMC3923980.
170. **Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, et al.** *Neuroinflammation and depression: A review.* Eur J Neurosci. 2021 Jan;53(1):151-171. doi: 10.1111/ejn.14720. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32150310.
171. **Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, et al.** *Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial.* Lancet. 2006 Jan 7;367(9504):29-35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67763-X. PMID: 16399150.
172. **Umemura T, Kawamura T, Hotta N.** *Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and*

retinal microvascular abnormalities. J Diabetes Investig. 2017 Mar;8(2):134-148. doi: 10.1111/jdi.12545. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27239779; PMCID: PMC5334292.

173. **Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al.** *Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation*. Eur Heart J. 2020 May 1;41(17):1687-1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913. Erratum in: Eur Heart J. 2020 May 1;41(17):1696. PMID: 30698764.
174. **Vila-Badia R, Butjosa A, Del Cacho N, et al.** *Types, prevalence and gender differences of childhood trauma in first-episode psychosis. What is the evidence that childhood trauma is related to symptoms and functional outcomes in first episode psychosis? A systematic review*. Schizophr Res. 2021 Feb;228:159-179. doi: 10.1016/j.schres.2020.11.047. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33434728.
175. **Vlček J, Vytřísalová M a kol.** *Klinická farmacie II*. 1. vydanie. Praha, Tisk Centrum s.r.o., Moravany, 2014. 209-214 s. ISBN 978-80-247-4532-9
176. **Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, et al.** *Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study*. Arch Gen Psychiatry. 2009 Jun;66(6):617-26. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.50. PMID: 19487626.
177. **World Health Organization (WHO)**. *Depressive disorder (depression)*. 2023. [cit. 9.4.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
178. **Wijtenburg SA, Yang S, Fischer BA, Rowland LM.** *In vivo assessment of neurotransmitters and modulators with magnetic resonance spectroscopy: application to schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Apr;51:276-95. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.007. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25614132; PMCID: PMC4427237.
179. **Williams JA, Burgess S, Suckling J, Lalouis PA, et al.** *Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study*. JAMA Psychiatry. 2022 May 1;79(5):498-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407. PMID: 35353173; PMCID: PMC8968718.

180. **Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, Sharrett AR, Shahar E.** *Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA).* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Jun;47(6):2341-50. doi: 10.1167/iovs.05-1539. PMID: 16723443; PMCID: PMC2258139.
181. **Yan W, Zhao M, Fu Z, Pearlson GD, Sui J, Calhoun VD.** *Mapping relationships among schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: A deep classification and clustering framework using fMRI time series.* Schizophr Res. 2022 Jul;245:141-150. doi: 10.1016/j.schres.2021.02.007. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676821; PMCID: PMC8413409.
182. **Yan SS, Xu Q, Han BX, Ni JJ, et al.** *Mendelian randomization analysis identified causal Association of Childhood Obesity with adult major depressive disorder.* Pediatr Obes. 2022 Dec;17(12):e12960. doi: 10.1111/ijpo.12960. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35869568.
183. **Yang AC, Tsai SJ.** *New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis.* Int J Mol Sci. 2017 Aug 3;18(8):1689. doi: 10.3390/ijms18081689. PMID: 28771182; PMCID: PMC5578079.
184. **Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, Yang WJ, Fu XA.** *Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis.* PLoS One. 2014 Jan 21;9(1):e85718. doi: 10.1371/journal.pone.0085718. PMID: 24465663; PMCID: PMC3897496.
185. **Zhang L, Zheng H, Wu R, Zhu F, Kosten TR, Zhang XY, Zhao J.** *Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jul 13;85:69-76. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.04.004. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29678772.
186. **Zhang Y, Shi H, Yang G, Yang Y, Li W, Song M, Shao M, Su X, Lv L.** *Associations between expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase enzyme and inflammatory cytokines in patients with first-episode drug-naive Schizophrenia.* Transl Psychiatry.

2021 Nov 20;11(1):595. doi: 10.1038/s41398-021-01688-x. PMID: 34802039; PMCID: PMC8606005.

187. **Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Paul F, Dörr J.** *Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis.* Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2014 Dec 9;4:153-162. doi: 10.2147/DNND.S73506. PMID: 32669908; PMCID: PMC7337265

12. PRÍLOHY

Príloha A – Vzor dotazníka pre schizofrénneho pacienta

Meno a priezvisko:

Adresa:

Telefón:

Rodné číslo:

Vek:

Pohlavie:

Vzdelanie (napr. stredoškolské):

Zamestnanie (ne/zamestnaný/dôchodca/študent):

Manžeslký stav:

Prítomnosť arteriálnej hypertenzie (áno/nie):

Krvný tlak (zmerať):

Pulz (zmerať):

Výška (zmerať):

Hmotnosť a BMI (zmerať):

Obvod pása (zmerať):

Infarkt myokardu v anamnéze (áno/nie; rok):

Cievna mozgová príhoda v anamnéze (áno/nie; rok):

Varixy na dolných končatinách (áno/nie):

Diabetes mellitus (áno/nie; diéta; tablety / inzulín; rok vypuknutia):

Fajčenie (počet cigariet/deň):

Súčasná medikácia (mimo psychiatickej liečby):

Vek vypuknutia prvej epizódy schizofrénie:

Celková dĺžka ochorenia schizofréniou:

Podtyp schizofrénie:

Počet epizód schizofrénie:

Predčasná liečba schizofrénie (názvy liekov):

Súčasná liečba schizofrénie (názvy liekov):

Lekár, u ktorého sa pacient lieči:

Príloha B – Vzor dotazníka pre pacienta s depresívnou poruchou

Meno a priezvisko:

Adresa:

Telefón:

Rodné číslo:

Vek:

Pohlavie:

Vzdelanie (napr. stredoškolské):

Zamestnanie (ne/zamestnaný/dôchodca/študent):

Manžeslký stav:

Prítomnosť arteriálnej hypertenzie (áno/nie):

Krvný tlak (zmerať):

Pulz (zmerať):

Výška (zmerať):

Hmotnosť a BMI (zmerať):

Hladina cholesterolu (zmerať):

Obvod pásu (zmerať):

Infarkt myokardu v anamnéze (áno/nie; rok):

Cievna mozgová príhoda v anamnéze (áno/nie; rok):

Varixy na dolných končatinách (áno/nie):

Diabetes mellitus (áno/nie; diéta; tablety/inzulín; rok vypuknutia):

Fajčenie (počet cigariet/deň):

Hodnota CRP:

Hodnota IL-6:

Hodnota ApoE:

Skóre škály MADRS:

Významná stresujúca udalosť v živote (áno/nie; rok):

Súčasná medikácia (mimo psychiatrickej liečby):

Vek vypuknutia depresívnej poruchy:

Celková dĺžka ochorenia:

Typ depresie:

Počet epizód depresie:

Predčasná liečba depresie (názvy liekov):

Súčasná liečba depresie (názvy liekov):

Farmakorezistencia na terapiu (áno/nie):

Lekár, u ktorého sa pacient lieči:

Príloha C - Vzor dotazníka pre zdravého príbuzného pacienta/zdravého dobrovoľníka

Meno a priezvisko:

Adresa:

Telefón:

Rodné číslo:

Vzťah k pacientovi (rodič, súrodenec a pod.):

Prítomnosť duševnej poruchy súčasná/v minulosti (demencia, závislosti, schizofrénia):

Vek:

Pohlavie:

Vzdelanie (napr. stredoškolské):

Zamestnanie (ne/zamestnaný/dôchodca/študent):

Manželský stav:

Arteriálna hypertenzia (áno/nie):

Krvný tlak (zmerať):

Pulz (zmerať):

Výška (zmerať):

Hmotnosť a BMI (zmerať):

Obvod pása (zmerať):

Infarkt myokardu v anamnéze (áno/nie; rok):

Cievna mozgová príhoda v anamnéze (áno/nie; rok):

Varixy dolných končatín (áno/nie):

Diabetes mellitus (áno/nie; diéta; tablety/inzulín; rok vypuknutia):

Fajčenie (počet cigariet/deň):

Súčasná medikácia (názvy liekov):