

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Evgenii Sadykov

2024

Doktorský studijní program
Psychiatrie

Retinální mikrovaskulární abnormality u deprese

Retinal microvascular abnormalities in depression

Dr. Evgenii Sadykov

Školitel: Prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Školitel konzultant: Doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2024

Evgenii Sadykov

Poděkování

Moje poděkování patří mému školiteli a vedoucímu doktorandské práce prof. MUDr. Ladislavu Hosákovi, Ph.D. za důvěru v mé schopnosti, čas, který mi věnoval v průběhu let, za rady, doporučení a velkou trpělivost a obdivuhodnou ochotu při konzultacích poskytnutých ke zpracování odborných článků a této práce.

Současně chci poděkovat mému druhému školiteli doc. MUDr. Janu Studničkovi, Ph.D. za vstřícnost, ochotu, možnost odborných konzultací a osobních setkání za účelem diskuse o řešeném problému.

Také chci poděkovat prof. MUDr. Janu Libigerovi, Csc. za velkou vstřícnost, ochotu a rady při sestavení a prezentaci odborných článků a současné práce.

Dále chci poděkovat doc. MUDr. Alexandru Stěpanovovi, Ph.D., MBA, FEBO za vstřícnou spolupráci a cenné rady. Děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za ochotu a velkou pomoc se statistickým zpracováním dat.

Zvláštní poděkování patří mojí manželce Michaelae za obrovskou podporu a víru v mé schopnosti.

Obsah

1. Přehled použitých zkratk.....	7
2. Souhrn.....	10
3. Summary.....	11
4. Úvod do problematiky.....	12
4.1. Depresivní porucha.....	13
4.1.1. Epidemiologie.....	13
4.1.1.1. Depresivní porucha ve světě.....	13
4.1.1.2. Socioekonomické aspekty deprese.....	14
4.1.1.3. Depresivní porucha v České republice.....	15
4.1.2. Etiopatogeneze.....	18
4.1.2.1. Apolipoprotein E.....	21
4.1.2.2. Apolipoprotein E a depresivní porucha.....	21
4.2. Spojitost psychiatrie a oftalmologie.....	21
4.3. Oko.....	22
4.3.1. Embryologie lidského oka.....	22
4.3.2. Sítnice (retina).....	22
4.3.2.1. Embryologie.....	23
4.3.3. Oční pozadí.....	23
4.3.4. Původ retinálních cév.....	23
4.3.5. Cévní zásobení sítnice.....	25
4.3.6. Sítnice a mozek.....	26
4.4. Cytokiny.....	27
4.4.1. Vliv cytokinů na cévy.....	28
4.5. Vyšetření očního pozadí.....	28
4.6. Biomarkery.....	30
4.6.1. Potenciální role biomarkerů v psychiatrii.....	31
4.7. Změna retinálních cév při somatických onemocněních.....	32
4.7.1. Oční projevy při poruchách CNS.....	32
4.7.2. Retinální změny u arteriální hypertenze a diabetes mellitus.....	32
4.7.3. Retinální změny a cerebrovaskulární onemocnění.....	33
4.8. Nález podporující možnou souvislost mezi retinálními změnami a depresivní poruchou.....	33

4.9. Nálezyp nepodporující možnou souvislost mezi retinálními změnami a depresivní poruchou.....	34
4.10. Nálezyp retinálních změn u dalších psychiatrických poruch.....	35
5. Cíle disertační práce.....	36
6. Metody a soubor nemocných.....	36
6.1. Soubor.....	36
6.2. Postup.....	36
6.3. Měření retinálních cév.....	37
6.4. Statistika.....	38
6.5. Etické aspekty.....	38
7. Výsledky.....	39
8. Diskuse.....	48
9. Závěry.....	55
10. Seznám citací použité literatury.....	56

1. Seznam použitých zkratek

5-HTTLPR – serotonin-transporter-linked promoter region
AD – antidepressiva
AH – arterial hypertension (arteriální hypertenze)
ApoE – apolipoprotein E
ASA – acetylsalicylic acid (kyselina acetylsalicylová)
ATB – antibiotikum
BAP – bipolární afektivní porucha
BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor (mozkový neurotropní faktor)
BMI – body mass index (index tělesné hmotnosti)
CCL – chemokine (C-C motif) ligand
CGI – Clinical Global Impressions Scale
CMP – cévní mozková příhoda
CNS – central nervous system (centrální nervová soustava)
CRAE – central retinal arteriolar equivalent (centrální retinální arteriální ekvivalent)
CRP – C-reactive protein (C reaktivní protein)
CRVE – central retinal venular equivalent (centrální retinální venulární ekvivalent)
CXC – C-X-C motif chemokine
CXCL – chemokine (C-X-C motif) ligand
ČR – Česká republika
DALYs – disability-adjusted life years (ztracená léta života v důsledku zneschopnění nemocí)
DASA – duloxetine + acetylsalicylic acid
DM – diabetes mellitus (diabet)
DNA – deoxyribonukleová kyselina
DP – depresivní porucha
FNHK – Fakultní nemocnice Hradec Králové
GBD – the global burden of disease
Ham-D – Hamilton Depression Rating Scale (Hamiltonová škála pro hodnocení deprese)
HHN – hypothalamus-hypofýza-nadledviny
ICD-10 – International Classification of Diseases 10th revision
IFN – interferon
IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation
IL – interleukin

IM – infarkt myokardu
JAK-STAT – Janus kinase / Signal Transducers and Activators of Transcription
MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (škála deprese Montgomery-Asberg)
MASSA – melatonin agonist and selective serotonin antagonist
MCP – monocyte chemotactic protein (monocytový chemoatraktantový protein)
MIP – macrophage inflammatory protein (makrofágový zánětlivý protein)
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí 10. vydání
MMA – multimodal antidepressants
MS – multiple sclerosis (roztřesená skleróza)
mtROS – mitochondrial ROS
NA – not applicable
NASSA – noradrenergic and specific serotonergic antidepressants
NDRI – norepinephrine–dopamine reuptake inhibitors
NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK buňka – natural killer cell („přirozený zabiják“)
NSDUH – National Survey on Drug Use and Health
PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale
PD – Parkinson's disease (Parkinsonova choroba)
PF – platelet factor (destičkový faktor)
RANTES – regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (druh chemokinů, produkován T lymfocyty, destičkami, některými epiteliálními a nádorovými buňkami)
RGB – retinální gangliové buňky
ROS – reactive oxygen species
SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SARI – serotonin antagonists and reuptake inhibitors
SD – standard deviation (směrodatná odchylka)
SNRI – serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors
SPHERE – The Somatic and Psychological HEalth REport
SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors
TCA – tricyclic antidepressants
TGF – transforming growth factor
Th cells – the T helper cells
TNF – tumor necrosis factor

USA – United States of America (Spojené státy Americké)

USD – The United States dollar

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

VAMPIRE – Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the REtina

WHO – World Health Organization

YLDs – years lived with disability (léta prožitá s nemocí)

YLLs – years of life lost (léta ztraceného života)

ZD – zdraví dobrovolníci

2. Souhrn

Depresivní porucha je vysilující a nejčastěji se vyskytující duševní porucha. Dle Světové zdravotnické organizace v roce 2019 celosvětově depresí trpělo přibližně 280 milionů obyvatel. Vědecké studie usilující o identifikaci biomarkerů pro diagnostiku a léčbu depresivní poruchy dosud nenalezly žádný biomarker, který by dosáhl dostatečné senzitivity a specificity. Cílem studie bylo najít možnou souvislost mezi retinální mikrovaskulární patologií a depresivní poruchou u negeriatrické populace. Nemocní s depresí byli hospitalizováni na Psychiatrické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Snímky sítnice byly získány pomocí stacionární kamery Fundus FF450 od Zeiss a přenosné kamery od oDocs. Celkem se studii zúčastnilo padesát pacientů s depresivní poruchou (muži $N = 18$, ženy $N = 32$) ve věku 16 až 55 let (průměrný věk mužů $33,7 \pm 9,9$ let, průměrný věk žen $37,9 \pm 11,5$ let), kteří byli srovnáni s padesáti duševně zdravými jedinci (muži $N = 28$, ženy $N = 22$) ve věku 18 až 61 let (průměrný věk mužů $35,3 \pm 9,2$ let, průměrný věk žen $36,6 \pm 10,6$ let). U pacientů byla diagnostikována depresivní epizoda ($N = 26$) nebo rekurentní depresivní porucha ($N = 24$) podle klasifikace MKN-10. Výsledky potvrdily statisticky významné mikrovaskulární změny na sítnici oka u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání s kontrolní skupinou duševně zdravých jedinců. Byla zjištěna významně větší šířka cévek ($P < 0,0001$) a žilek ($P < 0,001-0,0001$) u pacientů s depresí. Podle literárních zdrojů je akutní a chronický zánět nervové tkáně spojen s mikrovaskulárními změnami. Endotel se stává hlavním účastníkem zánětlivé reakce poškozující okolní tkáň a její funkci. Protože sítnice a mozková tkáň sdílejí společný embryonální původ a jsou si anatomicky blízké, předpokládáme podobnou mikrovaskulární patologii v sítnici a v mozku při depresivní poruše. Naše výsledky mohou přispět k lepšímu pochopení etiopatogeneze deprese a k její personalizované léčbě.

3. Summary

Depressive disorder is a debilitating and most common mental disorder. According to the World Health Organization, approximately 280 million people worldwide suffered from depression in 2019. Studies seeking to identify biomarkers for depressive disorder diagnosis and treatment have not yet found any one candidate which achieves a sufficient sensitivity and specificity. The aim of the study was to find a possible association between retinal microvascular abnormality and major depression in a non-geriatric study population. The participants with major depression were hospitalised at the University Hospital in Hradec Kralove, Department of Psychiatry. Retinal images were obtained using a stationary Fundus camera FF450 by Zeiss and a hand-held camera by oDocs. Fifty patients (men $N = 18$, women $N = 32$) aged 16 to 55 (men's average age 33.7 ± 9.9 years, women's average age 37.9 ± 11.5 years) were compared with fifty mentally healthy subjects (men $N = 28$, women $N = 22$) aged 18 to 61 (men's average age 35.3 ± 9.2 years, women's average age 36.6 ± 10.6 years) in a cross-sectional design. The patients were diagnosed with a single depressive episode ($N = 26$) or a recurrent depressive disorder ($N = 24$) according to the ICD-10 classification. Our results confirmed significant microvascular changes in the retina in the patients with depressive disorder in comparison to the control group of mentally healthy subjects, with significantly larger arteriolar ($P < 0.0001$) as well as venular ($P < 0.001-0.0001$) calibres in major depression. According to the literature, acute and chronic neuroinflammation is associated with changes in the microvascular form and function. The endothelium becomes a major participant in the inflammatory response damaging the surrounding tissue and its function. Because the retina and brain tissue share a common embryonic origin and are situated near each other, we suspect similar microvascular pathology in the retina and in the brain in major depression. Our results may contribute to a better understanding of depression etiopathogenesis and to its personalized treatment.

4. Úvod do problematiky

Depresivní porucha je vysilující a nejčastěji se vyskytující duševní porucha. V roce 2019 celosvětově depresí trpělo přibližně 280 milionů obyvatel (WHO 2023). Může vzniknout jako ojedinělá epizoda nebo opakující se (rekurentní) epizody. Nejkonzistentnějším zjištěním ze všech studií o prevalenci a incidenci unipolární DP je to, že je přibližně dvakrát častější u žen než u mužů. Tento rozdíl mezi pohlavími začíná v rané dospělosti, nejvýrazněji se projevuje u lidí mezi 30. a 45. rokem věku a nadále přetrvává i u starších osob. Protože neexistují žádná data (kromě biologicko-hormonálních rozdílů), která by vysvětlila proč ženské pohlaví samo o sobě znamená zvýšenou zranitelnost vůči depresi, byly navrženy následující faktory, které by mohly vysvětlit rozdíl u pohlaví. Těmito faktory jsou zvýšená citlivost na stres, maladaptivní strategie zvládání stresu a mnohočetné sociální role (všechny jsou často pozorovány u žen) a užívání návykových látek, které mohou maskovat DP (častěji pozorované u mužů). Kromě těchto psychosociálních teorií nedávné studie ukazují, že úzkostné poruchy jsou také častější u žen, a také mohou být významným faktorem přispívajícím k vyšší depresivní morbiditě u žen. Zdá se tedy, že genderový rozdíl u unipolární deprese vyplývá z komplexní interakce zmíněných biologických a psychosociálních proměnných (Merikangas 2017).

Během posledních let bylo v psychiatrickém výzkumu vynaloženo mimořádně velké úsilí k identifikaci biomarkerů a jejich využití jako potenciálních nástrojů pro zlepšení prevence, diagnostiky, odpovědi na farmakoterapii a vývoj nových léků u psychiatrických poruch. Na rozdíl od jiných onemocnění jsou duševní nemoci klasifikované podle diagnostických kategorií se širokým seznamem symptomů. V důsledku toho pacienti, u kterých byla diagnostikována stejná duševní porucha, vykazují velkou heterogenitu klinických projevů. Tato skutečnost, spolu s neúplnou znalostí neurochemických změn, přispívá k omezené účinnosti současných farmakologických postupů. V tomto ohledu se stává identifikace biomarkerů zásadní pro usnadnění diagnostiky, kdy tyto markery by mohly blíže určit jednotlivé podskupiny nemocných se stejným syndromem, což by vedlo ke zpřesnění léčby (García-Gutiérrez 2020).

Pochopení neurobiologie depresivní poruchy zůstává jednou z hlavních výzev v neurovědách. Vědecké studie usilující o identifikaci biomarkerů pro diagnostiku a léčbu depresivní poruchy dosud nenalezly žádného kandidáta, který by dosáhl dostatečné senzitivity a specificity (Slaney 2018).

4.1. Depresivní porucha

U typických depresivních epizod (lehká – F32.0, středně těžká – F32.1, těžká – F32.2 a těžká s psychotickými příznaky – F32.3) jedinec obvykle trpí depresivní náladou, ztrátou zájmu o požitky a pocitem snížené energie vedoucím ke zvýšené únavě a snížené aktivitě. Často se výrazná únava dostavuje i po malé námaze (WHO, ICD-10).

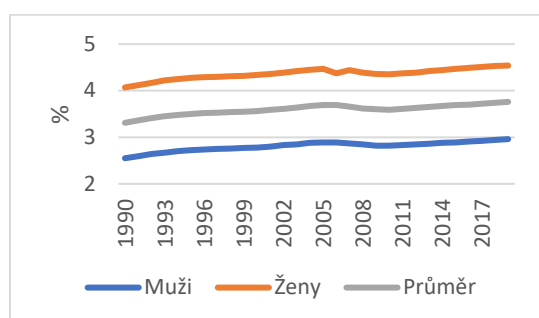
4.1.1. Epidemiologie

Depresivní porucha patří mezi nejčastěji se vyskytující duševní poruchy. Jedná se o závažné onemocnění s vysokým rizikem ohrožení života sebevražednými pokusy. Celoživotní prevalence depresivní poruchy je 5-20 %. U nemocných, kteří trpí somatickými onemocněními, bývá jednorocní prevalence deprese vyšší. U nemocných s maligním nádorovým onemocněním je to 22–33 %, 33 % u nemocných po cévní mozkové příhodě a 45 % u pacientů po infarktu myokardu. Depresivní porucha patří mezi nemoci, které způsobují svému nositeli největší zátěž invalidizací (Hosák 2015).

4.1.1.1. Depresivní porucha ve světě

Celosvětově depresí trpí přibližně 280 milionů obyvatel (WHO 2023). Prevalence depresivní poruchy ve světě u obou pohlaví od roku 1990 do roku 2019 stoupla z 170 797 770,81 na 279 606 278,74 případů (IHME GBD 2023). Procentuální poměr je zobrazen v Grafu 1.

Graf 1.: Průměrná prevalence depresivní poruchy ve světě (IHME GBD 2023)



DALYs (disability-adjusted life years) - ztracená léta života v důsledku zneschopnění nemocí se celosvětově zvýšila u obou pohlaví z 29 089 267,47 na 46 863 642,09 let; YLDs (years lived with disability) – léta prožitá s nemocí: z 29 089 267,47 na 46 863 642,09 let; YLLs (years of life lost) – léta ztraceného života se naopak snížila z 2 055 909 539,72 na 1 677 046 290,57 let (IHME GBD). Grafické znázornění je na Obrázku 1.

Obrázek 1. Infografika (Wikipedia 2012)



V roce 2019 byla největší prevalence depresivní poruchy ve světě u obou pohlaví v Řecku – 6,52 %, na druhém místě bylo Španělsko – 6,04 %, na třetím Portugalsko – 5,88 %. Česká republika byla v roce 2019 na 96. místě – 3,84 % (IHME GBD 2023).

4.1.1.2. Socioekonomické aspekty deprese

Protože depresivní porucha zůstává celosvětově mezi nejvíce zatěžujícími onemocněními, závažně ovlivňuje každodenní fungování a kvalitu života jednotlivců a významně přispívá ke globální invaliditě (Friedrich 2017, Liu 2020, WHO 2017, 2020). Depresivní porucha je nyní celosvětově považována za hlavní příčinu invalidity (Friedrich 2017). Například Greenberg a spolupracovníci spočítali ekonomické ztráty v USA, spojené s onemocněním deprese. Není divu, že depresivní porucha si také v USA vybírá vysokou osobní a ekonomickou daň. GBD (The Global Burden of Disease) zjistila, že ze všech duševních poruch a poruch chování, které postihují dospělé v USA, způsobila největší zátěž depresivní porucha, která v roce 2016 představovala 2,7 milionu let života dle DALY (The US Burden of Disease 2018). Mezi lety 2013 a 2016 zažilo 8,1 % dospělých v USA ve věku ≥ 20 let depresivní epizodu. Navíc 80 % dospělých s DP uvádělo potíže se zaměstnáním a dalšími každodenními činnostmi v důsledku deprese (Brody 2018). Ekonomická zátěž dospělých v USA s DP v průběhu času významně vzrostla: 83,1 miliard USD v roce 2000 (hodnoty dle roku 2000) (Greenberg 2003), 173,2 miliard USD v roce 2005 (hodnoty dle roku 2012) a 210,5 miliard USD v roce 2010 (hodnoty dle roku 2012) (Greenberg 2015). Odhad pro rok 2010 zahrnoval 47 % přímých nákladů, 5 % nákladů souvisejících se sebevraždou a 48 % ztrát spojených s absencí na pracovišti (Greenberg 2015). Greenberg a kolegové ve své studii pro hodnocení přírůstkové ekonomické zátěže dospělých s DP v USA, použili konstrukci, která kombinovala původní odhady a odhady založené na literatuře, se zaměřením na klíčové změny mezi lety 2010 a 2018. Míru prevalence DP podle pohlaví, věku a zaměstnání a stav léčby v průběhu času

byly odhadnuty na základě Národního průzkumu užívání drog a zdraví (NSDUH). Přírůstkové přímé náklady a náklady na pracoviště na jednotlivce s DP byly primárně odvozeny z údajů o administrativních nárocích a údajů NSDUH pomocí srovnávacích analýz jednotlivců s a bez DP. Společenské přímé náklady a náklady na pracovišti byly extrapolovány vynásobením odhadů NSDUH dle počtu osob s DP a odhadem přímých nákladů a nákladů spojených se zaměstnáním na jednoho pacienta. Pod pojmem „náklady spojené se zaměstnáním“ rozumí se náklady spojené s absencí zaměstnance na pracovišti a snížení produktivity práce v důsledku nemoci. Náklady spojené se sebevraždou byly odhadnuty pomocí metody lidského kapitálu (Greenberg 2012). Výsledky ukázaly, že počet dospělých v USA s DP se mezi lety 2010 a 2018 zvýšil o 12,9 %, z 15,5 na 17,5 milionů, zatímco podíl dospělých s DP ve věku 18-34 let se zvýšil z 34,6 % na 47,5 %. Během tohoto období se přírůstková ekonomická zátěž dospělých s DP zvýšila o 37,9 % z 236,6 miliard USD na 326,2 miliard USD (hodnoty dle roku 2020). Všechny složky přírůstkové ekonomické zátěže se zvýšily (tj. přímé náklady, náklady související se sebevraždami a náklady spojených se zaměstnáním – zase nechápu, co to jsou náklady na pracovišti, jak vznikají, asi to chce použít jiný termín), přičemž největší nárůst byl pozorován u nákladů na pracovišti a to 73,2 %. V důsledku toho se složení nákladů v roce 2018 významně změnilo, přičemž 35 % připadá na přímé náklady (47 % v roce 2010), 4 % na náklady související se sebevraždami (5 % v roce 2010) a 61 % na náklady na pracovišti (48 % v roce 2010). Toto zvýšení podílu nákladů na pracovišti bylo v souladu s příznivějšími podmínkami zaměstnání pro osoby s DP (Greenberg 2012).

4.1.1.3. Depresivní porucha v České republice

V roce 2020 bylo zaznamenáno přes 49 tisíc případů pracovní neschopnosti s psychiatrickými diagnózami F00-F99. Častěji šlo o ženy nežli o muže (až o 14 689 více žen). Druhou nejpočetnější skupinou byly diagnózy F32 (depresivní fáze) a F33 (depresivní periodická porucha). Celkový počet případů pracovní neschopnosti u diagnóz F32-F33 v roce 2020 byl 2 891. Průměrná délka trvání jednoho případu pracovní neschopnosti u deprese v roce 2020 činila 102,6 dni. Počet případů pracovní neschopnosti u deprese v roce 2020 na 100 tisíc pojištěnců dosáhl 123. Celkový počet prostonaných dnů u pacientů s dg. F32-F33 byl 296 708. Největší podíl na pracovní neschopnosti z psychiatrických diagnóz měly u obou pohlaví diagnózy ze skupiny F4 – neurotické, stresové a somatoformní poruchy (bez F42 – obsedantně-kompulzivní porucha), který činil 8 656 případů, s celkovým počtem prostonaných dnů 666 394. V přepočtu na 100 tisíc pojištěnců počet pracovních neschopností dosáhl 368 případů. Na třetím místě podle počtu případů pracovních neschopnosti se umístily diagnózy F10 –

poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek, kdy bylo dosaženo 1 756 případů, s celkovým počtem prostonaných dnů 143 985. V přepočtu na 100 tisíc pojištěnců počet pracovních neschopností dosáhl 75 případů (ÚZIS 2020).

V roce 2020 pro psychiatrické diagnózy F00-F99 bylo vyplaceno 27 697 invalidních důchodů 1. stupně, 14 380 invalidních důchodů 2. stupně a 62 619 důchodů 3. stupně. Nejvíce vyplacených invalidních důchodů 1. stupně a nově přiznaných invalidních důchodů v roce 2020 bylo pro diagnózy F4 (bez F42). Nejvíce nově přiznaných invalidních důchodů 2. stupně v roce 2020 bylo pro diagnózy F32-F33 – depresivní fáze a periodická depresivní porucha. Nejvíce vyplacených invalidních důchodů 3. stupně stejně jako největší počet nově přiznaných invalidních důchodů 3. stupně v roce 2020 bylo zaznamenáno u diagnóz F2 – schizofrenie a jiné psychotické poruchy. Viz Tabulky 1-9 (ÚZIS 2020).

Dle ÚZIS ČR největší skupinou psychiatrických diagnóz léčených v psychiatrických ambulancích v roce 2021 byly F4 neurotické a úzkostné poruchy (bez F42) – 37,1 %, na druhém místě je F0 – organické duševní poruchy a G30 – Alzheimerova nemoc – 14,1 % a na třetím místě je F32-F33 – 13,8 % (ÚZIS 2021).

Tabulka 1. Počet pacientů s depresivní poruchou léčených v psychiatrických ambulancích (ÚZIS 2021)

Rok	F32 + F33
2010	79 955
2011	82 717
2012	83 301
2013	84 924
2014	85 388
2015	85 434
2016	85 794
2017	86 845
2018	87 370
2019	89 383
2020	88 706
2021	90 243
% celkem z diagnóz F00-F99	13.8 %

Tabulka 2. Počet pacientů léčených s depresivní poruchou podle pohlaví v ambulantních psychiatrických zařízeních v r. 2021 v ČR (ÚZIS 2021)

Diagnóza	Pohlaví		Celkem
	Muži	Ženy	
F32 + F33	25 900	64 343	90 243
% celkem	28,71 %	71,29 %	100 %

Tabulka 3. Počet pacientů léčených s depresivní poruchou podle věkových skupin v ambulantních psychiatrických zařízeních v r. 2021 v ČR (ÚZIS 2021)

Diagnóza	Věková kategorie								Celkem
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	
F32 + F33	1 860	4 801	6 949	15 779	20 951	21 054	14 029	4 820	90 243
% celkem	2.06	5.32	7.7	17.48	23.21	23.33	15.54	5.34	100 %

Tabulka 4. Průměrná délka hospitalizace ve dnech (ÚZIS 2021)

Diagnóza	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
F32 + F33	28,0	26,3	26,7	26,0	26,1	24,9	24,1	24,4	23,4	21,1	18,7	19,0

Průměrná délka hospitalizace u deprese se zkracuje během let, to může být dáno úspěšnou reformou psychiatrické péče v ČR.

Tabulka 5. Průměrná délka hospitalizace dle věku ve dnech (ÚZIS 2021)

Diagnóza	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
F32 + F33	18,9	18,0	17,7	18,4	20,1	20,2	19,7	11,7

Tabulka 6. Základní ukazatele pracovní neschopnosti podle pohlaví u pacientů s depresivní poruchou v roce 2021 v ČR (ÚZIS 2021)

Diagnóza:	Počet případů	Počet prostonaných dnů	Počet případů na 100 000 pojištěnců	Průměrné trvání 1 případu ve dnech
F32 + F33				
Muži	3 196	349 128	136	109,2
Ženy	7 062	830 025	300	117,5
Celkem	10 258	1 179 153	218	115,0

Tabulka 7. Počet vyplacených invalidních důchodů v roce 2021 v ČR (ÚZIS 2021)

Diagnóza	ID 1. stupně	ID 2. stupně	ID 3. stupně	Celkem
F32 + F33	5 725	3 778	4 982	14 485

Tabulka 8. Počet vyplacených invalidních důchodů dle věkových kategorií v roce 2021 s diagnózou F32+F33 v ČR (ÚZIS 2021)

	Věková kategorie						Celkem
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
ID 1. stupně	1	107	333	1 555	2 846	883	5 725
ID 2. stupně	1	62	201	901	1 918	696	3 778
ID 3. stupně	4	66	318	1 004	2 167	1 423	4 982

Tabulka 9. Počet nově přiznaných invalidních důchodů dle věkových kategorií v roce 2021 s diagnózou F32+F33 v ČR (ÚZIS 2021)

	Věková kategorie						Celkem
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
ID 1. stupně	3	22	55	185	304	46	615
ID 2. stupně	0	14	22	82	156	22	296
ID 3. stupně	2	5	11	36	58	12	124

4.1.2. Etiopatogeneze

Depresivní porucha může vzniknout bez psychologicky srozumitelného spouštěcího mechanismu. Často však manifestace i průběh depresivní poruchy souvisí s životními problémy nemocného. Přechodné pocity smutku a rozladění jsou běžnou životní zkušeností, přiměřenou

a srozumitelnou adaptační reakcí na stres, na pocit frustrace, na ztrátu blízkého člověka apod. Od těchto psychofyzilogických stavů, které život jedince v zásadě nenarušují, je však nutné odlišovat dlouhodobé nebo často se opakující psychopatologické změny nálady – depresivní poruchy. Příčina depresivních poruch není dosud zcela objasněna (Hosák 2015).

K vysvětlení patofyziologie deprese bylo vytvořeno velké množství hypotéz. Jedna z nejstarších a převládajících je monoaminová hypotéza, která je spojována s nedostatkem monoaminových přenašečů v mozku – neurotransmiterů, především serotoninu a noradrenalinu (Schildkraut 1965). Ve druhé polovině 20. století byl již proveden dostatek studií, které popisovaly možný vliv metabolismu monoaminů na chování (Durell 1960, Kety 1962, Axelrod 1963, Freedman 1963, Klerman 1963, Himwich 1964, Prange 1964, Schildkraut 1964, Costa 1965). Noradrenalin je přítomen v mnoha oblastech mozku, ale nejvyšší jeho koncentrace se nachází v hypotalamu. Nejvyšší koncentrace dopaminu se nachází v ocasatých a lentiformních jádrech a pouze minimální koncentrace tohoto aminu se objevuje ve většině ostatních oblastí mozku. Adrenalin, přítomný periferně ve dřeni nadledvin, se vyskytuje v mozku v nízkých koncentracích a nemusí mít centrální funkční význam. Serotonin se nachází ve velkých koncentracích v různých periferních tkáních, je také přítomen v mozku ve značné koncentraci a jeho distribuce se obecně podobá norepinefrinu (Crawford 1958, Carlsson 1960, Crossland 1963). V závěru studie Schildkrauta a kol. je uvedeno, že existují přesvědčivé důkazy na podporu teze, že antidepresivní účinky jak inhibitorů monoaminoxidázy, tak i léčiv podobných imipraminu, jsou zprostředkovány prostřednictvím katecholaminů a že obě tyto třídy léčiv zvyšují různými biochemickými mechanismy účinku hladiny aktivních katecholaminů na místech adrenergických receptorů (Schildkraut 1965).

Genetika se zabývá dědičností depresivní poruchy. Podíl na jejím rozvoji má interakce ekologických (externích) a významných stresových faktorů s genetickou náchylností, včetně epigenetických mechanismů (Levinson 2006, Firk 2007). Síla výsledku studií genetického mapování závisí na relativním riziku, které lze připsat každému specifickému genu nebo interakci (James 1971, Risch 1987). U polygenních mechanismů, které jsou základem náchylnosti k depresi, nemůže být největší relativní riziko přisouzené kterémukoli lokusu. Je žádoucí identifikovat charakteristiky, které předpovídají největší možné celkové relativní riziko. U depresivní poruchy mezi ně patří věk na začátku nemoci, ve 30 letech nebo dříve (Cadoret 1977, Mendlewicz 1981, Weissman 1984a, 1984b, Bland 1986, Price 1987, Kupfer 1989, Weissman 1993) a opakující se epizody onemocnění (Bland 1986, Gershon 1986, Kendler 1993a, 1994, 1999). Relativní riziko pro recidivující a časně nastupující depresivní poruchu je pravděpodobně čtyř- až pětinasobné u příbuzných osob s depresí oproti běžné

populaci (Weissman 1982, 1993, Bland 1986, Marazita 1997). Zatímco příbuzní probandů s bipolární poruchou jsou vystaveni zvýšenému riziku deprese, obráceně tomu tak není (Maier 1992). Většina genetických studií depresivní poruchy zvažovala malý soubor funkčních polymorfismů relevantních pro monoaminergní neurotransmisi. Metaanalýzy naznačují malou pozitivní souvislost mezi polymorfismem v oblasti promotoru serotoninového transportéru (5-HTTLPR) a bipolární poruchou, sebevražedným chováním a osobnostními rysy souvisejícími s depresí, ale zatím ne s depresivní poruchou samotnou. Tento polymorfismus může však také ovlivnit vlastnosti související se stresovou zranitelností (Sen 2004, Schinka 2004, Gillespie 2005, Hoefgen 2005, Levinson 2006).

S rostoucím pokrokem v psychoneuro-imunologickém výzkumu byla věnována pozornost abnormálním mozkově-endokrinně-imunitním interakcím a změnám v zánětlivých odpovědích, které se podílejí na patogenezi deprese. Pokud jde o endokrinní aspekty, hypotéza osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HHN) předpokládá její dysregulaci a změnu v glukokortikoidní odpovědi na stres, čímž se podílejí na rozvoji deprese a to ještě před abnormalitami v oblasti neurotransmiterů (Dinan 1994).

Makrofágová teorie a cytokinová hypotéza se zaměřují na imunitní aspekty rozvoje depresivní poruchy a předpokládají významnou roli nadměrné sekrece makrofágových monokinů a zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů a jejich působení jako neuromodulátoru u depresivních jedinců. Patologické procesy v mozku, jako jeho zranění nebo infekce, mohou narušit normální chod buněčné proliferace prostřednictvím mikrogliaální aktivace a uvolnění zánětlivých mediátorů v mozku, jako jsou cytokiny (Smith 1991).

Novější teorie deprese považuje stresem vyvolané snížení neurogeneze za důležitý příčinný faktor vyvolávající depresivní epizody (Jacobs 2000). Tyto teorie vedly ke vzniku zánětlivé a neurodegenerativní hypotézy, která předpokládá, že zánětlivé procesy vedou ke snížení neurogeneze a zvýšení neurodegenerace v mozku pacientů trpících depresí (Maes 2009). Další hypotéza, podporovaná rostoucím množstvím důkazů, naznačuje, že zánět doprovázený zvýšeným oxidačním a nitrosativním stresem, může hrát klíčovou roli v patogenezi DP (Pasco 2010, Gardner 2011). Tento stres se projevuje jako zvýšená peroxidace lipidů a zvýšená produkce mitochondriálních reaktivních forem kyslíku (mtROS) (Alcocer-Gomez 2014, Anderson 2014). Ta může indikovat přítomnost mitochondriální dysfunkce. Navíc ROS může způsobit poškození biomolekul, včetně DNA. U pacientů s depresí byla zjištěna zvýšená koncentrace 8-oxoguaninu, který je markerem oxidativního poškození DNA (Irie 2001, 2003, Forlenza 2006, Kupper 2009, Maes 2009, Wei 2009, Czarny 2015, 2018, Lindqvist 2017).

4.1.2.1. Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) je glykoprotein přenášející cholesterol, syntetizovaný hlavně v játrech. ApoE se podílí na tvorbě myelinu a regeneraci po poškození neuronů nebo během vývoje neuronů (Boyles 1989). ApoE existuje ve třech běžných izoformách označených E2, E3 a E4. Gen se nachází na chromozomu 19q13.2 a má tři alely (e2, e3 a e4), které určují šest různých genotypů (e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4 a e4/e4). Alela e3 je nejrozšířenější v obecné populaci. Alela ApoE e4 je silně spojena se zvýšeným rizikem Alzheimerovy choroby (familiární a sporadické formy) (Kamboh 1995), zatímco přítomnost alely e2 může být ochranným faktorem pro rozvoj Alzheimerovy choroby (Smith 1994).

4.1.2.2. Apolipoprotein E a depresivní porucha

Riziko vzniku depresivních symptomů či depresivní poruchy mohou zvyšovat různé fyziologické faktory, včetně metabolismu lipidů a genetických variací souvisejících s lipidy (Elovainio 2005, 2006). Potenciální genetickou variantou ovlivňující symptomy ve spojení s metabolismem lipidů je gen ApoE. Deprese je navíc často doprovázena kognitivními poruchami podobnými těm, které se vyskytují u Alzheimerovy choroby (Copeland 1992). V jedné ze studií se zjistilo, že výskyt depresivní poruchy v anamnéze zvyšuje riziko Alzheimerovy choroby (Speck 1995), což je další důkaz, že polymorfismus genu ApoE může být spojen s depresí. Dosud bylo provedeno mnoho studií, které zkoumaly souvislost mezi polymorfismem genu ApoE a depresí, ale výsledky těchto studií byly často nekonzistentní (Krishnan 1996, Zubenko 1996, Fan 2006, Trazkov 2006, Zumei 2007). Jedna z nedávných metaanalýz, zahrnující 20 studií, naznačuje, že genotyp e2/e3 pravděpodobně působí jako protektivní faktor proti vzniku deprese v celkové populaci. Alela ApoE e2 působila jako protektivní faktor deprese u bělošské populace. Alela e4 a genotyp e3/e4 byly spojeny se zvýšeným rizikem vzniku deprese u starších pacientů (Feng 2015).

4.2. Spojitost psychiatrie a oftalmologie

Psychické poruchy mohou být i projevem organického poškození mozku, například v důsledku intrakraniálního procesu (nádor, cysta, zánětlivý proces, traumatická encefalopatie, mozková ateroskleróza atd). Přesná diagnostika a diferenciální diagnostika je důležitá pro psychiatra. Neurooftalmologické metody, jejichž výsledky často odrážejí mozkovou patologii, zahrnují vyšetření ostrosti zraku a zorného pole, pohybů očních bulbů, zornicových reakcí a vyšetření očního pozadí. Výsledky neurooftalmologického vyšetření by mohly potenciálně ovlivnit psychiatrickou diagnostiku a strategii léčby (Sadykov 2019).

4.3. Oko

„Oko – do duše okno“. Toto známé pořekadlo vyjadřuje koncept pohledu do očí člověka, aby bylo možné rozpoznat jeho skutečný charakter nebo záměry. Poprvé je citováno asi v polovině 16. století, ale přesný původ zůstává nejasný, protože podobná tvrzení byla formulována v několika zdrojích. Zdroje jako práce Cicera, Bible, díla Shakespeara a mnoho dalších byly uváděny jako původ. Zdálo by se, že všechny tyto zdroje formulovaly různé formy konceptu. Uměleckým zdrojem, který se nejvíce blíží současným představám, je francouzský básník Guillaume de Salluste Du Bartas (1544-1590), který popsal oči jako „tyto krásné lampy, tato okna duše“. Zůstává vysoce pravděpodobné, že však nebyl tvůrcem původního konceptu (Idiom origins 2023).

4.3.1. Embryologie lidského oka

Základy oka vznikají již na začátku neurulace, to je vznik neurální trubice, během 22. dne vývoje embrya. Tento proces pokračuje po celou dobu vývoje plodu a je ukončen v 9. měsíci vývojem periferních cév sítnice, myelinizací vláken očního nervu a vymizením pupilární membrány. Embryonální tkáň oka pocházejí z ektodermu a mezodermu. Ektoderm se dělí na neuroektoderm (např. neurosenzorická sítnice a pigmentový epitel sítnice), buňky neurální lišty (např. stroma rohovky a endotel, stejně jako cévnatka) a povrchový ektoderm (například spojivkový epitel, rohovkový epitel a čočka) (Tripathi 1991, Ocular development 2017).

4.3.2. Sítnice (retina)

Sítnice je důležitým smyslovým orgánem, který je snadno dostupný pro vyšetření pomocí zobrazovacích technik. Je považována za rozšíření centrálního nervového systému (CNS) kvůli jejich společnému embryologickému původu, neuronální organizaci a metabolickým substrátům. Sítnice také vykazuje podobnosti s mozkem z hlediska vývoje, funkčnosti a imunologie (Appaji 2020).

Sítnice je strukturována na třech hlavních úrovních. První úroveň rozkládá výstup fotoreceptorů na informační toky. Druhý spojuje tyto proudy se specifickými typy gangliových buněk sítnice. Třetí kombinuje bipolární a amakrinní buněčnou aktivitu k vytvoření kódování, které je přenášeno do mozku prostřednictvím optického traktu. Embryologicky je sítnice prodloužením diencefala a oba orgány sdílejí podobný vzorec vaskularizace během vývoje (Risau 1997, Patton 2005, 2007, Hughes 2000, Dorrell 2002, Luty 2002). Výživa zevní sítnice (fotoreceptory) je pasivně obstarávána cévnatkou. Nicméně vaskulatura sítnice, která zásobuje vnitřní sítnici, je srovnatelná s vaskulaturou CNS a využívá přísně regulovanou buněčnou

bariéru (Trost 2016). Mikrovaskulární a makrovaskulární zásobení mozku a sítnice krví má podobnost ve struktuře a regulačním procesu cévního systému. Mezi makrovaskulárním a mikrovaskulárním krevním zásobením mozku a sítnice existuje úzká anatomická korelace a obě cévní sítě sdílejí podobné vaskulární regulační procesy (Lassen 1964, Hardy 1997, Delaey 2000, Patton 2005).

Sítnice i mozek tvoří metabolicky vysoce aktivní tkáně, které kladou mimořádné nároky na metabolické substráty prostřednictvím vaskulárních sítí. Na rozdíl od tkání jiných orgánů jsou mozek a sítnice výhradně omezeny na glukózu jako substrát pro svůj energetický metabolismus (Clarke 1999).

4.3.2.1. Embryologie

Vnitřní vrstva oční koule – tunica interna oculi vzniká jako výchlíпка z diencefala. Ta byla na začátku sférická, pak se směrem zvenčí prohnila do tvaru očního pohárku, který se tím stal dvojrstevným (Čihák 2004).

4.3.3. Oční pozadí

Oční pozadí je část sítnice (dozadu od ora serrata), přehlédnutelná zřepředu při vyšetřeni oftalmoskopem. Je na něm patrný disk zrakového nervu, kam se sbíhají nemyelinisovaná nervová vlákna z ganglion nervi optici, tj. z ganglionových buněk sítnice. Je to okrouhlý terč, uložený dovnitř od osy bulbu. Má průměr kolem 1,5 mm. Toto místo na sítnici je zcela zaplněno nervovými vlákny. Při pohledu na oční pozadí je bělavé a lehce vystouplé jakožto papila zrakového nervu. Uprostřed vystouplé papily je jamka – excavatio disku. V této jamce vstupuje na sítnici a. centralis retinae (která přichází jako větev a. ophthalmica, zanořena do n. opticus) a odtud se bohatě větví po sítnici (obrázky 2 a 3). Paralelně s a. centralis retinae a s jejími větvemi jde v. centralis retinae a její přívodné větve. Zevně od discu zrakového nervu a zevně od osy bulbu je místo nejostřejšího vidění – žlutá skvrna, složená převážně z čípků a bez větších cévních větví (Čihák 2004).

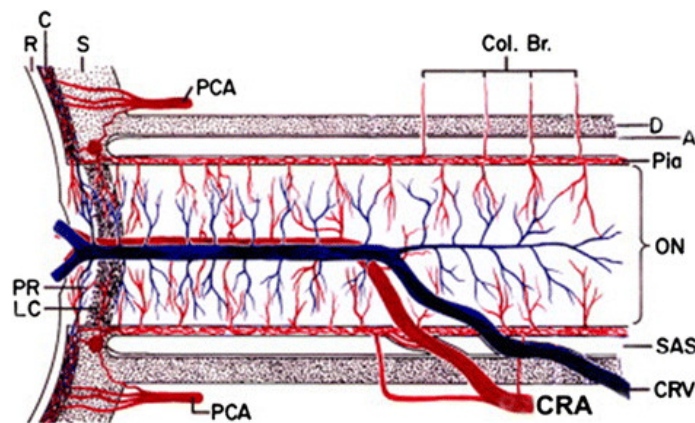
4.3.4. Původ retinálních cév

Arteria ophthalmica začíná z obloučku a. carotis interna, obráceného konvexitou dopředu nad tvrdou plenou mozkovou. Jde dopředu do canalis opticus, leží zprvu laterálně od silného n. opticus, který po vstupu do očníce překročí a pokračuje směrem k vnitřnímu hornímu úhlu očníce.

Arteria centralis retinae je poměrně krátká tepna, větev a. ophthalmica, která asi 1 cm za bulbem vniká zdola z mediální strany do n. opticus a vystupuje na discus nervi optici (Obrázek 2). Odtud se větví do celé sítnice, přičemž zvláštní tenké větvičky jdou k macula lutea – aa. maculares. V. centralis retinae probíhá a větví se shodně s tepnou a s jejími větvemi. Žíly však nejdou vždy přesně paralelně s tepnami a ty na řadě míst překřizují průběh žil, přes které přecházejí povrchově. Tepny sítnice jsou tepny konečné. Jejich větve a kapilární pleteně dosahují do vnitřní vrstvy jader sítnice (tj. do vrstvy bipolárních buněk), takže nezasobují tyčinky a čípky (Čihák 2004).

Žíly oka vedou vesměs podél tepen. Výjimka z tohoto pravidla jsou žíly z řečiště aa. ciliares posteriores breves et longae, kde se žíly vějířovitě ze všech stran sbíhají do vv. vorticosae, které jsou čtyři. Skléru opouštějí za ekvátorem, každá v jednom ze čtyř kvadrantů bulbu (v horním vnitřním, horním zevním, dolním vnitřním a v dolním zevním kvadrantu) a po spojení se žilami okohybných svalů se vlévají – tak jako všechny ostatní žíly oka – do v. ophthalmica superior, která se vlévá do sinus cavernosus a do v. ophthalmica inferior, která ústí nejčastěji do plexus pterygoideus (Čihák 2004).

Obrázek 2. Schématické znázornění cév ve zrakovém nervu (Hayreh 1974)

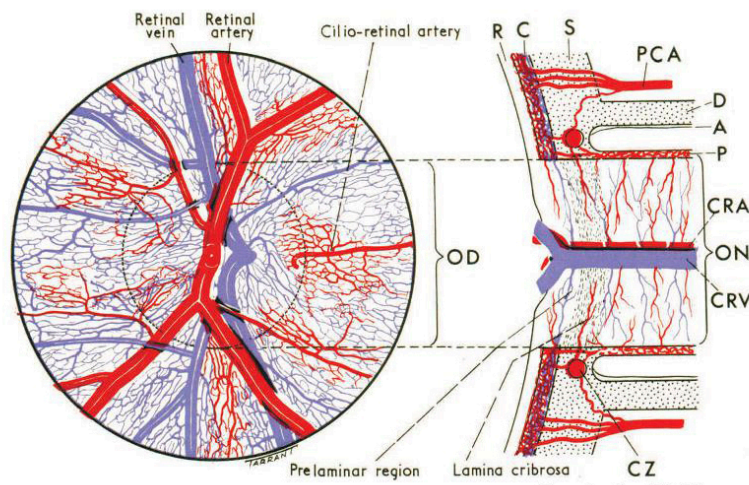


- | | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| A – arachnoid; | CRV – central retinal vein; | PR – prelaminar region; |
| C – choroid; | D – dura; | R – retina; |
| CRA – central retinal artery; | LC – lamina cribrosa; | S – sclera; |
| Col. Br. – collateral branches
supplying the optic nerve | ON – optic nerve; | SAS – subarachnoid space; |
| pial plexus; | PCA – posterior ciliary
artery; | |

4.3.5. Cévní zásobení sítnice

Sítnice je vyživována ze dvou cévních systémů – ze sítnicových a choroidálních cév. Oba pocházejí z arteria ophthalmica, která je první větví vnitřní karotické arterie. Sítnicové cévy zásobují sítnicové vrstvy. Zevní vrstvy jsou avaskulární a jsou vyživovány difuzně z arteria choriokapilaris. Hranicí těchto dvou zdrojů zásobování je zevní plexiformní vrstva. Centrální sítnicová arterie je konečnou arterií a nemá žádné významné anastomózy. Po výstupu z papily zrakového nervu se arteria centralis retinae dělí na horní a dolní arterie a dále na nazální a temporální větve (Obrázek 3). Obvykle po prvním dělení ztrácejí arterie elastická vlákna a vnitřní elastickou membránu a stávají se arterioly. Arterie a žíly probíhají ve vrstvě nervových vláken. Arterioly a venuly prostupují do hlubších vrstev a tvoří dvě hlavní mikrovaskulární sítě. Povrchovou – ve vrstvě nervových vláken a ganglionových buněk a hlubokou – ve vnitřní nukleární vrstvě. Kapiláry zcela chybí ve fovee (která je vyživována z choriokapilaris) a v nejzazší periférii. Foveolární avaskulární zóna má průměr 400-500 μm . Cilioretinální arterie, odvozená z malých anastomóz ze zadních ciliárních arterií, je variabilní. Vystupuje z temporálního okraje terče zrakového nervu a směřuje k makule. Žilní drenáž obvykle sleduje arteriální zásobení. Sítnicové žíly jsou ve vnitřní části sítnice. Sítnicové žíly odvádějí krev do centrální sítnicové žíly, která je umístěna temporálně od arterie a vstupuje do kavernozního sinu nebo do vena ophthalmica superior. Sítnicové kapiláry mají průměr 5-6 μm a skládají se ze dvou vrstev – z endotelových buněk a z vrstvy pericytů. Tonus sítnicových cév závisí na stupni konstriktce zprostředkované buňkami hladkého svalstva a pericytů. Nediferencované mezenchymové buňky (pericyty) kromě toho podporují cévní stěnu a mohou ovlivňovat proliferaci endotelových buněk. Sítnicový kapilární endotel tvoří strukturální a fyziologickou bariéru mezi intraluminálními složkami a extravaskulárním prostředím. Endotelové buňky jsou nefenestrovány. Mají těsná spojení tvořící vnitřní hemoretinální bariéru. Endotelové buňky produkují oxid dusný, který uvolňuje tonus pericytů a působí tak vazodilataci, dále endoteliny, které jsou mocnými vazokonstriktivními látkami (Kuchynka 2016).

Obrázek 3. Schématické znázornění krevního zásobení zrakového nervu (Hayreh and Perkins 1968)



A – arachnoid;

C – choroid;

CRA – central retinal artery;

CRV – central retinal vein;

CZ – circle of Zinn and

Haller;

D – dura;

OD – optic disc;

ON – optic nerve;

P – pia;

PCA – posterior ciliary arteries;

R – retina;

S – sclera;

4.3.6. Sítnice a mozek

Během embryonálního vývoje vybíhají sítnice a zrakový nerv z diencephala a jsou tedy považovány za součásti CNS. Sítnice se skládá z vrstev specializovaných neuronů, které jsou vzájemně propojeny synapsí. Světlo, které vstupuje do oka, je zachycováno buňkami fotoreceptorů v nejvzdálenější vrstvě sítnice, která iniciuje kaskádu neuronových signálů, které nakonec dosáhnou retinálních gangliových buněk (RGB), axonů, z nichž tvoří zrakový nerv. Tyto axony se prolínají do laterálního genikulárního jádra v thalamu a do colliculus superior ve středním mozku, z něhož se informace dále přenáší na vyšší centra vizuálního zpracování, která nám umožňují vnímat obraz našeho světa (Dowling 2002).

Navzdory své rozmanité morfologii RGB mají typické vlastnosti neuronů CNS a obecně zahrnují buněčné tělo, dendrity a axon. Axony z mnoha RGB se shromažďují a tvoří optický nerv (Berson 2008).

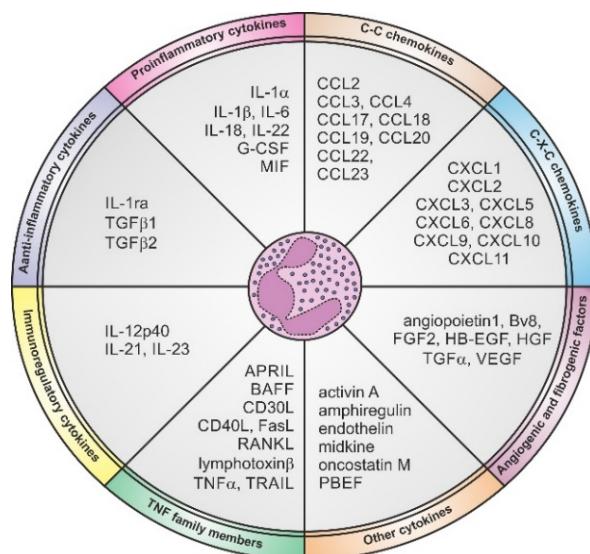
Zrakový nerv se sbíhá z gangliových buněk sítnice na discus optici a jeho vlákna jsou až do průchodu nervu sklérou nemyelinisovaná. Teprve po průchodu skrze lamina cribrosa dostávají vlákna n. opticus myelinové pochvy, které jsou, tak jako v CNS, vytvářeny buňkami oligodendroglie. Současně od očního bulbu dozadu až do průchodu nervu v canalis opticus

sahají obaly nervu, tvořené pokračováním mozkových plen: vagina externa – pokračování dura mater; vagina interna – dvojitě vrstvené pokračování arachnoidey a pia mater. Spatia intervaginalia jsou prostory a štěrby mezi arachnoideou a pia mater (spatium subarachnoideum) a kapilární štěrbina mezi dura mater a arachnoideou (Čihák 2004).

4.4. Cytokiny

Cytokiny jsou nízkomolekulární proteiny nebo glykoproteiny, které jsou produkovány v reakci na zánětlivé podněty hlavně makrofágy a Th buňkami (pomocné T lymfocyty), ale jsou produkovány i jinými zánětlivými buňkami, stejně jako vaskulárními buňkami a adipocyty. Makrofágy jsou hlavním zdrojem cytokinů. Produkují prozánětlivé cytokiny TNF- α , IL-1, -6, -12, -15, -18 a -32 a také protizánětlivé cytokiny IL-10 a TGF- β . Autokrinní aktivační smyčka v makrofázích může zahrnovat vlastní stimulaci IL-12 a IL-18 za vzniku IFN- γ . Makrofágy také exprimují řadu chemokinů, jako jsou MCP-1/CCL2, MCP-4/CCL13 a IL-8/CXCL8 (Tedgui 2006). T-buňky vylučují četné cytokiny včetně IFN- γ a IL-4. Krevní destičky jsou bohatým zdrojem cytokinů, chemokinů a růstových faktorů. Tyto faktory jsou zabaleny do skladovacích a-granulí a uvolňují se během aktivace krevních destiček. Například IL-1 β je produkován krevními destičkami po aktivaci trombinem. Krevní destičky také vylučují chemokiny CXC, jako je PF4/CXCL4, a chemokiny CC, jako je MIP-1 (CCL3) a RANTES (CCL5) (McNicol 2008). Buňky cévní stěny jsou zdrojem i cílem cytokinů. Endoteliální buňky produkují IL-1 α a IL-1 β , zatímco buňky hladkého svalstva produkují TNF- α , IL-1 α a IL-1 β (Smith 1991, Schiepers 2005, Cruse 2013) – Obrázek 4.

Obrázek 4. Cytokiny (Tamassia 2018)



4.4.1. Vliv cytokinů na cévy

Cévní zánětlivá reakce při DP zahrnuje komplexní interakci mezi endoteliálními buňkami, zánětlivými buňkami (neutrofilů, lymfocyty, monocytů a makrofágy), buňkami hladkého svalstva cév a extracelulárním matrixem. Cévní poškození je spojeno se zvýšeným vylučováním adhezních molekul endotelovými buňkami a proliferací zánětlivých buněk, růstových faktorů a cytokinů s následnými účinky na buňky hladkého svalstva cév, extracelulární matrix a endoteliální buňky (Sprague 2009).

Cirkulující cytokiny mají interakce se specifickými receptory na různých typech buněk a aktivují JAK-STAT, nukleární faktor-KB a signální dráhy Smad, což vede k zánětlivé reakci zahrnující buněčnou adhezi, permeabilitu a apoptózu. Cytokiny indukovaná aktivace těchto drah v endoteliálních buňkách modifikuje produkci a/nebo aktivitu vazodilatačních mediátorů (oxid dusnatý, prostacyklin, hyperpolarizační faktor odvozený od endotelu a bradykinin), jakož i vazokonstrikčních mediátorů (endotelin a angiotensin II) (Sprague 2009). Akutní a chronický zánět je spojen se změnami mikrovaskulárních forem a jejich funkcí. Při aktivaci prozánětlivými mediátory se endotel stává hlavním účastníkem vytváření zánětlivé odpovědi (Pober 2014).

Vysoké hladiny homocysteinu v plazmě jsou spojeny s aterosklerózou (Esse 2019) a s depresivními poruchami u mužů (Nabi 2013). Mikrovaskulární změny lze snadno hodnotit in vivo na sítnici oka neinvazivním způsobem. Sítnice je součástí centrálního nervového systému a je tak vhodnou náhradkou mozkové tkáně v neuropsychiatrickém výzkumu.

4.5. Vyšetření očního pozadí

Vyšetření očního pozadí je jednou ze základních vyšetřovacích metod v očním lékařství a má význam i pro jiné medicínské obory. Vyšetření se provádí pomocí oftalmoskopu (přímý, nepřímý), fundus kamery (stacionární, přenosná) a existují také varianty vyšetření na bázi mobilního telefonu.

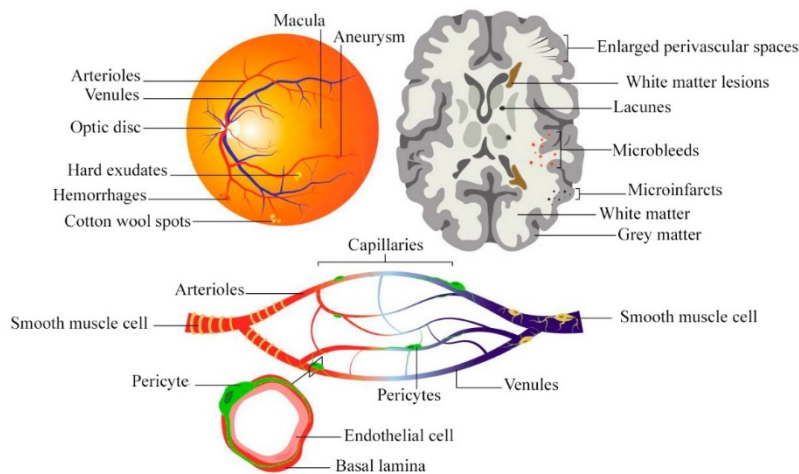
První oftalmoskop byl sestaven v prosinci v roce 1850 Hermannem von Helmholtzem (Helmholtz 1851, Duke-Elder 1954, Feldman 1995). W.T. Jackman a J.D. Webster poprvé publikovali fotografii sítnice v roce 1886. První komerčně dostupná fundus kamera byla prezentována společností Carl Zeiss v roce 1926 (Bennett 2013). Od té doby doposud bylo sestaveno a ke koupi nabízeno velké množství přístrojů, různých modifikací a vlastností od desítek různých firem.

Oční pozadí lze vyšetřit s použitím očních kapek s mydriatickým účinkem i bez nich. Záleží na oblasti vyšetření a specifikace přístroje. Při nutnosti zvětšení vyšetřovacího pole se pacientovi aplikují mydriatické kapky, které v oku blokují odpověď sfinkteru duhovky a akomodačního svalu řasnatého tělíska, to následně vede k mydriáze a cykloplegii. Délka trvání mydriatického efektu se liší podle druhu použitých kapek (National Eye Institute 2021).

Stav očního pozadí hodnotí zkušený odborník či se hodnotí pomocí počítačového softwaru, který se aktivně vyvíjí v posledních 30 letech. Druhů počítačových programů hodnotících stav očního pozadí je více. Hlavním rozdílem je způsob hodnocení. Semi-automatický software potřebuje účast člověka, automatický software vyhodnotí stav retiny s minimální účastí člověka. V posledních letech se vyvíjí programy s umělou inteligencí (National Eye Institute 2021).

Mikrovaskulární abnormality na sítnici jsou definovány jako přítomnost krvácení, vatových skvrn, aneuryzmat, exsudátů, makulárního edému, zúžení nebo rozšíření cévek a žilek (Obrázek 5). Cévy na sítnici a v mozku sdílejí mnoho podobností v anatomii a fyziologii. Abnormality těchto krevních cév se mohou vyskytovat současně na sítnici a v mozku. Snadný přístup k cerebrální vaskulatuře i nadále představuje problém. Malé cévy v mozku nejsou snadno vizualizovatelné. Retinální vaskulatura se proto často používá jako neinvazivní náhradní marker in vivo pro studium vaskulárních onemocnění mozku. Ačkoli pokroky v neurozobrazování zlepšily naše chápání role mozkové vaskulatury ve fyziologii a patologii mozku (Lavina 2016), tyto sofistikované zobrazovací metody jsou drahé a časově náročné. Fotografie očního pozadí, která je neinvazivní a nenákladnou technikou, je ideální pro přímou vizualizaci retinální mikrovaskulatury (Wong 2001, Patton 2005, Yatsuya 2010). Protože retinální mikrovaskulatura sdílí společné rysy s cerebrální mikrovaskulaturou, mohla by sloužit jako ideální náhradní metoda výzkumu (Appaji 2020).

Obrázek 5. Cévní abnormality sítnice ve vztahu ke struktuře mozku a cerebrovaskulární abnormality (Mutlu 2018)



4.6. Biomarkery

Během posledních 50 let byla definice biomarkeru odpovídajícím způsobem upravena podle vědeckého a klinického pokroku. Termín „biomarker“ byl poprvé použit v r. 1973 k označení přítomnosti nebo nepřítomnosti biologického materiálu. Nicméně koncept je starší, označovaný jako „biochemický marker“ v roce 1949 (Mundkur 1949) a „biologický marker“ v roce 1957 (Porter 1957).

V roce 2000 pracovní skupina pro definici biomarkeru, podporovaná Národním institutem zdraví USA, definovala biomarker jako „charakteristiku, která je objektivně měřena a hodnocena jako indikace normálních biologických procesů, patogenních procesů nebo farmakologických reakcí na terapeutickou intervenci“ (Biomarkers definition 2001). Tato definice má dvě hlavní omezení. První spočívá v tom, že jsou někdy biomarkery měřeny subjektivními parametry. Tím druhým je fakt, že další procesy nebo reakce nad rámec těch, na které se vztahuje definice, jsou vyloučeny.

V roce 2016 Fitzgerald a kolegové předefinovali koncept biomarkeru jako „funkční variantu nebo kvantitativní index biologického procesu, který předpovídá nebo odráží vývoj nebo predispozici k nemoci nebo reakci na terapii“ (Fitzgerald 2016).

V roce 2016 za účelem harmonizace termínu biomarkeru svolal Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA ve spolupráci s Národním institutem zdraví USA pracovní skupinu. Tato skupina zjednodušila definici biomarkeru jako „definovanou charakteristiku, která se měří jako indikátor normálních biologických procesů, patogenních procesů nebo reakce na expozici či

zásah“ (Biomark Work Group 2016). Tato definice, jasnější a stručnější, definuje biomarker, specifikuje jeho hlavní aplikace bez zbytečné složitosti nebo protichůdnosti informací. Kromě toho, aby bylo zajištěno jeho klinické použití, měl by biomarker být měřen s vysokou hodnotou reprodukovatelnosti a představovat značný odstup signálu od šumu. Kromě toho by měl biomarker být dostupný pro svou detekci a měření, jako by tomu bylo v případě plazmatického parametru nebo genetického markeru, popřípadě být detekován histologickými nebo zobrazovacími/neurozobrazovacími technikami (Aronson 2017, García-Gutiérrez 2020).

Použití biomarkerů v medicíně je běžný a hodnotný přístup v několika klinických oblastech a počet analýz biomarkerů roste a poskytuje potenciální pomoc při různých onemocněních, například u diabetu či zhoubného bujení (Lozupone 2019). Klinická aplikace biomarkerů pro neuropsychiatrická onemocnění a jejich možné použití pro klinickou diagnostiku a prognózu však trvale nevedly k lepším kvantifikovatelným výsledkům (Scarr 2013).

4.6.1. Potenciální role biomarkerů v psychiatrii

Nalezení konzistentních biomarkerů pro včasné odhalení psychiatrických onemocnění bylo a je pro výzkumníky atraktivním tématem, zejména při studiu mozku (postmortální, neurozobrazovací a neurofyziologické studie), mozkomíšního moku a biomarkerů v séru a plazmě (cytokiny, neurotrofiny, neurotransmitery a geny) (Lozupone 2019).

Cíle aplikací biomarkerů v psychiatrii jsou diagnostika, prognóza (riziko), predikce a hodnocení odpovědí na léčbu, prevence nežádoucích účinků léků, klasifikace v rámci diagnostických kategorií a predikce intervenčních účinků (Singh 2009, Dean 2011). Biomarkery by také mohly definovat staging psychiatrických onemocnění, rizikovou zranitelnost v různých fázích a progresi syndromu (McGorry 2014). Neurovědy hledají nové způsoby, jak modelovat, analyzovat, mapovat a zaznamenávat prvky a interakce neurobiologických systémů s ohledem na víceúrovňovou povahu mozkových sítí (Lydon-Staley 2018). V tomto ohledu je primárním cílem neuropsychologický koncept a analýza kognitivních funkcí (pozornost, pracovní paměť, rychlost zpracování, učení a paměť, exekutivní funkce a globální intelektuální funkce, včetně sociální kognice) jako endofenotyp psychiatrických onemocnění (Bora 2009, Snyder 2013). Endofenotyp je obvykle biologická charakteristika, která se vyskytuje u pacientů s danou nemocí, také u jejich zdravých příbuzných, je celoživotní a relativně jednoduše geneticky podmíněna (Hosák 2013).

Podle nedávných vědeckých důkazů může sociální dysfunkce a její nejzřetelnější klinický projev (tj. sociální stažení) představovat inovativní transdiagnostickou doménu s

potenciálem být nezávislou entitou z hlediska biologických kořenů, s perspektivou cílených intervencí nejen u psychiatrických, ale také u neurodegenerativních poruch (Lozupone 2018, Porcelli 2019).

4.7. Změna retinálních cév při somatických onemocněních

4.7.1. Oční projevy při poruchách CNS

Oko je prodloužením mozku. Při mozkových patologických stavech se tedy zdá být smysluplné hledat patologii vyšetřením očí. Skutečně dochází k různým očním změnám, které jsou detekovatelné a charakterizovatelné pomocí oftalmologických vyšetření u pacientů s poruchami CNS. Jsou to například cévní mozková příhoda, roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba a Alzheimerova choroba. I když některé oční projevy nejsou specifické pro konkrétní onemocnění, jejich existence zdůrazňuje silnou vazbu mezi sítnicí a mozkiem. U mnoha těchto poruch předcházejí oční projevy často klinickým příznakům, což naznačuje, že oční vyšetření se může jevit jako prostředek včasné diagnostiky (London 2013).

4.7.2. Retinální změny u arteriální hypertenze a diabetes mellitus

Špatně kontrolovaná hypertenze postihuje několik systémů, jako je kardiovaskulární, renální, cerebrovaskulární systém a sítnice. Poškození těchto systémů je známé jako poškození cílového orgánu (Kabedi 2014). Špatně kontrolovaná hypertenze postihuje oko a způsobuje tři typy jeho poškození: choroidopatii, retinopatii a optickou neuropatii (Henderson 2011). Hypertonická retinopatie nastává, když jsou retinální cévy poškozeny v důsledku zvýšeného krevního tlaku. Existují významné důkazy, že hypertonická retinopatie působí jako prediktor systémové morbidity a mortality v důsledku cílového poškození orgánu (Kabedi 2014). Stejně tak i diabetes mellitus postihuje cílové orgány, mezi nimi je i oko. Diabetická mikroangiopatie postihuje sítnici časným a specifickým způsobem. Výskyt retinopatie přímo souvisí s dobou vývoje onemocnění a metabolickým stavem. Diabetická mikroangiopatie na sítnici vykazuje specifické změny, jako jsou mikroaneuryzmata, měkké nebo tvrdé exsudáty, intraretinální mikrohemoragie, koráلكové žíly a intraretinální mikrovaskulární anomálie (Lightman 2003, Moreno 2013). Nyní je známo, že retinální arteriolární a venulární kalibry mají rozdílné souvislosti s vaskulárními rizikovými faktory. Užší arteriolární kalibr je silně spojen s hypertenzí (Liew 2008, McGowan 2015), zatímco širší venulární kalibr je spojen s hyperglykemií a diabetem, vyšším indexem tělesné hmotnosti (Ikram 2004, Liew 2008) a markery zánětu (Klein 2006, Wong 2006, Liew 2008). Většina studií, které zkoumaly vztah

mezi centrální arteriální rigiditou a charakteristikami sítnice se zaměřila na specifické kohorty, jako jsou jedinci s diabetem 2. typu (Cardoso 2009, Kim 2012).

4.7.3. Retinální změny a cerebrovaskulární onemocnění

Indikátory mikrovaskulárního poškození sítnice (arteriol, venul a kapilár) jsou nezávisle spojeny se subklinickými mozkovými infarkty (Cooper 2006), lakunárními infarkty (Cheung 2011, de Silva 2012), nelakunárními infarkty (Yatsuya 2010), hyperintenzitami bílé hmoty (Qiu 2009, Hughes 2016, Mutlu 2016), cerebrálním mikrokrvácením (Qui 2018), symptomatickým intrakraniálním onemocněním velkých tepen (de Silva 2011) a mortalitou související s cévní mozkovou příhodou (Klein 2003, Wang 2007). Zvláštní retinální mikrovaskulární změny (např. retinopatie, arteriolární zúžení, fraktální dimenze, retinální krvácení, mikroaneurysmata) mají korelaci s incidencí a převládají u CMP (Wu 2017).

4.8. Nálezy podporující možnou souvislost mezi retinálními změnami a depresivní poruchou

Jiné studie rovněž hodnotily vaskulární změny na sítnici u pacientů s depresivní poruchou. Cheung se spolupracovníky v roce 2009 vyhodnotili retinální snímky u 10 364 osob (bělochů a Afroameričanů) ve věku 48-73 let s životní vyčerpaností dle dotazníku Maastricht Questionnaire. Výsledek ukázal, že životní vyčerpání (včetně depresivních symptomů) statisticky významně souviselo s retinopatií (hemoragie a rozšířené sítnicové žily) (Cheung 2009).

Studie Jensena a spolupracovníků v roce 2009 zkoumala retinální snímky včetně mikrovaskulárních změn a psychosociální rizikové faktory u 6 814 osob ve věku 45-84 let. Vyšetření probíhalo v rámci multietnického výzkumu aterosklerózy v USA. Po zhodnocení dat bylo zjištěno, že nedostatek emoční podpory, zvýšená úzkost a depresivní symptomy byly spojeny s retinopatií (mikroaneurysmaty, hemoragiemi, exsudáty) (Jensen 2010).

Li a kolektiv v roce 2011 hodnotili symptomy předporodní deprese, úzkosti a poruchy spánku současně s retinálními snímky u 952 asijských těhotných žen ve věku 18 až 46 let v Singapuru. Symptomy deprese stanovovali pomocí dotazníku Edinburgh Postnatal Depression Scale, úzkostné symptomy pomocí State-Trait Anxiety Inventory a kvalitu spánku pomocí Pittsburg Sleeping Quality Index. Autoři našli významný vztah mezi předporodními příznaky deprese se špatnou kvalitou spánku a rozšířením retinálních cév u těhotných žen (Li 2013).

Meier a kolektiv spolupracovníků v roce 2014 hodnotili depresivní a úzkostné symptomy spolu s retinálními snímky u osob v Tasmánii. Účastníci byli původně zahrnuti do Brisbane Longitudinal Twin Study. Jednalo se o dlouhodobý výzkum monozygotních a dizygotních párů dvojčat ve věku adolescentů a mladých dospělých. Do studie byla původně přijata dvojčata ze základních a středních škol v South East Queensland v roce 1992, další nové páry dvojčat se připojovaly do studie v různých časových intervalech. Hodnocení psychického zdraví probíhalo mezi rokem 2000 a 2013, kdy účastníci vyplnili dotazník SPHERE (Somatic and Psychological Health Report), který zahrnoval hodnocení subškál depresivních, úzkostných a somatických symptomů. Dále podskupina účastníků absolvovala oční vyšetření mezi rokem 2004 a 2008. Tato skupina zahrnovala 865 osob, v průměrném věku 16,5 let. Oční vyšetření bylo provedeno průměrně za 2,5 roku po vyplnění dotazníku SPHERE (rozmezí = 2 roky před až 7 let po hodnocení depresivních a úzkostných symptomů pomocí dotazníku). Výsledek ukázal, že příznaky deprese a úzkosti byly pozitivně asociovány s rozšířením retinálních cév i když byly statisticky zohledněny další kardiovaskulární faktory (Meier 2014).

Kim a kolektiv v roce 2011 zhodnotili retinální mikrovaskulární změny a funkční poškození v oblasti psychiky a sociálních funkcí u 1 744 osob (průměrný věk 78 let) bez cévní mozkové příhody. Výsledky ukázaly, že retinální změny (generalizované cévní zúžení) byly spojeny s depresivní náladou (Kim 2009).

4.9. Nález nepodporující možnou souvislost mezi retinálními změnami a depresivní poruchou

Sun se spolupracovníky v roce 2007 provedli retrospektivní rozbor retinálních snímků u 2 420 jedinců starších 65 let s probíhající depresí. Data byla sbírána v rámci Cardiovascular Health Study ve Spojených státech Amerických v letech 1989-1998. Autoři nenalezli vztah mezi mikrovaskulárními abnormalitami na očním pozadí a příznaky deprese (Sun 2007).

Studie Ikrama a spolupracovníků zahrnovala 3 605 osob (věk ≥ 55 let) v rámci Rotterdamského výzkumu. Na začátku šetření žádný z účastníků neměl depresivní symptomy (1993–1995). Následně byl proveden sběr retinálních snímků. Všichni účastníci přicházeli na pravidelné kontroly, během kterých výzkumníci hodnotili přítomnost depresivních příznaků a syndromu deprese pomocí dotazníku CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Kontroly byly ukončeny v říjnu 2005. Po průměrné době sledování 9 let se u 555 účastníků vyskytla depresivní porucha. Po konečném zhodnocení dat autoři nenalezli asociaci mezi rozměrem retinálních cévek a depresí ve vyšším věku (Ikram 2010).

V multietnickém výzkumu aterosklerózy Gennipa a spoluautorů byla vyšetřena asociace mezi výchozím kalibrem arterií a venul na sítnici (CRAE a CRVE) a incidencí depresivních symptomů. Autoři použili data od 4 366 účastníků (průměrný věk = 63,2 let; 48,5 % ženy; etnikum: 38 % bílý, 28 % africký, 23 % španělský a 11 % čino-americký), kteří byli získáni z 6 amerických (USA) komunit. Nikdo z účastníků neměl na počátku studie depresivní symptomy. Ty byly stanoveny použitím 20-item Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (score ≥ 16) a/nebo přítomnosti užívání antidepresiva. Vyšetření byla provedena v roce 2002 a 2004 a následně účastníci absolvovali další 3 vyšetření, která se prováděla každé 1,5 - 2 roky. Snímky očního pozadí byly provedeny v souladu se základním vyšetřovacím protokolem pomocí 45 stupňové nemydriatické fundus kamery. Autoři zjistili, že po průměrném uplynutí 6,1 let se u 21,9 % (N = 958) účastníků rozvinuly depresivní symptomy. Po statistické korekci sociodemografických dat, kardiovaskulárních faktorů a faktorů životního stylu bylo zjištěno, že 1 standardní odchylka od původní linie u CRVE byla spojena s vyšším rizikem depresivních symptomů (HR = 1,10, 95 % CI: 1,02-1,17). Ale 1 standardní odchylka od původní linie u CRAE signifikantně spojena s incidencí depresivních symptomů nebyla (HR = 1,04, 95 % CI: 0,97-1,11) (Gennip 2022).

4.10. Nálezy retinálních změn u dalších psychiatrických poruch

Appaji se spolupracovníky v roce 2019 zkoumal cévní abnormality na sítnici oka u pacientů se schizofrenií a bipolární afektivní poruchou. Výzkumu se zúčastnilo 100 pacientů se schizofrenií, 100 pacientů s bipolární afektivní poruchou a 100 zdravých dobrovolníků, pocházejících z Indie. Klinické symptomy schizofrenie byly hodnoceny pomocí dotazníku Brief Psychiatric Rating Scale, symptomy mánie pomocí dotazníku Young's Mania Rating Scale a symptomy deprese pomocí Hamilton Depression Rating Scale. Výsledek ukázal, že skupiny se mezi sebou prokazatelně lišily ve středním průměru sítnicových tepen a žil. Pacienti se schizofrenií a bipolární afektivní poruchou měli prokazatelně užší tepny a širší žíly v porovnání se skupinou zdravých osob. Mezi pacienty se schizofrenií a bipolární poruchou byly také významné rozdíly. Pacienti s bipolární poruchou měli užší tepny a širší žíly (Appaji 2019).

Korann a kolektiv v roce 2021 hodnotili vztah mezi velikostí retinálních cév a strukturou mozku. Autoři vyšetřili 17 zdravých dobrovolníků a 20 pacientů se schizofrenií. Retinální snímky byly zachyceny pomocí nemydriatické kamery, snímky mozku byly provedeny pomocí 3 – Teslové magnetické rezonance. K analýze objemu a kortikální tloušťky mozku autoři použili rozhraní QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast) od výrobce

FreeSurfer. Vztah mezi objemem mozku, tloušťkou kortikální kůry a retinálním vaskulárním kalibrem byl zkoumán pomocí parciální korelační a regresní analýzy. Výzkum ukázal, že mezi průměrnou CRVE a globální průměrnou tloušťkou mozkové kůry je přítomna prokazatelně negativní korelace u schizofrenie oproti zdravým dobrovolníkům. U pacientů se schizofrenií byla shledána negativní korelace mezi průměrnou CRVE a tloušťkou mozkové kůry zejména ve frontálních a okcipitálních oblastech (Korann 2021).

5. Cíle disertační práce

Cílem výzkumu bylo najít souvislost mezi mikrovaskulární patologií na sítnici oka a depresivní poruchou u negeriatrických pacientů.

6. Metody a soubor nemocných

6.1. Soubor

Účastníci výzkumu s depresivní poruchou byli hospitalizováni na Psychiatrické klinice Fakultní Nemocnice Hradec Králové (FNHK). Zdraví dobrovolníci byli věkově odpovídající zaměstnanci nemocnice (zdravotní sestry a sanitáři). Jejich nábor byl proveden pomocí inzerátu ve FNHK. Vstupní kritéria pro pacienty byla věk do 55 let, depresivní epizoda nebo rekurentní depresivní porucha (epizoda) dle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikaci nemocí - 10. vydání (MKN-10). Nesměla být přítomna oční choroba, týkající se retinálního vaskulárního řečiště. Typ deprese byl stanoven na základě prevalence klinických symptomů (úzkost, hypobulie, abulie), které spolu se sníženou náladou vedly k hospitalizaci. Vstupní kritéria pro zdravé dobrovolníky byla věk do 65 let, celoživotní absence duševní poruchy a absence oční choroby ovlivňující retinální vaskulární řečiště.

6.2. Postup

Získali jsme informace o věku, zaměstnání, manželském stavu, délce vzdělání, indexu tělesné hmotnosti (BMI), somatických komorbiditách (arteriální hypertenze, AH; diabetes mellitus, DM; infarkt myokardu, IM; cévní mozková příhoda, CMP; varixy dolních končetin) a kouření cigaret. U účastníků s depresivní poruchou jsme navíc hodnotili možnou farmakorezistenci, stresové události v anamnéze a typ depresivní poruchy (úzkostná či inhibovaná). Také jsme sbírali informace o věku při první depresivní epizodě a celkové délce nemoci. Hodnotili jsme krevní hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), interleukinu-6 (IL-6) a

úroveň dyslipidemie. Použili jsme hodnotící škálu deprese MADRS (Montgomery 1979). Také byla provedena genotypizace apolipoproteinu E (ApoE).

6.3. Měření retinálních cév

Retinální snímky byly získány pomocí stacionární fundus kamery FF450 od Zeiss a přenosné ruční kamery od oDocs. Retinální snímky jsme hodnotili pomocí semi-automatického softwaru VAMPIRE (Perez-Rovira 2011).

Sítnicové cévy a žíly byly hodnoceny v zóně mezi 0.5 a 2 diametru terče zrakového nervu (Appaji 2019). Na základě upraveného vzorce Knudtson-Parr-Hubbarda v uvedené zóně bylo určeno 6 největších cév a 6 největších žil (Knudtson 2003). Centrální retinální arteriální ekvivalent (CRAE) pro tepny a centrální retinální venulární ekvivalent (CRVE) pro žíly byly vypočteny podle následujících vzorců, kde w_1 – největší průměr a w_2 – nejmenší průměr cévy. Takto se ve vzorci postupně nahrazuje největší a nejmenší průměr a výpočet pokračuje do dosažení jediného čísla.

$$\text{Tepny: } \widehat{W} = 0.88 \times \sqrt{(w_1^2 + w_2^2)}$$

$$\text{Žíly: } \widehat{W} = 0.95 \times \sqrt{(w_1^2 + w_2^2)}$$

Ke konverzi získaných výsledků v pixelech (px) na mikrometry (μm) byl použit kalibrační faktor (Pakter 2011, Appaji 2019), který byl vypočten podle následujících vzorců:

Kalibrační faktor

$$= \frac{4500\mu\text{m}}{\text{Vzdálenost mezi centrem disku zrakového nervu a žlutou skvrnou (v pixelech)}}$$

Kde 4500 μm reprezentuje průměrný diametr disku zrakového nervu (Pakter 2011).

$$\text{CRAE v } \mu\text{m} = \text{Kalibrační faktor pro jedince} \times \text{CRAE v pixelech}$$

$$\text{CRVE v } \mu\text{m} = \text{Kalibrační faktor pro jedince} \times \text{CRVE v pixelech}$$

Pro provedení výpočtů činil kalibrační faktor pro stacionární kameru 3,5 a pro přenosnou kameru 3,4.

6.4. Statistika

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Soubory byly porovnány v kvantitativních parametrech pomocí Studentova t-testu, Mann-Whitney U testu nebo Kruskal-Wallisova testu. K porovnání kvalitativních parametrů byl použit test chí-kvadrát, resp. Fisherův přesný test. Závislost mezi šířkou cév a kvantitativními parametry byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Normalita rozložení dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilksova testu. Za hladinu statistické významnosti byla vždy považována hodnota 0,5.

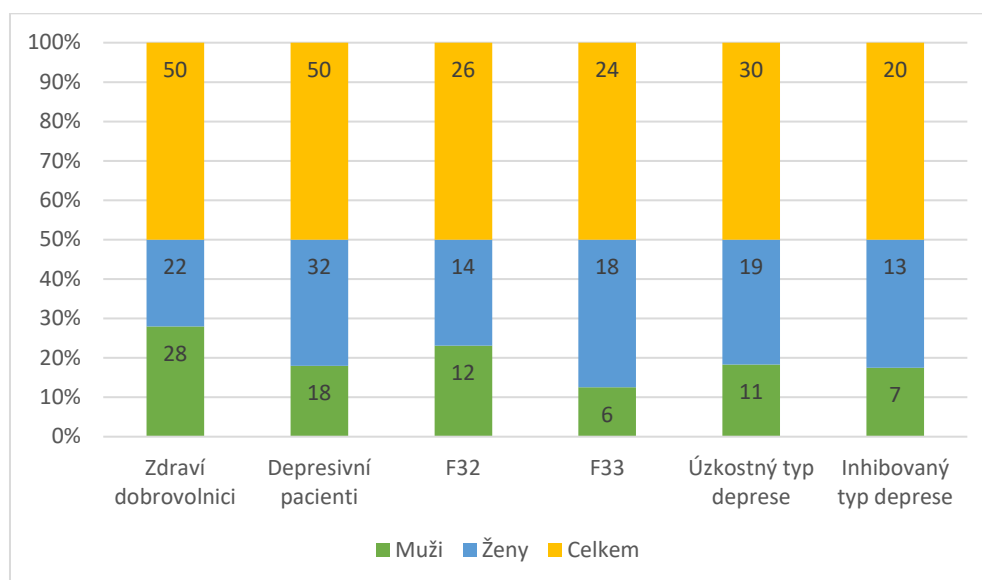
6.5. Etické aspekty

Výzkum byl schválen Etickou komisí FNHK 5. května 2016 (referenční číslo 201605 S12P). Každý pacient byl kompletně seznámen s cíli studie, průběhem vyšetření a způsobem zpracování získaných dat. Pokud pacient či zdravý dobrovolník se svou účastí ve výzkumu souhlasil, v souladu s Helsinskou deklarací byl podepsán informovaný souhlas (World Medical Association 2001).

7. Výsledky

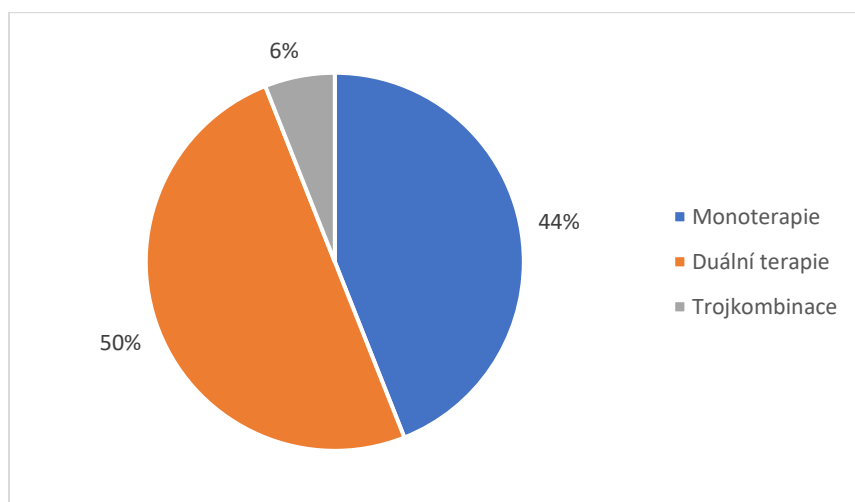
Výzkumu se zúčastnilo 50 pacientů s diagnózou deprese dle diagnostických kritérií MKN-10 F32 (depresivní epizoda, N = 26: muži N = 12, ženy N = 14) a F33 (rekurentní depresivní porucha, N = 24: muži N = 6, ženy N = 18). Pacienti s depresivní poruchou ve věku 16–55 let (muži N = 18, ženy N = 32) byli porovnáváni s duševně zdravými dobrovolníky ve věku 18–61 let (muži N = 28, ženy N = 22). Mezi nimi bylo 11 (61,11 %) pacientů s úzkostným typem deprese ve skupině mužů a 19 (59,37 %) úzkostných pacientek ve skupině žen. S inhibovaným typem deprese ve skupině mužů bylo 7 (38,89 %) pacientů a 13 (40,63 %) pacientek ve skupině žen. Pro přehled jsou údaje znázorněny v Grafu 2.

Graf 2. Soubor účastníků



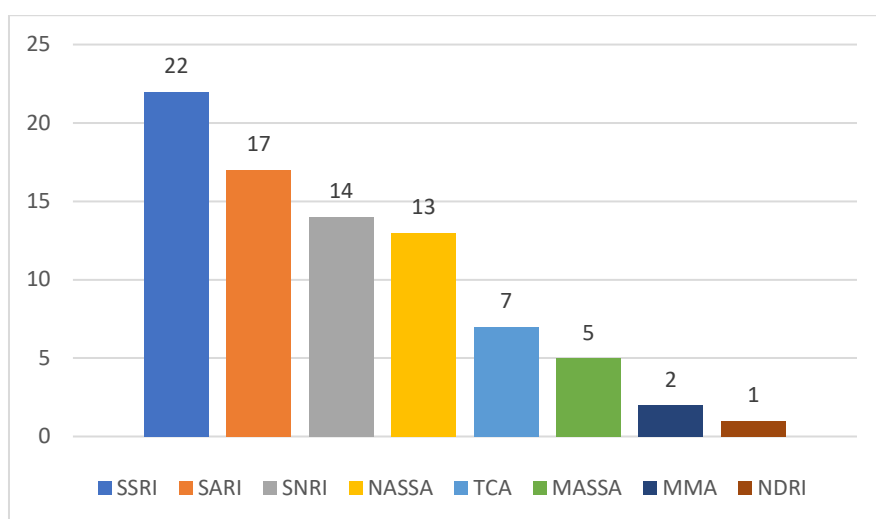
Pacienti s DP byli léčeni pomocí antidepresiv (AD). Léčbu monoterapií mělo 22 (44 %) pacientů, kombinaci dvou AD 25 (50 %) pacientů a kombinaci tři AD měli 3 (6 %) pacienti – Graf 3.

Graf 3. Léčba antidepresiv



Pokud jde o počty nemocných, užívajících jednotlivé skupiny antidepresiv, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) užívalo N = 22 subjektů, terapii antagonisty serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SARI) N = 17 osob, léčbu inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI) N = 14 pacientů, noradrenergní a specifické serotenergní AD (NASSA) N = 13 nemocných, tricyklická AD (TCA) N = 7 členů souboru, antagonisty melatoninových receptorů (MASSA) N = 5 jedinců, multimodálními AD (MMA) byli léčeni N = 2 pacienti a inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) N = 1 pacient (Graf 4).

Graf 4. Antidepresiva



Nejčastější terapie byla monoterapie SSRI – 9 pacientů, dále byla kombinace SSRI a SARI – 8 pacientů, následně byla kombinace SNRI a NASSA – 5 pacientů, poté monoterapie

NASSA a kombine SNRI i SARI – 3 pacienti. Třináct pacientů nežívalo před hospitalizací žádná psychofarmaka.

Ve skupině mužů nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi souborem deprese a kontrolním souborem ve věku, BMI a délce vzdělání. Ve skupině žen byl zjištěn statistický významný rozdíl mezi souborem deprese a kontrolním souborem v délce vzdělání ($P = 0,049$) a BMI ($P = 0,019$). Ženy v souboru deprese měly kratší dobu vzdělání a vyšší hodnoty BMI než ženy v kontrolním souboru. Kvantitativní parametry souborů mužů a žen jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 10. Demografické a klinické údaje souborů mužů a žen – kvantitativní parametry

Proměnná	Depresivní porucha muži N = 18 ženy N = 32 (průměr ± SD)	Zdraví dobrovolníci muži N = 28 ženy N = 22 (průměr ± SD)	Hodnota P
Věk (roky)	muži 33,7±9,9 ženy 37,9±11,5	muži 35,3±9,2 ženy 36,6±10,6	muži 0,444 ženy 0,555
Délka vzdělání (roky)	muži 13,2±2,0 ženy 13,4±2,1	muži 14,0±2,3 ženy 14,5±2,5	muži 0,195 ženy 0,049
Body mass index (kg/m ²)	muži 25,6±5,4 ženy 24,9±4,1	muži 25,9±3,8 ženy 22,4±3,1	muži 0,431 ženy 0,019
Věk při první depresivní epizodě (roky)	muži 28,6±10,0 ženy 30,5±12,4	NA	NA
Celková délka onemocnění (roky)	muži 5,1±5,3 ženy 7,3±8,0	NA	NA
MADRS (skóre)	muži 20,7±6,0 ženy 18,6±5,2	NA	NA
Krevní hladina cholesterolu (mmol/L)	muži 4,85±0,99 ženy 5,06±0,86	NA	NA
Krevní hladina CRP (mg/L)	muži 3,59±2,93 ženy 2,15±2,08	NA	NA
Krevní hladina IL-6 (ng/L)	muži 2,65±1,21 ženy 3,01±1,73	NA	NA

Poznámka: Fyziologické normy dle Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FNHK: Hladina cholesterolu: 0-5.2 mmol/L; hodnota CRP: 0-5 mg/L; hodnota IL-6: 0-43.5 ng/L.

Ve skupině mužů a ve skupině žen nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi souborem deprese a kontrolami, pokud jde o zaměstnání, manželský stav, kouření, CMP, IM, DM a varixy nohou. Kvalitativní parametry souborů mužů a žen jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11. Demografické a klinické údaje souborů mužů a žen – kvalitativní parametry

Proměnná	Depresivní porucha muži N = 18 ženy N = 32 Hodnota (procento)	Zdraví dobrovolníci muži N = 28 ženy N = 22 Hodnota (procento)	Hodnota P
Zaměstnání Ano Ne (déle než jeden rok)	muži 14 (77,8) ženy 21 (65,6) muži 4 (22,2) ženy 11 (34,4)	muži 25 (89,3) ženy 15 (68,2) muži 3 (10,7) ženy 7 (31,8)	muži 0,407 ženy 1,000
Manželský stav Svobodný/-á Ženatý, vdaná / má partnera Rozvedený/-á	muži 6 (33,3) ženy 10 (32,3) muži 10 (55,6) ženy 20 (62,5) muži 2 (11,1) ženy 2 (6,5)	muži 15 (53,6) ženy 8 (36,4) muži 12 (42,9) ženy 9 (40,9) muži 1 (3,6) ženy 5 (22,7)	muži 0,285 ženy 0,164
Stresové události v anamnéze Ano Ne	muži 14 (77,8) ženy 21 (65,6) muži 4 (22,2) ženy 11 (34,4)	NA NA	NA
Typ deprese Úzkostná	muži 11 (61,1) ženy 19 (59,4)	NA	NA

Inhibovaná	muži 7 (38,9) ženy 13 (40,6)	NA	
Farmakorezistence			
Ano	muži 2 (11,1) ženy 2 (6,3)	NA	NA
Ne	muži 16 (88,9) ženy 30 (93,8)	NA	
Kouření			
Ano	muži 6 (33,3) ženy 9 (28,1)	muži 8 (28,6) ženy 3 (13,6)	muži 0,753
Ne	muži 12 (66,7) ženy 23 (71,9)	muži 20 (71,4) ženy 19 (86,4)	ženy 0,320
Arteriální hypertenze			
Ano	muži 2 (11,1) ženy 4 (12,5)	muži 3 (10,7) ženy 1 (4,5)	muži 1,000
Ne	muži 16 (88,9) ženy 28 (87,5)	muži 25 (89,3) ženy 21 (95,5)	ženy 0,638
Infarkt myokardu v anamnéze			
Ano	muži 0 (0) ženy 0 (0)	muži 0 (0) ženy 0 (0)	muži 1,000
Ne	muži 18 (100) ženy 32 (100)	muži 28 (100) ženy 22 (100)	ženy 1,000
Cévní mozková příhoda v anamnéze			
Ano	muži 0 (0) ženy 0 (0)	muži 0 (0) ženy 0 (0)	muži 1,000
Ne	muži 18 (100) ženy 32 (100)	muži 28 (100) ženy 22 (100)	ženy 1,000
Diabetes mellitus			
Ano	muži 0 (0) ženy 1 (3,1)	muži 0 (0) ženy 0 (0)	muži 1,000
Ne	muži 18 (100) ženy 31 (96,9)	muži 28 (100) ženy 22 (100)	ženy 1,000

Varixy dolních končetin			
Ano	muži 0 (0) ženy 3 (9,4)	muži 1 (3,6) ženy 3 (13,6)	muži 1,000
Ne	muži 18 (100) ženy 29 (90,6)	muži 27 (96,4) ženy 19 (86,4)	ženy 0,678
Polymorfismus genu Apolipoprotein E			
2/3	muži 2 (18,2) ženy 4 (17,4)	NA	NA
2/4	muži 1 (9,1) ženy 0 (0)	NA	
3/3	muži 6 (54,5) ženy 14 (60,9)	NA	
3/4	muži 2 (18,2) ženy 5 (21,7)	NA	

Byly nalezeny signifikantní retinální mikrovaskulární změny u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání se skupinou zdravých osob, tj. větší šířka tepen a žil ve skupině mužů ($P \leq 0,0001$) i ve skupině žen ($P \leq 0,001-0,0001$) – Tabulka 12.

Tabulka 12. Srovnání retinálního arteriolárního a venulárního průměru ve skupinách mužů a žen s depresí a bez deprese

		Muži			Ženy		
		DP N = 18	ZD N = 28	Hodnota <i>P</i>	DP N = 32	ZD N = 22	Hodnota <i>P</i>
ALM	Průměr	158,2	112,8	< 0,0001	156,6	121,3	< 0,0001
	SD	16,8	13,2		14,5	16,6	
	Medián	157,4	111,3		155,1	117,8	
	Minimum	134,3	90,0		128,9	94,5	
	Maximum	189,7	137,6		194,6	152,3	
APM	Průměr	158,2	114,1	< 0,0001	158,1	124,2	< 0,0001
	SD	16,9	12,8		14,2	15,1	

	Medián	163,1	112,7		155,6	122,3	
	Minimum	126,8	93,5		134,6	102,9	
	Maximum	186,7	141,8		188,4	153,3	
VLM	Průměr	233,6	199,7	< 0,0001	227,9	205,1	0,001
	SD	17,4	18,1		19,6	25,4	
	Medián	229,6	202,7		230,5	201,4	
	Minimum	203,3	163,1		180,2	172,6	
	Maximum	266,2	240,5		272,3	266,0	
VPM	Průměr	228,3	201,1	0,0001	231,0	199,5	< 0,0001
	SD	20,2	19,3		15,4	17,6	
	Medián	225,6	199,9		229,7	200,9	
	Minimum	184,3	168,0		195,2	175,4	
	Maximum	262,8	238,7		260,4	233,8	

Poznámka: CRAE - central retinal artery equivalent; CRVE - central retinal vein equivalent;

ALM - CRAE v levém oku (μm); APM - CRAE v pravém oku (μm);

VLM - CRVE v levém oku (μm); VPM - CRVE v pravém oku (μm).

Středně silná negativní korelace byla nalezena mezi věkem a VPM (CRVE na pravém oku v μm) (CC -0,449, $P = 0,010$) a slabě negativní korelace byla shledána mezi věkem a ALM (CRAE na levém oku v μm) (CC -0,356, $P = 0,0496$) ve skupině žen trpících DP. Středně silná pozitivní korelace byla nalezena mezi APM (CRAE na pravém oku v μm) a hladinou cholesterolu (CC 0,476, $P = 0,046$) ve skupině mužů trpících DP. Středně silná negativní korelace mezi MADRS skóre a VPM (CC -0,478, $P = 0,007$) a slabá negativní korelace mezi MADRS skóre a ALM (CRAE na levém oku v μm) (CC -0,395, $P = 0,031$) a APM (CC -0,389, $P = 0,031$) byla prokázána ve skupině žen ale nikoliv ve skupině mužů u pacientů s DP. Žádná korelace mezi CRAE či CRVE a délkou studia, věkem při první epizodě DP, délkou onemocnění, BMI a hladinou CRP či IL-6 v séru nebyla nalezena v žádné skupině pacientů.

Tabulka 13. Posouzení závislosti mezi šířkou cév očního pozadí a měřenými kvantitativními parametry

		Muži				Ženy			
		ALM	APM	VLM	VPM	ALM	APM	VLM	VPM
Věk (roky)	Correl. Coef.	-0,255	0,335	-0,205	-0,175	-0,356	-0,263	0,141	-0,449
	Hodnota <i>P</i>	0,306	0,174	0,415	0,486	0,0496	0,146	0,450	0,010
Délka vzdělání (roky)	Correl. Coef.	-0,212	-0,140	-0,263	-0,198	-0,044	0,089	0,114	0,259
	Hodnota <i>P</i>	0,399	0,580	0,292	0,432	0,816	0,633	0,550	0,159
Délka nemoci (roky)	Correl. Coef.	0,189	0,015	0,133	0,187	0,037	0,278	0,091	-0,030
	Hodnota <i>P</i>	0,452	0,954	0,599	0,457	0,844	0,123	0,627	0,870
Věk při 1. epizodě deprese (roky)	Correl. Coef.	-0,419	0,151	-0,202	-0,160	-0,247	-0,270	0,169	-0,226
	Hodnota <i>P</i>	0,084	0,550	0,423	0,527	0,180	0,135	0,363	0,214
MADRS celkové skóre	Correl. Coef.	-0,424	-0,063	-0,029	0,006	-0,395	-0,389	-0,342	-0,478
	Hodnota <i>P</i>	0,080	0,803	0,909	0,980	0,031	0,031	0,065	0,007
Dyslipidemie (mmol/L)	Correl. Coef.	0,449	0,476	0,421	0,445	0,148	-0,018	0,352	-0,140
	Hodnota <i>P</i>	0,062	0,046	0,082	0,064	0,427	0,921	0,052	0,445
Hmotnost (kg)	Correl. Coef.	-0,228	0,051	0,250	-0,042	0,080	0,007	0,075	-0,031
	Hodnota <i>P</i>	0,362	0,842	0,317	0,869	0,669	0,968	0,689	0,865
BMI (kg/m ²)	Correl. Coef.	-0,178	0,093	0,169	0,014	0,095	-0,039	0,052	-0,091
	Hodnota <i>P</i>	0,481	0,714	0,502	0,955	0,610	0,830	0,780	0,620
CRP (mg/L)	Correl. Coef.	0,045	0,168	0,333	0,165	-0,011	-0,147	0,033	0,005
	Hodnota <i>P</i>	0,863	0,519	0,192	0,528	0,951	0,421	0,860	0,977
IL-6 (ng/L)	Correl. Coef.	0,073	0,243	0,029	-0,193	0,224	0,178	0,250	-0,144
	Hodnota <i>P</i>	0,803	0,404	0,922	0,509	0,282	0,395	0,228	0,491

Signifikantně větší šířka ALM byla nalezena ve skupině mužů s farmakorezistencí ($P = 0.049$) ve srovnání se zdravou skupinou stejného pohlaví. U žen dlouhodobě nezaměstnaných

byla zjištěna signifikantně menší šířka ALM ($P = 0,014$) a APM ($P = 0,019$). U žen s hypertenzí byla zjištěna signifikantně menší šířka APM ($P = 0,012$).

Žádná signifikantní korelace mezi CRAE či CRVE a partnerským/manželským stavem, kouřením, DM, varixy dolních končetin a stresující události ani genotypem ApoE nebyla nalezena ani ve skupinách pacientů s depresivní poruchou ani ve skupině zdravých dobrovolníků. Nebyla nalezena žádná statisticky významná korelace mezi CRAE či CRVE a typem předepsaných antidepressiv.

Tabulka 14. Posouzení závislosti mezi šířkou cév očního pozadí a kvalitativními parametry

	Hodnota P , muži s DP				Hodnota P , ženy s DP			
	ALM	APM	VLM	VPM	ALM	APM	VLM	VPM
Zaměstnání	0,056	0,832	0,832	0,671	0,014	0,019	0,065	0,242
Manželský stav	0,429	0,642	0,809	0,626	0,901	0,671	0,038	0,948
Typ deprese	0,964	0,751	0,892	0,618	0,230	0,367	0,509	0,120
Farmakorezistence	0,049	0,482	0,160	0,160	0,059	0,052	1,000	0,586
Kouření 0/1	0,111	1,000	0,851	0,851	0,761	0,950	0,258	0,529
Hypertenze	0,779	0,574	0,092	0,160	0,063	0,012	0,637	0,171
DM	-	-	-	-	0,263	0,144	0,655	0,176
Varixy DK	-	-	-	-	0,462	0,821	0,738	0,821
Stresující událost	0,089	0,167	0,167	0,671	0,836	0,706	0,231	0,427

Výsledek post-hoc testů

Závislost mezi manželským stavem a parametrem VLM nebyla podrobnější analýzou (pomocí post-hoc testů) prokázána.

Tabulka 15. Post-hoc test

Hodnota P s Bonferroniho korekcí	VLM
svobodný/á vs. ženatý/ vdaná	0,062
svobodný/á vs. rozvedený/á	0,178
ženatý/ vdaná vs. rozvedený/á	1,000

8. Diskuse

Klíčovým nálezem mé studie je přítomnost statisticky významných mikrovaskulárních změn na sítnici oka ve skupině pacientů s DP ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou; to je větší šířka arteriol a venul u obou pohlaví. Toto může být vysvětleno mikrovaskulárním zánětem. Výsledky týkající se možné asociace věku, hladiny cholesterolu nebo farmakorezistence s retinálními vaskulárními změnami u DP tuto konzistentně neprokázaly. Také nebyla nalezena konzistentní asociace mezi retinálními změnami a demografickými či klinickými parametry. Signifikantní rozdíl mezi BMI a délkou vzdělání byl nalezen ve skupině žen trpících depresivní poruchou ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Ženy s DP byly méně vzdělané a měly vyšší BMI než ženy v kontrolní skupině. To může být vysvětleno faktem, že ženy trpí depresí častěji než muži a deprese je takto negativně ovlivnila (Merikangas 2017). Nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi skupinou s depresivní poruchou a zdravými kontrolními jedinci v demografických parametrech či pohlaví. Stejně tak nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v četnosti kouření, arteriální hypertenze, diabetu či přítomnosti varixů dolních končetin, infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice ve skupinách pacientů s depresivní poruchou oproti zdravým dobrovolníkům u obou pohlaví. U účastníků s depresí krevní hladina zánětlivých markerů (CRP, IL-6) byla v mezích fyziologické normy, což může být vysvětleno tím, že intenzita mikrovaskulárního zánětu není tak výrazná, aby se odrazila při celkovém laboratorním vyšetření.

Existuje stále přibývajícím počet důkazů, které podporují úlohu zánětu nízkého stupně v patogenezi duševních poruch. Takzvané „chorobné chování“ („sickness behaviour“) vyvolané prozánětlivými cytokiny, jako je IL-1, IL-6 a TNF α , zahrnuje příznaky jako malátnost, únava, anorexie, kognitivní problémy a bolest (Dantzer 2009). Pokud tyto příznaky přetrvávají, mohou odpovídat některým symptomům duševních poruch. Patří sem somatoformní a související poruchy, které se týkají fyzikálních symptomů a vedou k významným emočním, kognitivním a behaviorálním potížím do té míry, že je narušeno každodenní fungování. Zjistilo se, že krevní hladiny periferních markerů zánětu, jako je IL-6, TNF α a CRP (Howren 2009, Haapakoski 2015, Strawbridge 2015, Goldsmith 2016), jsou u pacientů s depresí zvýšené oproti zdravým kontrolám. Krevní hladina IL-6 se snížila s léčbou antidepresivy, zatímco selhání léčby bylo spojeno s trvale vysokým TNF α (Strawbridge 2015). Inhibitory cytokinů používané při léčbě chronických zánětlivých poruch zlepšily symptomy deprese jako sekundární syndrom, bez ohledu na zlepšení primárního fyzikálního onemocnění (Kappelmann 2018). Zvýšené krevní hladiny prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, IL-8, TNF α a INF- γ (Miller 2011, Mondelli

2015, Frydecka 2018) a snížené hladiny protizánětlivých cytokinů, jako je IL-10 (Frydecka 2018) byly také prokázány u psychotických poruch a korelovaly se závažností symptomů a také s nedostatečnou reakcí na antipsychotickou léčbu (Mondelli 2015, Enache 2021, Kose 2021). Systémový zánět nízkého stupně může mít potenciální roli ve funkční neurologické poruše a dalších somatoformních poruchách, vzhledem k významnému spojení těchto stavů s časným životním traumatem a stresujícími životními událostmi, stejně jako k překrývání se s dalšími komorbidními duševními poruchami (O'Connell 2020). U pacientů se somatoformní poruchou byly zjištěny zvýšené hladiny vysoce senzitivního CRP a IL-6, což bylo spojeno se zvyšujícími se somatickými symptomy a skórem bolesti (van der Feltz-Cornelis 2020). U pacientů s funkční neurologickou poruchou byly nalezeny zvýšené hladiny cytokinů včetně IL-6, IL12, IL17 a TNF α a také mikroRNA podílející se na zánětu, ale významně nižší faktor endoteliálního růstu cév a normální hladina IL1b (van der Feltz-Cornelis 2021). Další studie heterogenních lékařsky nevysvětlených příznaků zjistila významné zvýšení hladin NK buněk a B lymfocytů, které jsou spojeny se zánětem (Houtveen 2007). Bylo identifikováno několik různých lékařsky nevysvětlených syndromů s heterogenními somatickými příznaky, jako je chronický únavový syndrom, syndrom dráždivého tračníku, fibromyalgie, mnohočetná chemická citlivost, nekardiální bolest na hrudi, hyperventilační syndrom atd. (Barsky 1999, Wessely 1999, Nimnuan 2001). Tyto syndromy se značně překrývají ve svých základních symptomech (např. bolest hlavy, únava a malátnost), sdílejí mnoho nesymptomových charakteristik (např. emoční tíseň) a reagují na stejnou léčbu (např. kognitivně behaviorální terapie) (Barsky 1999, Wessely 1999). Proto byla specifická těchto syndromů v literatuře zpochybňována a hledání společného biopsychologického mechanismu bylo navrženo jako plodný přístup k získání náhledu na základní chorobný proces. Tato zjištění naznačují, že protizánětlivá léčba může být užitečná při léčbě duševních poruch a skutečně nyní existuje rostoucí počet studií zkoumajících jejich účinek. Přehled provedený v roce 2014 zvažoval použití protizánětlivé léčby jako doplňkové léčby u duševních poruch (Fond 2014).

Abbasi se spolupracovníky v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotili efekt celecoxibu u pacientů s depresivní poruchou a se skóre ≥ 18 u Hamiltonovy škály pro hodnocení deprese (Ham-D). Studie se zúčastnilo 40 pacientů ve věku 18-50 let (střední věk 34,5 let), kteří byli rozděleny do dvou skupin. První skupina 20 pacientů užívala celecoxib a sertralin (střední věk $35,1 \pm 8,0$, muži N = 13, ženy N = 7), druhá skupina užívala placebo a sertralin (střední věk $34,2 \pm 6,9$, muži N = 14, ženy N = 6). Pacienti byli náhodně rozděleni tak, aby dostávali buď celecoxib 200 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně (se stejnou chutí a tvarem tabletky jako celecoxib) po dobu 6 týdnů. Všichni

účastníci dostávali sertralin 200 mg/den v průběhu studie. Sertralin byl v prvním týdnu podáván v poloviční dávce. Výsledným měřením byly koncentrace IL-6 v séru na začátku studie a v týdnu 6 a skóre Ham-D na začátku studie a v týdnech 1, 2, 4 a 6. Výsledky ukázaly, že skupina léčená celekoxibem vykazovala významně větší snížení sérových koncentrací IL-6 (průměrný rozdíl (95 % CI) = 0,42 (0,30 až 0,55) pg/ml, $t(35) = 6,727$, $P < 0,001$), stejně jako Ham-D skóre (průměrný rozdíl (95 % CI) = 3,35 (1,08 až 5,61), $t(38) = 2,99$, $P = 0,005$) než ve skupině s placebem. U pacientů ve skupině s celekoxibem došlo k větší odpovědi (95 %) a remisi (35 %) než ve skupině s placebem (50 % a 5 %, $P = 0,003$ a $0,04$). Výchozí sérové hladiny IL-6 významně korelovaly se základním Ham-D skóre ($r = 0,378$, $P = 0,016$). Významná korelace byla pozorována mezi snížením skóre Ham-D a snížením hladin IL-6 v séru v týdnu 6 ($r = 0,673$, $P < 0,001$) (Abbasi 2012).

Jiná studie od Hafhighi a spolupracovníků se zabývala výzkumem vlivu statinů při léčbě depresivní poruchy. Ve skupině bylo přítomno 60 pacientů (střední věk 32,35 let), kteří následně byli náhodným způsobem rozděleni do dvou skupin. První skupina ze 30 pacientů užívala 40 mg citalopramu a 20 mg atorvastatinu denně (střední věk $33,07 \pm 8,85$ let, muži $N = 16$, ženy $N = 14$), druhá skupina ze 30 pacientů užívala 40 mg citalopramu a placebo denně (střední věk $31,43 \pm 7,96$ let, muži $N = 16$, ženy $N = 14$). Hladiny krevních lipidů byly hodnoceny na začátku studie a po dokončení studie o 12 týdnů později. Autoři hodnotili depresivní symptomy pomocí Hamiltonovy škály hodnocení deprese na začátku a po 3, 6 a 12 týdnech. Výsledky ukázaly, že symptomy deprese se snížily více ve skupině s atorvastatinem než ve skupině s placebem ($P = 0,019$). Ve srovnání se skupinou s placebem došlo ve skupině s atorvastatinem k významnému poklesu hladiny cholesterolu ($P = 0,003$), triglyceridů ($P = 0,05$) a lipidů s nízkou hustotou ($P = 0,001$) a u lipidů s vysokou hustotou došlo k významnému nárůstu jejich hladin v průběhu času ($P = 0,001$) (Haghighi 2014).

Studie Zdanowicze a spoluautorů se zabývala vlivem kyseliny acetylsalicylové v kombinaci s antidepresivy u pacientů s depresivní poruchou. Ve dvouleté studii bylo 40 osob (střední věk $40 \pm 3,3$ let, ženy = 83 %) trpících depresivní poruchou náhodně rozděleno do dvou skupin, kdy bylo podáváno SSRI (escitalopram) nebo SNRI (duloxetin), každá skupina dostávala současně kyselinu acetylsalicylovou (ASA) - 100 mg nebo placebo. Pacienti byli pravidelně hodnoceni pomocí škály Ham-D a klinického globálního dojmu (CGI). Sérové hladiny mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) byly měřeny čtyřikrát ročně. Výsledky studie ukázaly, že mezi těmito dvěma antidepresivy ani mezi léčbou antidepresivy s a bez ASA nebyl žádný významný rozdíl v účinnosti. Srovnání podskupin však odhalilo, že podskupina duloxetin + ASA (DASA) vykazovala rychlejší zlepšení skóre Ham-D již za 2 měsíce ($t = -$

3,114, $P = 0,01$), skóre CGI po 5 měsících ($t = -2,119$, $P = 0,05$) a lepší míru remise ($\chi^2 = 6,296$, $P = 0,012$) než podskupina escitalopram + placebo (EP). Sérový BDNF před léčbou byl také vyšší v podskupině DASA než v podskupině EP ($t = 3,713$; $P = 0,002$). Autoři dospěli k závěru, že jejich studie naznačuje dvě hypotézy: buď je noradrenergní látka kombinovaná s ASA účinnější v léčbě deprese než samotná serotonergní látka, nebo hladina sérového BDNF před léčbou je prekurzorovým markerem odpovědi na antidepresiva (Zdanowicz 2017).

Obdobné výzkumy se prováděly i u pacientů s BAP a schizofrenií. Tak například některé studie hodnotily účinnost adjuvantní léčby celekoxibem při léčbě rezistentní deprese u BAP. Dvě studie hodnotily augmentaci celekoxibem při terapii escitalopramem (Edberg 2018, Halaris 2020), jedna zkoumala augmentaci na stabilní dávce stabilizátorem nálady nebo na atypické antipsychotické medikaci (Nery 2008). Všechny tři práce ukázaly větší zlepšení skóre Ham-D ve skupině s augmentací celekoxibem (Nery 2008, Edberg 2018, Halaris 2020), ačkoli studie s celekoxibem a stabilizátorem nálady nebo atypickou antipsychotickou medikací to prokázala pouze v prvním týdnu léčby a tento přínos nebyl zachován do konce studie (Nery 2008). Jedna studie hodnotila účinnost celekoxibu (400 mg denně) jako augmentaci k valproátu u mánie v rámci bipolární poruchy a prokázala významné snížení manických symptomů u celekoxibu ve srovnání s placebem (Arabzadeh 2015). Byla provedena také další práce, která hodnotila účinnost aspirinu u bipolární deprese, a to jak samostatně, tak v kombinaci s N-acetylcysteinem jako augmentace k obvyklé léčbě, která sestávala z lithia, antipsychotik, antidepresiv nebo antikonvulziv. V míře odpovědi na léčbu při kombinované terapii byl mírný přínos, ale samotný aspirin neprokázal přínos žádný (Bauer 2018). Potvrdilo se, že tetracyklinové antibiotikum minocyklin má protizánětlivé, antioxidační a neuroprotektivní účinky. V kontextu zánětu neznámého původu zůstává mechanismus účinku ATB do značné míry neznámý, předpokládá se však, že minocyklin inhibuje migraci neutrofilů, degranulaci, produkci volných kyslíkových radikálů a uvolňování oxidu dusnatého. Takto je potlačována toxicita zprostředkovaná glutamátem v mikroglíích a je zabráněno uvolňování zánětlivých cytokinů, jako je IL-6 a TNF α (Elewa 2006). Dvě studie zkoumaly účinnost minocyklinu u bipolární deprese. Obě studie hodnotily minocyklin samotný a spolu s dalšími protizánětlivými léky (s celekoxibem nebo s aspirinem) jako augmentaci k základní léčbě (Savitz 2018, Husain 2020), která sestávala ze stabilizátoru nálady, antipsychotik, antidepresiv nebo anxiolytik. Žádná ze studií nezjistila přínos terapie samotným minocyklinem. Nicméně, Savitz a kolektiv zjistili, že účastníci výzkumu užívající minocyklin i aspirin měli lepší míru léčebné odpovědi než ti, kteří dostávali dvojitě placebo a účastníci s vyššími hladinami IL-6 reagovali lépe na terapii než ti s nižšími hladinami IL-6 (Savitz 2018).

U schizofrenních onemocnění byla zkoumána účinnost celekoxibu jako augmentační léčby k antipsychotické léčbě. Tři studie uváděly významný přínos dle škály PANSS při augmentaci risperidonu celekoxibem (Müller 2002, Akhondzadeh 2007, Zhang 2021). Jedna studie se zabývala augmentací amisulpridu celekoxibem a ve výsledku nezjistila účinek na škále PANSS, ale zaznamenala zlepšení skóre CGI (Müller 2010). Studie Rapaporta a spolupracovníků nenalezla žádný přínos augmentace risperidonu nebo olanzapinu celekoxibem (Rapaport 2005). Čtyři studie hodnotily účinnost aspirinu jako augmentační léčby k běžné antipsychotické léčbě schizofrenie. Jedna studie prokázala významné snížení celkového skóre PANSS a pozitivní subškály PANSS ve srovnání s placebem po 12 týdnech kombinované léčby (Laan 2010). Další studie také ukázala snížení skóre negativních a obecných subškál PANSS po 6 týdnech léčby (Attari 2017). Dvě studie (uvedené v jedné práci) neprokázaly žádný přínos aspirinu na skór PANSS do 16 týdnů kombinované léčby (Weiser 2021). Šest studií zkoumajících účinnost minocyklinu (tetracyklinové antibiotikum) u schizofrenie zjistilo přínos podávání této látky u negativních symptomů (Levkovitz 2010, Chaudhry 2012, Khodaie-Ardakani 2014, Liu 2014, 2018, Zhang 2018). V rámci jedné studie probíhalo šetření účinku augmentace atypických antipsychotik minocyklinem u negativních příznaků počáteční schizofrenie během prvních pěti let onemocnění a byla zjištěna rychlejší reakce na léčbu a významné zlepšení skóre SANS, CGI a exekutivních funkcí (Levkovitz 2010). Další studie zjistila účinek minocyklinu přidaného k běžné medikaci na negativní symptomy schizofrenie jako významné snížení skóre negativní subškály PANSS po 12 měsících léčby (Chaudhry 2012). Bylo shledáno, že nízká dávka (100 mg denně) a vysoká dávka (200 mg denně) minocyklinu jako augmentace risperidonu ve 12. týdnu významně snížila skóre škál negativních symptomů SANS i PANSS (Zhang 2018). Klinické zlepšení korelovalo se snížením hladin sérového IL-1B a IL6. Jiná studie prokázala rychlejší odpověď na léčbu a významné snížení skóre negativní subškály PANSS i celkového skóre PANSS u augmentace risperidonu minocyklinem (Khodaie-Ardakani 2014). Dvě studie sledovaly augmentaci risperidonu minocyklinem a zjistily významné snížení skóre SANS, skóre negativních symptomů PANSS a celkového skóre PANSS ve skupině s minocyklinem po 16. týdnu léčby (Liu 2014, 2018). Jiné tři studie neprokázaly žádný přínos minocyklinu při léčbě psychotických příznaků schizofrenie (Kelly 2015, Deakin 2018, Weiser 2019). Dvě z nich byly multicentrické studie porovnávající augmentaci minocyklinem u obvyklé antipsychotické léčby u 207 a 200 účastníků výzkumu (Deakin 2018, Weiser 2019). Třetí studie, která se zabývala minocyklinem jako augmentací klopazinu, však neprokázala zlepšení psychotických symptomů schizofrenie,

ale zaznamenala významné zmírnění depresivních, úzkostných a kognitivních příznaků (Kelly 2015).

Jak ukazuje literární přehled, výsledky v dané oblasti poznání nejsou jednoznačné. Nicméně převaha literárních údajů poukazuje na skutečnost, že průměr retinálních cév s příznaky deprese souvisí, což může být spojeno s narušením rovnováhy mediátorů imunitní odpovědi (cytokinů) ve smyslu prozánětlivých procesů. Působení prozánětlivých cytokinů na osu hypothalamus-hypofýza-nadledvina vyvolává vyplavení glukokortikoidních hormonů (Loftis 2010).

Omezení naší studie spočívá v malém souboru vyšetřených osob a také v tom, že vyšetření zahrnuje jen jedno etnikum (bělošskou rasu). Naše výsledky tedy nemusí být platné v mezinárodním kontextu. Rovněž není známo, zda zánět indukuje depresi, nebo naopak.

Výzkumy, tykající se vyšetření cév na očním pozadí by měly být prováděny u různých etnických skupin. Výzkum Li a spoluautorů se zabýval zkoumáním potenciálních rasových/etnických rozdílů v geometrických parametrech sítnicových cév v multietnické asijské populaci bez klinických onemocnění (včetně psychiatrických) (Číňané, Malajci a Indové). Série retinálních snímků byla měřena pomocí počítačového programu podle standardizovaného protokolu. Zdraví účastníci byli definováni jako nekuřáci, bez diabetu, bez nekontrolované hypertenze, obezity, mozkové příhody, srdečního onemocnění, glaukomu a retinopatie. Výsledky šetření ukázaly, že mezi třemi etnickými skupinami byly významné rozdíly v naměřených hodnotách retinálního vaskulárního kalibru, klikatosti cév a fraktální rozměr. V modelu vícenásobné lineární regrese kontrolujícím věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti, systolický krevní tlak, krevní hladinu cholesterolu a hladinu glukózy měli Indové největší arteriolární a venulární kalibry (arterioly [SE]: 158,94 μm , venuly: 228,26 μm), na druhém místě byli Malajci (arterioly: 138,31 μm , venuly: 204,26 μm) a poté Číňané (arterioly: 131,20 μm , venuly: 195,09 μm). Číňané měli největší arteriolární a venulární klikatost (arterioly [$\times 10^5$]: 7,20, venuly [$\times 10^5$]: 9,09) a venulární fraktální rozměr (1,244). Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v ostatních vaskulárních parametrech sítnice po korekci vícenásobných srovnání metodou modifikované míry falešných zjištění (Li 2013). Další studie od Rochtchiny a spolupracovníků analyzovala spojitost retinálního vaskulárního kalibru s etnicitou a barvou duhovky. Výzkum byl proveden v rámci Sydney Childhood Eye Study, kdy vědci zkoumali 1 740 šestiletých dětí z 34 náhodně vybraných škol v Sydney v letech 2003 a 2004. CRAE a CRVE byly měřeny ze snímků sítnice dle standardizovaného protokolu. Z celkového počtu účastníků mělo 1 612 (92,6 %) snímky vhodné k hodnocení. Hodnoty CRAE a CRVE byly normálně distribuovány s průměrem (SD) 163,2 \pm 14,0 a 227,3 \pm 18,3 μm .

Arteriolární a venulární kalibry byly podstatně širší u východoasijských dětí než u kavkazských dětí (CRAE, 171,5 μm vs. 160,5 μm ; a CRVE 240,5 μm vs. 222,4 μm ; $P < 0,0001$ pro obě srovnání). U dětí kavkazské rasy byla tmavší barva duhovky spojena se širším arteriolárním a venulárním kalibrem: Hodnota CRAE byla nižší u modrých očí (157,5 μm) oproti očím tmavě hnědým (169,2 μm) ($P < 0,0001$). Hodnota CRVE u modrých očí (218,4 μm) byla nižší, než u očí tmavě hnědých (230,0 μm) ($P < 0,0001$). Mezi dětmi s tmavě hnědými očima nebyl žádný významný rozdíl v CRAE u kavkazských a východoasijských dětí, ačkoli průměrná CRVE byla stále přibližně o 10 μm širší u východoasijských než u kavkazských dětí. Stejně tak kalibr sítnicových cév byl širší u dětí východoasijského etnika. Tento rozdíl byl vysvětlen především tmavší barvou duhovky. Pigmentace sítnice a barva duhovky by mohly být důležitým zkreslujícím faktorem při měření kalibru sítnicových cév. Pokud se tento předpoklad potvrdí, může to ovlivnit srovnání kalibru cév sítnice mezi subjekty s různým etnickým původem (Rochtchina 2018). Jak se ukazuje, nejen rasový původ ale i barva duhovky a pigmentace retiny mají vliv na vaskulární parametry sítnice. Nelze vyloučit ani další dosud neznámé nebo neměřené faktory prostředí nebo životního stylu, případně genetické variace nesouvisející s rasou, které mohou také přispívat k rozdílům ve vaskulatuře sítnice.

Přednosti naší studie jsou dány skutečností, že jde o perspektivní oblast výzkumu s vědecky zajímavými dosavadními výsledky. Naše měření byla prováděna precizně, při využití počítačového programu. Soubor nemocných je homogenní – vyšetřováni byli pouze hospitalizovaní pacienti středního věku s menším počtem přidružených somatických onemocnění.

V rámci výzkumu v budoucnu by bylo vhodné vyšetřovat zánětlivé markery včetně cytokinů a to u pacientů i zdravých dobrovolníků. Také opakovaná klinická i laboratorní kontrolní vyšetření všech účastníků studie během následujících let by poskytla přesnější hodnocení stavu a jeho dynamiky. To by přispělo k hlubšímu poznání etiopatogeneze deprese, s možným terapeutickým i prognostickým využitím. Přínosná by byla obdobná vyšetření u dalších psychiatrických diagnóz, kde se o roli zánětu uvažuje například u schizofrenie (Müller 2018, Upthegrove 2019) a bipolární afektivní poruchy (Pfaffenseller 2013, Rosenblat 2016). Obdobné studie by také měly být prováděny u různých etnických skupin.

9. Závěry

Výsledky studie ukazují významnou souvislost depresivní poruchy se zvětšením průměrů retinálních cév u negeriatrické studované populace. Mechanismy, které jsou základem těchto retinálních venulárních a arteriolárních abnormalit, nejsou zcela známy. Lze předpokládat, že jsou způsobeny cytokiny, které působí při neurogením zánětu. Nemůžeme však nyní s jistotou říci, co je primární – rozvoj deprese s výslednou kaskádou zánětlivých procesů nebo neurogení zánět s následným rozvojem depresivních symptomů. Jak ukázaly některé epidemiologické studie, změny v retinálních arteriolárních a venulárních průměrech odrážejí působení široké škály genetických, epigenetických a environmentálních faktorů. V této oblasti je zapotřebí další výzkum. Mikrovaskulární vyšetření sítnice by mohlo být potenciálním screeningovým nástrojem k identifikaci jedinců s rizikem deprese, protože sítnice a mozková tkáň mají stejný embryonální původ a mikrovaskulární zánět se může podílet na etiopatogenezi depresivní poruchy v mozku. Toto snadné, rychlé, levné a nebolestivé vyšetření by případně mohlo být využito v časně diagnostice a prevenci depresivní poruchy. Takto by bylo možno snížit utrpení postižených nemocných, stejně jako negativní socioekonomický dopad deprese. Budoucí longitudinální studie rozsáhlejších souborů s přesným genetickým a laboratorním hodnocením mohou vnést více světla do našeho poznání v oblasti mikrovaskulárních změn na sítnici u deprese.

Studie naznačují, že je možné použití protizánětlivých látek v léčbě duševních poruch včetně deprese, ne však jako univerzální řešení. Protizánětlivé léky, které se zdají být většinou účinné u bipolární poruchy nebo depresivní poruchy, jako je celecoxib a statiny, se mohou lišit od léků s náznaky účinnosti u schizofrenie, jako je minocyklin a aspirin. To by mohlo znamenat odlišný základní mechanismus účinku léčby u těchto dvou hlavních skupin nemocí. K potvrzení těchto zjištění jsou zapotřebí další studie s větším počtem subjektů, které berou v úvahu různé markery zánětu, u deprese i jiných duševních poruch.

10. Seznam citací použité literatury

Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2012 Dec 10;141(2-3):308-14.

Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2007 Feb;90(1-3):179-85.

Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A, Cordero MD. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 36:111-7.

Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr Pharm Des* 2014; 20(23):3812-47.

Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath CV, Jacob A, Varambally S, Kesavan M, Venkatasubramanian G, Rao SV, Webers CAB, Berendschot TTJM, Rao NP. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain. *Bipolar Disord* 2019; 21(7):634-641.

Appaji AM. Retinal vascular features as a biomarker for psychiatric disorders. Netherlands, 2020. Doctoral Thesis. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20200130aa>.

Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2015 Sep;17(6):606-14.

Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017; 76:9.23.1-9.23.17.

Attari A, Mojdeh A, Khalifeh Soltani FAS, Najarzagdegan MR. Aspirin inclusion in antipsychotic treatment on severity of symptoms in schizophrenia: a randomized clinical trial. *Iranian J. Psychiatr. Behav. Sci.* 2017; 11 (1).

Axelrod J. The Formation, Metabolism, Uptake and Release of Noradrenaline and Adrenaline. in Varley, H., and Cowenlock, A. H., eds.: *The Clinical Chemistry of Monoamines*. Amsterdam: Elsevier, 1963.

Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 1;130(11): 910-21.

Bauer IE, Green C, Colpo GD, Teixeira AL, Selvaraj S, Durkin K, Zunta-Soares GB, Soares JC. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Aspirin and N-Acetylcysteine as Adjunctive Treatments for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry.* 2018 Dec 4;80(1):18m12200.

Berson, D. M. in *The Senses: A Comprehensive Reference*, Vol. 1. eds Basbaum, A. I. et al. 491–519. Elsevier, New York, 2008.

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3):89-95.

Biomarker Working Group F-N. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. In: Spring S, editor. *BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource*. Silver Spring (MD): FDA-NIH (2016).

Bland RC, Newman SC, Orn H. Recurrent and nonrecurrent depression. A family study. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43(11):1085-9.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009; 113(1-2):1-20.

Boyles JK, Zoellner CD, Anderson LJ, Kosik LM, Pitas RE, Weisgraber KH, Hui DY, Mahley RW, Gebicke-Haerter PJ, Ignatius MJ, et al. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-I, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest.* 1989; 83(3):1015-31.

Brody DJ, Pratt LA, Hughes J. Prevalence of depression among adults aged 20 and over: United States, 2013–2016. National Center for Health Statistics. 2018;Data Brief, no 303.

Cadoret RJ, Woolson R, Winokur G. The relationship of age of onset in unipolar affective disorder to risk of alcoholism and depression in parents. *J Psychiatr Res.* 1977; 13(3):137-42.

Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009; 205:472–476.

Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. On the Biochemistry and Possible Functions of Dopamine and Noradrenaline in Brain. In Vane JR, Wolstenhohne GEW, O'Connor M. eds.: *Adrenergic Mechanisms*. Boston: Little, Brown and Co., 1960.

Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, Baxter L, Chu Y, Hasegawa T, Luttly GA. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Jun;45(6):2020-32.

Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, Dursun S, Dunn G, Deakin B. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* 2012 Sep;26(9):1185-93.

Clarke D, Sokoloff L. Substrates of cerebral metabolism. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* (GJ, S et al, eds) Philadelphia: Lippincott-Raven. 1999.

Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, Couper DJ, Heiss G, Sorlie PD. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2006; 37(1):82-6.

Copeland JR, Davidson IA, Dewey ME, Gilmore C, Larkin BA, McWilliam C, Saunders PA, Scott A, Sharma V, Sullivan C. Alzheimer's disease, other dementias, depression and pseudodementia: prevalence, incidence and three-year outcome in Liverpool. *Br J Psychiatry*. 1992; 161:230-9.

Costa E. Neuropharmacology, presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, New York, 1965.

Crawford TBB. The Distribution of 5-Hydroxytryptamine in the Central Nervous System of the Dog. In Lewis CP. ed.: 5-Hydroxytryptamine. New York: Pergamon, 1958.

Crossland J. The Role of the Monoamines in Excitation and Depression of the Central Nervous System. In Varley H, Gowenlock AH. eds.: The Clinical Chemistry of Monoamines. Amsterdam: Elsevier, 1963.

Cruse MJ, Lewis RE. Cytokines. In: Atlas of Immunology. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG 2013.p.185.

Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczyńska D, Talarowska M, Orzechowska A, Bielecka-Kowalska A, Szemraj J, Gałecki P, Śliwiński T. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit* 2015; 21:412-8.

Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80(Pt C):309-321.

Čihák R a kol. Anatomie 3. Vyd. 2. Praha: nakladatelství Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-X.

DALY disability affected life year infographic. Wikipedia.org [online]. © 2023 [cit. 2023-08-4]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DALY_disability_affected_life_year_infographic.svg.

Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 May;29(2):247-64.

Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P, Drake RJ, Giordano A, Husain N, Jones PB, Joyce E, Knox E, Krynicki C, Lawrie SM, Lewis S, Lisiecka-Ford DM, Nikkheslat N, Pariante CM, Smallman R, Watson A, Williams SCR, Upthegrove R, Dunn G; BeneMin Study team. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018 Nov;5(11):885-894.

Dean B. Dissecting the Syndrome of Schizophrenia: Progress toward Clinically Useful Biomarkers. *Schizophr Res Treatment*. 2011; 614730.

Delaey C, Van de Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000; 32:249-256.

De Silva DA, Manzano JJ, Woon FP, Liu EY, Lee MP, Gan HY, Chen CP, Chang HM, Mitchell P, Wang JJ, Lindley RI, Wong TY, Wong MC. Associations of retinal microvascular signs and intracranial large artery disease. *Stroke*. 2011; 42(3):812-4.

De Silva DA, Woon FP, Manzano JJ, Liu EY, Chang HM, Chen C, Wang JJ, Mitchell P, Kingwell BA, Cameron JD, Lindley RI, Wong TY, Wong MC; behalf of the Multi-Centre Retinal Stroke Study Collaborative Group. The relationship between aortic stiffness and changes in retinal microvessels among Asian ischemic stroke patients. *J Hum Hypertens*. 2012; 26(12):716-22.

Dinan T G. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994; 164(3):365-371.

Dorrell MI, Aguilar E, Friedlander M. Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(11):3500-3510.

Dowling, J. E. in *Encyclopedia of the Human Brain*, Vol. 4. ed. Ramachandran, V. 217–235. Academic Press, San Diego, 2002.

Duke-Elder WS. *Parson's diseases of the eye*. 12th ed. London: Jand A Churchill, 1954:90-1.

Durell J, Schildkraut JJ. *Biochemical Studies of the Schizophrenic and Affective Disorders*. In Arieti S. ed.: *American Handbook of Psychiatry*. NewYork: Basic Books, in press, 1960.

Edberg D, Hoppensteadt D, Walborn A, Fareed J, Sinacore J, Halaris A. Plasma C-reactive protein levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment. *J Psychiatr Res*. 2018 Jul;102:1-7.

Elewa HF, Hilali H, Hess DC, Machado LS, Fagan SC. Minocycline for short-term neuroprotection. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):515-21.

Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Pulkki-Råback L, Kivimäki M, Puttonen S, Viikari L, Räsänen L, Mansikkaniemi K, Viikari J, Raitakari OT. Depressive symptoms and C-reactive protein: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychol Med*. 2006; 36(6):797-805.

Elovainio M, Puttonen S, Heponiemi T, Reuter M, Kivimaki M, Viikari J, Keltikangas-Jarvinen L. Relationship between DRD4 polymorphism and lipid metabolism: what is the role of novelty seeking? *Neuropsychobiology*. 2005; 51(1):53-8.

Enache D, Nikkheslat N, Fathalla D, Morgan BP, Lewis S, Drake R, Deakin B, Walters J, Lawrie SM, Egerton A, MacCabe JH, Mondelli V. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis. *Schizophr Res*. 2021 Apr;230:1-8.

Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-art. *Int J Mol Sci* 2019; 20(4):867.

Fan PL, Chen CD, Kao WT, Shu BC, Lung FW. Protective effect of the apo epsilon2 allele in major depressive disorder in Taiwanese. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113(1):48-53.

Feldman H. Vom Ohrenspiegel zum Augenspiegel und zurück [From otoscopy to ophthalmoscopy and back again]. *Laryngo-Rhino-Otology*. 1995; 74:707-17.

van der Feltz-Cornelis CM, Bakker M, Kaul A, Kuijpers TW, von Känel R, van Eck van der Sluijs JF. IL-6 and hsCRP in Somatic Symptom Disorders and related disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Nov 17;9:100176.

van der Feltz-Cornelis CM, Brabyn S, Ratcliff J, Varley D, Allgar V, Gilbody S, Clarke C, Lagos D. Assessment of cytokines, microRNA and patient related outcome measures in conversion disorder/functional neurological disorder (CD/FND): The CANDO clinical feasibility study. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Feb 24;13:100228.

Feng F, Lu SS, Hu CY, Gong FF, Qian ZZ, Yang HY, Wu YL, Zhao YY, Bi P, Sun YH. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and depression. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(8):1232-8.

Firk C, Markus CR. Review: Serotonin by stress interaction: A susceptibility factor for the development of depression? *J Psychopharmacol* 2007; 21(5):538-544.

Fitzgerald GA. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med*. 2016; 8(343):343fs10.

Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, Oliveira J, Le Guen E, Marlinge E, Tamouza R, Leboyer M. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Mar;129(3):163-79.

Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006; 68(1):1-7.

Freedman DX, Giarmann NJ. Brain Amines, Electrical Activity, and Behavior. Claser CA. ed.: *EEC and Behavior*. New York: Basic Books, 1963, pp. 198-243.

Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. *JAMA*. 2017;317(15):1517.

Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, Piotrowski P, Kotowicz K, Szewczuk-Bogusławska M, Pawlak-Adamska E, Misiak B. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun*. 2018 Jul;71:28-36.

García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*. 2020; 11:432.

Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(3):730-43.

van Gennip ACE, Sedaghat S, Carnethon MR, Allen NB, Klein BEK, Cotch MF, Chirinos DA, Stehouwer CDA, van Sloten TT. Retinal Microvascular Caliber and Incident Depressive Symptoms: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2022; 24; 191(5): 843–855.

Gershon ES, Weissman MM, Guroff JJ, Prusoff BA, Leckman JF. Validation of criteria for major depression through controlled family study. *J Affect Disord*. 1986; 11(2):125-31.

Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med*. 2005; 35(1):101-11.

Global Burden of Disease Collaborative Network. 2023. Global Burden of Disease Study 2019 Results. Seattle. USA. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Dostupné z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.

Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1696-1709.

Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015;76(2):155–62.

Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, Kessler RC. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics*. 2021 Jun;39(6):653-665.

Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1465–75.

Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Oct;49:206-15.

Haghighi M, Khodakarami S, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, Brand S. In a randomized, double-blind clinical trial, adjuvant atorvastatin improved symptoms of depression and blood lipid values in patients suffering from severe major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2014 Nov;58:109-14.

Halaris A, Cantos A, Johnson K, Hakimi M, Sinacore J. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: A randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2020 Jan 15;261:145-152.

Hardy P, Varma DR, Chemtob S. Control of cerebral and ocular blood flow autoregulation in neonates. *Pediatric Clinics of North America*. 1997; 44(1):137-152.

Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53(11):721-48.

Hayreh SS. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974;78(2): OP 240-54.

Helmholtz H. Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. Description of an eye mirror for the investigation of the retina of the living eye. Berlin, 1851.

Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011; 8(1-2):1-9.

Himwich HE, Himwich WA. *Progress in Brain Research*, vol. VIII, Biogenic Amines. Amsterdam: Elsevier, 1964.

Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(3):247-51.

Hosák L, Hrdlička M, Libiger J. a kol. *Psychiatrie a pedopsychiatrie.* Vyd. 1. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2998-8.

Hosák L, Šilhan P, Hosáková J. Genetika úzkostných poruch. *Psychiatr. praxi.* 2013;14(1):7-9.

Houtveen JH, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Doornen LJ. Heterogeneous medically unexplained symptoms and immune function. *Brain Behav Immun.* 2007 Nov;21(8):1075-82.

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009 Feb;71(2):171-86.

Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, Wijetunge S, Thom SA, Tillin T, Aldington SJ, Chaturvedi N. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2016; 47(11):2862-2864.

Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(5):1217-1228.

Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Husain MO, Hodson J, Ansari MA, Naqvi HA, Minhas FA, Carvalho AF, Meyer JH, Deakin B, Mulsant BH, Husain N, Young AH. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jun;7(6):515-527.

Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML, Lau QP, Zhu AL, Klein R, Saw SM, Wong TY. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens.* 2011; 29(7):1380-91.

Cheung N, Rogers S, Mosley TH, Klein R, Couper D, Wong TY. Vital exhaustion and retinal microvascular changes in cardiovascular disease: The atherosclerosis risk in communities study. *Psychosom Med* 2009; 71(3):308-312.

IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Idiom origins. [Idiomorigins.org](https://idiomorigins.org/origin/eyes-are-the-window-to-the-soul#:~:text=Origin%20of%3A%20Eyes%20are%20the%20window%20to%20the%20soul&text=It%20is%20first%20cited%20from,been%20cited%20as%20the%20origin.) [online]. © 2023 [cit. 2023-08-7]. Dostupné z: <https://idiomorigins.org/origin/eyes-are-the-window-to-the-soul#:~:text=Origin%20of%3A%20Eyes%20are%20the%20window%20to%20the%20soul&text=It%20is%20first%20cited%20from,been%20cited%20as%20the%20origin.>

Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(7):2129-34.

Ikram MK, Luijckendijk 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; 18(5):452-455.

Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(4):1014-8.

Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92(3):367-376.

Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5(3):262-269.

James JW. Frequency in relatives for an all-or-none trait. *Ann Hum Genet.* 1971; 35(1):47-9.

Jensen RA, Shea S, Ranjit N, Diez-Roux A, Wong TY, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Siscovick DS. Psychosocial risk factors and retinal microvascular signs: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(5):522-31.

Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, Kayembe TK, Kayembe DL. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. *Cardiovasc J Afr.* 2014; 25(5):228-32.

Kamboh MI. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum Biol* 1995; 67:195–215.

Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):335-343.

Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, Liu F, Warfel D, Vyas G, Richardson CM, Fischer BA, Keller WR, Koola MM, Feldman SM, Russ JC, Keefe RS, Osing J, Hubzin L, August S, Walker TM, Buchanan RW. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Aug;35(4):374-81.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(4):322-7.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The clinical characteristics of major depression as indices of the familial risk to illness. *Br J Psychiatry.* 1994; 165(1):66-72.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability. *Arch Gen Psychiatry*. 1993a; 50(11):863-70.

Kety SS. Amino Acids, Amines, and Behavior, *Res. Publ. Ass. Res. Nerv.Ment. Dis.* 1962; 40:311-324.

Khodaie-Ardakani MR, Mirshafiee O, Farokhnia M, Tajdini M, Hosseini SM, Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Yekehtaz H, Ashrafi M, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* 2014;215(3):540-6.

Kim DH, Newman AB, Hajjar I, Strotmeyer ES, Klein R, Newton E, Sarnak MJ, Burke GL, Lipsitz LA. Retinal microvascular signs and functional loss in older persons: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2011; 42(6):1589-95.

Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Song S. The association between regional arterial stiffness and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2012; 225(1):237-41.

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; 124:87–94.

Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. Retinal emboli and cardiovascular disease: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(10):1446-51.

Klerman CL, Schildkraut JJ, Hasenbush LL, Greenblatt M, Friend DC. Clinical Experience with Dihydroxyphenylalanine (DOPA) in Depression, *J. Psychiat. Res.* 1963; 1:289-297.

Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003; 27(3):143-149.

Korann V, Appaji A, Jacob A, Devi P, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Thonse U, Bharath RD, Kumar V, Varambally S, Venkatasubramanian G, Rao SV, Webers CAB,

Berendschot TTJM, Rao NP. Association between retinal vascular caliber and brain structure in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021; 61:102707.

Kose M, Pariante CM, Dazzan P, Mondelli V. The Role of Peripheral Inflammation in Clinical Outcome and Brain Imaging Abnormalities in Psychosis: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2021 Feb 19;12:612471.

Krishnan KR, Tupler LA, Ritchie JC Jr, McDonald WM, Knight DL, Nemeroff CB, Carroll BJ. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 1996; 40(1):69-71.

Kuchynka P. a kol. Oční lékařství. Vyd. 2. Praha: nakladatelství Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5079-8.

Kupfer DJ, Frank E, Carpenter LL, Neiswanger K. Family history in recurrent depression. *J Affect Disord.* 1989; 17(2):113-9.

Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med* 2009; 71(9):973-80.

Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010 May;71(5):520-7.

Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res.* 1964; 14:201-206.

Lavina B. Brain Vascular Imaging Techniques. *Int J Mol Sci.* 2016; 18(1).

Levinson DF. The genetics of depression: A review. *Biol Psychiatry* 2006; 60(2):84-92.

Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, Fennig S, Treves I, Kron S. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010 Feb;71(2):138-49.

Li LJ, Ikram MK, Broekman L, Cheung CY, Chen H, Gooley JJ, Soh SE, Gluckman P, Kwek K, Chong YS, Meaney M, Wong TY, Saw SM. Antenatal mental health and retinal vascular caliber in pregnant women. *Transl Vis Sci Technol* 2013; 2(2):2.

Li X, Wong WL, Cheung CY, Cheng CY, Ikram MK, Li J, Chia KS, Wong TY. Racial differences in retinal vessel geometric characteristics: a multiethnic study in healthy Asians. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 1;54(5):3650-6.

Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Wong TY. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(10):1404-10.

Lightman S, Towler HM. Diabetic retinopathy. *Clin Cornerstone*. 2003; 5(2):12-21.

Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, Reus VI, Verhoeven JE, Epel ES, Mahan L, Rosser R, Wolkowitz OM, Mellon SH. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76:197-205.

Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, Xie L, Zhang L, Yang L, Yang S, Yang J, Ruan Y, Zeng Y, Xu X, Zhao J. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1-3):169-76.

Liu F, Zhang B, Xie L, Ruan Y, Xu X, Zeng Y, Messina L, Zhao J, Fan X. Changes in plasma levels of nitric oxide metabolites and negative symptoms after 16-week minocycline treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Sep;199:390-394.

Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease Study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134–40.

Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine -induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiology of Disease*, 2010; 37.3: 519–533.

London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(1):44-53.

Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D, Logroscino G, Bellomo A, Panza F. The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1118:135-162.

Lozupone M, Panza F, Piccininni M, Copetti M, Sardone R, Imbimbo BP, Stella E, D'Urso F, Barulli MR, Battista P, Grasso A, Tortelli R, Capozzo R, Coppola F, Abbrescia DI, Bellomo A, Giannelli G, Quaranta N, Seripa D, Logroscino G. Social Dysfunction in Older Age and Relationships with Cognition, Depression, and Apathy: The GreatAGE Study. *J Alzheimers Dis*. 2018; 65(3):989-1000.

Lutty GA, McLeod DS, Hughes S, Chu Y, Baxter L, Chan-Ling T. Astrocyte–endothelial interactions during human retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2002;43.

Lydon-Staley DM, Bassett DS. Network Neuroscience: A Framework for Developing Biomarkers in Psychiatry. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018; 40:79-109.

Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(6): 715-722.

Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):27-53.

Maier W, Lichtermann D, Mingos J, Heun R, Hallmayer J, Benkert O. Schizoaffective disorder and affective disorders with mood-incongruent psychotic features: Keep separate or combine? Evidence from a family study. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1666 –1673.

Marazita ML, Neiswanger K, Cooper M, Zubenko GS, Giles DE, Frank E, Kupfer DJ, Kaplan BB. Genetic segregation analysis of early-onset recurrent unipolar depression. *Am J Hum Genet.* 1997; 61(6):1370-8.

McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, Lavoie S, Pantelis C, Yung A, Wood S, Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry.* 2014; 13(3):211-23.

McGowan A, Silvestri G, Moore E, Silvestri V, Patterson CC, Maxwell AP, McKay GJ. Evaluation of the Retinal Vasculature in Hypertension and Chronic Kidney Disease in an Elderly Population of Irish Nuns. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0136434.

McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8(2):99–117.

Meier MH, Gillespie NA, Hansell NK, Hewitt AW, Hickie IB, Lu Y, MacGregor S, Medland SE, Sun C, Wong TY, Wright MJ, Zhu G, Martin NG, Mackey DA. Associations between depression and anxiety symptoms and retinal vessel caliber in adolescents and young adults. *Psychosom Med* 2014; 76(9):732-738.

Mendlewicz J, Baron M. Morbidity risks in subtypes of unipolar depressive illness: differences between early and late onset forms. *Br J Psychiatry.* 1981; 139:463-6.

Merikangas KR. and Rihmer Z. Mood Disorders: Epidemiology. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins p.1599, 2017.

Merikangas KR. Mood Disorders: Intrapsychic and Interpersonal Aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: p. 1613-1619, 2017.

Microvascular lesions in the brain and retina: The age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Ann Neurol.* 2009; 65(5):569-76.

Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):663-71.

Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, Marques TR, Zunszain PA, Morgan C, Murray RM, Pariante CM, Dazzan P. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Sep;41(5):1162-70.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.

Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp*. 2013 Mar;28 Suppl 2:53-6. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6714.

Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018; 44(5): 973–982.

Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M, Möller HJ, Klauss V, Schwarz MJ, Riedel M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res*. 2010 Aug;121(1-3):118-24.

Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Möller HJ, Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159(6):1029-34.

Mundkur BD. Evidence excluding mutations, polysomy, and polyploidy as possible causes of non-mendelian segregations in *Saccharomyces*. *Annals of the Missouri Botanical Garden* 1949; 36(3):23.

Mutlu Ü. The Retina as a Biomarker for Vascular and Neurodegenerative Brain Diseases. Rotterdam, 2018. Doctoral Thesis, Erasmus University.

Mutlu Ü, Cremers LG, de Groot M, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Klaver CC, Ikram MA, Vernooij MW, Ikram MK. Retinal microvasculature and white matter microstructure: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2016; 87(10):1003-10.

Nabi H, Bochud M, Glaus J, Lasserre AM, Waeber G, Vollenweider P, Preisig M. Association of serum homocysteine with major depressive disorder: Results from a large population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(10):2309–2318.

National eye institute. *Nei.nih.gov* [online]. © 2023 [cit 2023-8-6]. Dostupné z: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/healthy-vision/get-dilated-eye-exam>

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL, Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Mar;23(2):87-94.

Nimnuan C, Rabe-Hesketh S, Wessely S, Hotopf M. How many functional somatic syndromes? *J Psychosom Res*. 2001 Oct;51(4):549-57.

O'Connell N, Nicholson TR, Wessely S, David AS. Characteristics of patients with motor functional neurological disorder in a large UK mental health service: a case-control study. *Psychol Med*. 2020 Feb;50(3):446-455.

Ocular Development; in *Basic and Clinical Science Course; Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2017–2018, pp 109–127.

Pakter HM, Fuchs SC, Maestri MK, Moreira LB, Dei Ricardi LM, Pamplona VF, Oliveira MM, Fuchs FD. Computer-assisted methods to evaluate retinal vascular caliber: what are they measuring? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(2):810-815.

Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, Schneider HG, Leonard BE, Berk M. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry* 2010; 197(5):372-7.

Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular imageanalysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005; 206(4):319-348.

Patton N, Pattie A, MacGillivray T, Aslam T, Dhillon B, Gow A, Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The association between retinal vascular network geometry and cognitive ability in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(5):1995-2000.

Perez-Rovira A, MacGillivray T, Trucco E, Chin KS, Zutis K, Lupascu C, Tegolo D, Giachetti A, Wilson PJ, Doney A, Dhillon B. VAMPIRE: Vessel assessment and measurement platform for images of the REtina. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 3391-3394.

Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, Magalhães PV, Kapczinski F. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13(7):827-42.

Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the Blood Microvascular System. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 7(1):a016345.

Porcelli S, Van Der Wee N, van der Werff S, Aghajani M, Glennon JC, van Heukelum S, Mogavero F, Lobo A, Olivera FJ, Lobo E, Posadas M, Dukart J, Kozak R, Arce E, Ikram A, Vorstman J, Bilderbeck A, Saris I, Kas MJ, Serretti A. Social brain, social dysfunction and social withdrawal. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 97:10-33

Porter KA. Effect of homologous bone marrow injections in x-irradiated rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1957; 38(4):401-12.

Prange AJ Jr. The Pharmacology and Biochemistry of Depression, *Dis. Nerv. Syst.* 1964; 25:217-221.

Price RA, Kidd KK, Weissman MM. Early onset (under age 30 years) and panic disorder as markers for etiologic homogeneity in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44(5):434-40.

Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Garcia M, Klein R, Jonasson F, Klein BE, Eiriksdottir G, Harris TB, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the Age, Gene/ Environment Susceptibility–Reykjavik Study. *Diabetes*. 2008; 57:1645–1650.

Qiu C, Ding J, Sigurdsson S, Fisher DE, Zhang Q, Eiriksdottir G, Klein R, van Buchem MA, Gudnason V, Cotch MF, Launer LJ. Differential associations between retinal signs and CMBs by location: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2018; 90(2):e142-e148.

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.

Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997; 386:671–674.

Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet*. 1987; 40(1):1-14.

Rochtchina E, Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Mitchell P. Ethnic variability in retinal vessel caliber: a potential source of measurement error from ocular pigmentation?--the Sydney Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1362-6.

Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(1):125-37.

Sadykov E, Studnička J, Hosák L, Siligardou MR, Elfurjani H, Hoikam JL, Kuganathan S, Petrovas A, Amjad T. The Interface Between Psychiatry and Ophthalmology. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019;62(2):45-51.

Savitz JB, Teague TK, Misaki M, Macaluso M, Wurfel BE, Meyer M, Drevets D, Yates W, Gleason O, Drevets WC, Preskorn SH. Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2×2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial. *Transl Psychiatry*. 2018 Jan 24;8(1):27.

Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, Möller HJ, Dean B. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18(10):pyv042.

Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004; 127B(1):85-9.

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2):201-217.

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122(5):509-522.

Schildkraut JJ, Klerman CL, Hammond R, Friend DC. Excretion of 3-Methoxy-4-Hydroxymandelic Acid (VMA) in Depressed Patients Treated with Anti-depressant Drugs. *J Psychiatr Res*. 1964; 2:257-66.

Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*. 2004; 9(2):197-202.

Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature*. 2009; 460(7252):202-7.

Slaney C, Hinchcliffe JK, Robinson ESJ. Translational Shifts in Preclinical Models of Depression: Implications for Biomarkers for Improved Treatments. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018; 40:169-193.

Smith AD, Johnston C, Sim E, Nagy Z, Jobst KA, Hindley N, King E. Protective effect of apo epsilon 2 in Alzheimer's disease. Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Lancet*. 1994; 344(8920):473-4.

Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35(4):298-306.

Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull.* 2013; 139(1):81-132.

Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, Larson EB. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology.* 1995; 6(4):366-9.

Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(6):539–552.

Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Oct;25(10):1532-43.

Sun C, Tikellis G, Klein R, Steffens DC, Larsen EKM, Siscovick DS, Klein BEK, Wong TY. Are Microvascular Abnormalities in the Retina Associated With Depression Symptoms? The Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(4),335-343.

Tamassia N, Bianchetto-Aguilera F, Arruda-Silva F, Gardiman E, Gasperini S, Calzetti F, Cassatella MA. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the "dark side of the moon". *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 Suppl 2:e12952.

Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86(2):515–81.

The US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health, 1990–2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US States. *JAMA.* 2018;319(14):1444–72.

Timothy J. Bennett. CRA OCT-C FOPS. Milestones, Rivalries and Controversy: The Origins of Photography and Ophthalmic Photography Part III, The First Human Fundus Photograph. [online]. © 2023 [cit. 2023-7-20]. Dostupné z: <https://www.opsweb.org/blogpost/1033503/History-of-Ophthalmic-Photography-Blog?tag=first+fundus+photograph>

Traykov L, Bayle AC, Latour F, Lenoir H, Seux ML, Hanon O, Péquignot R, Bert P, Moulin F, Cantegreil I, Wenisch E, Batouche F, Mehrabian S, Rotrou Jd, Rigaud AS. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in elderly depressed patients with and without cerebrovascular disease. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15;257(1-2):280-3.

Tripathi BJ, Tripathi RC. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. Development of the human eye [online]. ed. 8. London: Chapman & Hall, 1997. Dostupné z: <https://www.scribd.com/document/480843907/A-Bron-R-Tripathi-B-Tripathi-Wolff-s-Anatomy-of-the-Eye-and-Orbit-CRC-Press-1998-pdf#>.

Trost A, Lange S, Schroedl F, Bruckner D, Motloch KA, Bogner B, Kaser-Eichberger A, Strohmaier C, Runge C, Aigner L, Rivera FJ, Reitsamer HA. Brain and Retinal Pericytes: Origin, Function and Role. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10:20.

Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020; 44:49-66.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR Psychiatrická ročenka 2020 [online]. [cit. 2023-7-29] Dostupné z: <https://psychiatrie.uzis.cz/cs/rocenka/>.

Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Burlutsky G, Mitchell P. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J.* 2007; 28(16):1984-92.

Wei YC, Zhou FL, He DL, Bai JR, Ding H, Wang XY, Nan KJ. Oxidative stress in depressive patients with gastric adenocarcinoma. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(8):1089-1096.

Weiser M, Levi L, Burshtein S, Chiriță R, Cirjaliu D, Gonen I, Yolken R, Davidson M, Zamora D, Davis JM. The effect of minocycline on symptoms in schizophrenia: Results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2019 Apr;206:325-332.

Weiser M, Zamora D, Levi L, Nastas I, Gonen I, Radu P, Matei V, Nacu A, Boronin L, Davidson M, Davis JM. Adjunctive Aspirin vs Placebo in Patients With Schizophrenia: Results of Two Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2021 Jul 8;47(4):1077-1087.

Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, Hamovit J, Thompson WD, Pauls DL, Guroff JJ. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University--National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1984a; 41(1):13-21.

Weissman MM, Kidd KK, Prusoff BA. Variability in rates of affective disorders in relatives of depressed and normal probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39(12):1397-403.

Weissman MM, Wickramaratne P, Adams PB, Lish JD, Horwath E, Charney D, Woods SW, Leeman E, Frosch E. The relationship between panic disorder and major depression. A new family study. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50(10):767-80.

Weissman MM, Wickramaratne P, Merikangas KR, Leckman JF, Prusoff BA, Caruso KA, Kidd KK, Gammon GD. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Arch Gen Psychiatry.* 1984 Dec;41(12):1136-43.

Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet.* 1999 Sep 11;354(9182):936-9.

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; 47(6):2341-50.

Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001; 358(9288):1134-40.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. [online]. © 2023 [cit. 2023-7-15]. Dostupné z: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglcl>

efindmkaj/https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/otherclassifications/9241544228_eng.pdf?sfvrsn=933a13d3_1&download=truepubmed

World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. [online]. © 2017 [cit. 2023-11-27]. . Dostupné z: [https:// apps. who. int/ iris/ bitst ream/ handle/ 10665/ 254610/ WHO- MSD- MER- 2017.2- eng. pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf).

World Health Organization (WHO). Depression Fact Sheet. [online]. © 2020 [cit. 2023-11-25]. Dostupné z: [https:// www. who. int/ news- room/ fact- sheets/ detail/ depression](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression).

World Health Organisation (WHO). Depressive disorder (depression) [online]. © 2023 [cit. 2023-7-25]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Bull World Health Organ 2001; 79(4):373-374.

Wu HQ, Wu H, Shi LL, Yu LY, Wang LY, Chen YL, Geng JS, Shi J, Jiang K, Dong JC. The association between retinal vasculature changes and stroke: a literature review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2017; 10(1):109-114.

Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR. ARIC Study Investigators. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2010; 41(7):1349-55.

Yumei J, Lisheng S, Yan L. Apolipoprotein E gene polymorphisms and serum lipid characteristics in depressive patients. Shanghai Mental Health Center 2007; 19:326–39.

Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Dubois T. Selective Serotonergic (SSRI) Versus Noradrenergic (SNRI) Reuptake Inhibitors with and without Acetylsalicylic Acid in Major Depressive Disorder. Psychiatr Danub. 2017 Sep;29(Suppl 3):270-273.

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.

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.

Zubenko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB. Association of the APOE epsilon 4 allele with clinical subtypes of late life depression. *Biol Psychiatry*. 1996; 40(10):1008-16.