

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Retinální mikrovaskulární abnormality u deprese**

**Evgenii Sadykov**

**Autoreferát disertační práce**  
**Doktorský studijní program: Psychiatrie**

**Hradec Králové**  
**2024**



## Obsah

---

1. Přehled použitých zkratk	4
2. Souhrn	5
3. Summary	6
4. Úvod do problematiky	7
4.1. Depresivní porucha	7
4.1.1. Depresivní porucha ve světě	7
4.1.2. Depresivní porucha v České republice	7
4.1.3. Etiopatogeneze	8
4.2. Spojitost psychiatrie a oftalmologie	8
4.3. Oko	9
4.3.1. Embryologie lidského oka	9
4.3.2. Sítnice (retina)	9
4.3.3. Sítnice a mozek	9
4.4. Cytokiny	10
4.4.1. Vliv cytokinů na cévy	10
4.5. Vyšetření očního pozadí	10
4.6. Nález podporující možnou souvislost mezi retinálními změnami a depresivní poruchou	11
5. Cíle disertační práce	11
6. Metody a soubor nemocných	12
6.1. Soubor	12
6.2. Postup	12
6.3. Měření retinálních cév	12
6.4. Statistika	13
6.5. Etické aspekty	13
7. Výsledky	13
8. Diskuse	19
9. Závěry	22
10. Seznám citací použité literatury	22
11. Přehled publikační činnosti	30

## 1. Seznam použitých zkratk

---

AD – antidepressiva  
AH – arterial hypertension (arteriální hypertenze)  
ApoE – apolipoprotein E  
ASA – acetylsalicylic acid (kyselina acetylsalicylová)  
BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor (mozkový neurotropní faktor)  
BMI – body mass index (index tělesné hmotnosti)  
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)  
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  
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  
MASSA – melatonin agonist and selective serotonin antagonist  
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí 10. vydání  
MMA – multimodal antidepressants  
mtROS – mitochondrial ROS  
NA – not applicable  
NASSA – noradrenergic and specific serotonergic antidepressants  
NDRI – norepinephrine–dopamine reuptake inhibitors  
RGB – retinální gangliové buňky  
ROS – reactive oxygen species  
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  
ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR  
VAMPIRE – Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the REtina  
WHO – World Health Organization  
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 studie 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

#### Retinal microvascular abnormalities in depression

---

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  $33.7 \pm 9.9$  years, women's average age  $37.9 \pm 11.5$  years) were compared with fifty mentally healthy subjects (men N = 28, women N = 22) aged 18 to 61 (men's average age  $35.3 \pm 9.2$  years, women's average age  $36.6 \pm 10.6$  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 specifity (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. 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).

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).

#### 4.1.2. 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.

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).

#### **4.1.3. Etiopatogeneze**

Depresivní porucha může vzniknout bez psychologicky srozumitelného spouštěcího mechanismu. Často však manifestace i průběh depresivní poruchy souvisí s životními problémy nemocného. Ale 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).

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).

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 hypothalamus-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 (Wei 2009, Czarny 2015, 2018, Lindqvist 2017).

## **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**

#### **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 tkáně 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).

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, Patton 2005).

Sítnice i mozek tvoří metabolicky vysoce aktivní tkáň, 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).

#### **4.3.3. 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 – dvojrstevné 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- $\alpha$ , IL-1, -6, -12, -15, -18 a -32 a také protizánětlivé cytokiny IL-10 a TGF- $\beta$ . Krevní destičky jsou bohatým zdrojem cytokinů, chemokinů a růstových faktorů. Buňky cévní stěny jsou zdrojem i cílem cytokinů. Endoteliální buňky produkují IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , zatímco buňky hladkého svalstva produkují TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$  (Smith 1991, Schiepers 2005, Cruse 2013).

##### 4.4.1. Vliv cytokinů na cévy

Cévní zánětlivá reakce při DP zahrnuje komplexní interakci mezi endoteliálními buňkami, zánětlivými buňkami (neutrofilny, lymfocyty, monocyty 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).

Mikrovaskulární změny lze snadno hodnotit in vivo na sítnici oka neinvazivním způsobem. Sítnice je součástí centrálního nervového systému a je tak vhodnou náhražkou 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.

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. (National Eye Institute 2021).

Mikrovaskulární abnormality na sítnici jsou definovány jako přítomnost krvácení, vatových skvrn, aneurysmat, exsudátů, makulárního edému, zúžení nebo rozšíření cévek a žilek. 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).

#### **4.6. Nález 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).

### **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 zřakového 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.

$$\begin{aligned} \text{Tepny: } \hat{W} &= 0.88 \times \sqrt{(w_1^2 + w_2^2)} \\ \text{Žíly: } \hat{W} &= 0.95 \times \sqrt{(w_1^2 + w_2^2)} \end{aligned}$$

Ke konverzi získaných výsledků v pixelech (px) na mikrometry ( $\mu\text{m}$ ) byl použit kalibrační faktor (Pakter 2011, Appaji 2019), který byl vypočten podle následujících vzorců:

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

Kde 4500  $\mu\text{m}$  reprezentuje průměrný diametr disku zřakového 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.

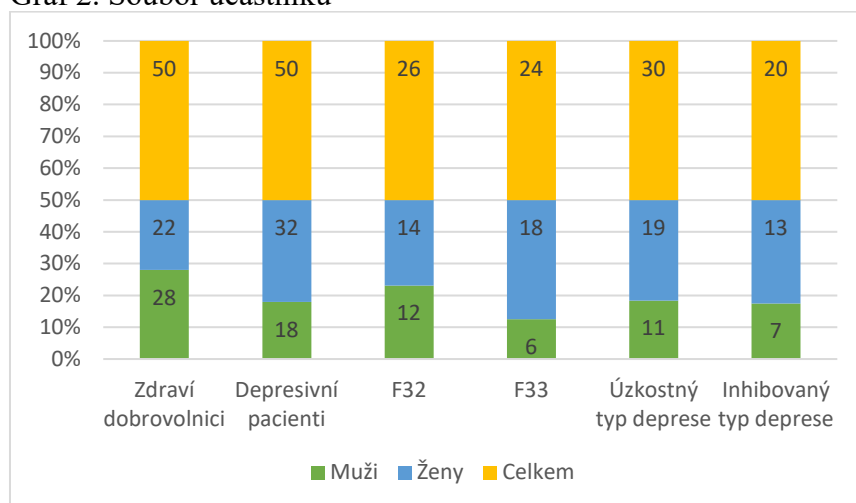
#### 6.5. Etické aspekty

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

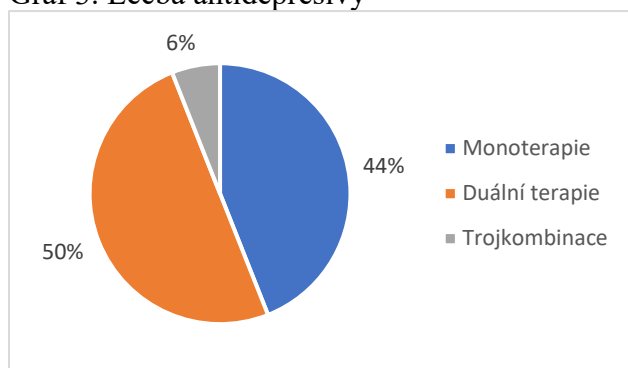
Výzkumu se zúčastnilo 50 pacientů s diagnózou deprese dle diagnostických kritérií MKN-10 F32 (depresivní epizoda, N = 26: muži N = 12, ženy N = 14) a F33 (rekurentní depresivní porucha, N = 24: muži N = 6, ženy N = 18). Pacienti s depresivní poruchou ve věku 16–55 let (muži N = 18, ženy N = 32) byli 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



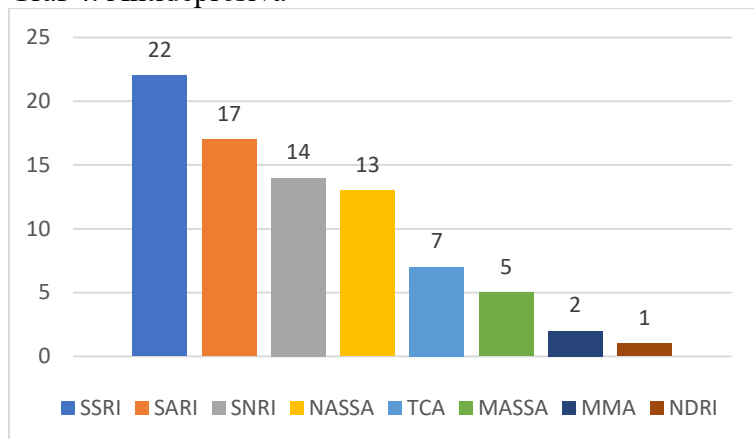
Pacienti s DP byli léčeni pomocí antidepresiv (AD). Léčbu monoterapií mělo 22 (44 %) pacientů, kombinaci dvou AD 25 (50 %) pacientů a kombinaci tři AD měli 3 (6 %) pacienti – Graf 3.

Graf 3. Léčba antidepresivy



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 inhibitorem 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 kombinace SNRI i SARI – 3 pacienti. Třináct pacientů neužívalo 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

<b>Proměnná</b>	<b>Depresivní porucha</b> muži N = 18 ženy N = 32 (průměr ± SD)	<b>Zdraví dobrovolníci</b> muži N = 28 ženy N = 22 (průměr ± SD)	<b>Hodnota P</b>
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 <sup>2</sup> )	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

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

	ženy 2 (6,5)	ženy 5 (22,7)	
Stresové události v anamnéze			
Ano	muži 14 (77,8)	NA	NA
Ne	ženy 21 (65,6) muži 4 (22,2) ženy 11 (34,4)	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 arteriálního 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	<b>&lt; 0,0001</b>	156,6	121,3	<b>&lt; 0,0001</b>
	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	<b>&lt; 0,0001</b>	158,1	124,2	<b>&lt; 0,0001</b>
	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	<b>&lt; 0,0001</b>	227,9	205,1	<b>0,001</b>
	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	<b>0,0001</b>	231,0	199,5	<b>&lt; 0,0001</b>
	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 ( $\mu\text{m}$ ); APM - CRAE v pravém oku ( $\mu\text{m}$ );  
VLM - CRVE v levém oku ( $\mu\text{m}$ ); VPM - CRVE v pravém oku ( $\mu\text{m}$ ).

Středně silná negativní korelace byla nalezena mezi věkem a VPM (CRVE na pravém oku v  $\mu\text{m}$ ) ( $CC -0,449$ ,  $P = 0,010$ ) a slabě negativní korelace byla shledána mezi věkem a ALM (CRAE na levém oku v  $\mu\text{m}$ ) ( $CC -0,356$ ,  $P = 0,0496$ ) ve skupině žen trpících DP. Středně silná pozitivní korelace byla nalezena mezi APM (CRAE na pravém oku v  $\mu\text{m}$ ) 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  $\mu\text{m}$ ) (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	<b>-0,356</b>	-0,263	0,141	<b>-0,449</b>
	Hodnota $P$	0,306	0,174	0,415	0,486	<b>0,0496</b>	0,146	0,450	<b>0,010</b>
Délka vzdělání (roky)	Correl. Coef.	-0,212	-0,140	-0,263	-0,198	-0,044	0,089	0,114	0,259
	Hodnota $P$	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 $P$	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 $P$	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	<b>-0,395</b>	<b>-0,389</b>	-0,342	<b>-0,478</b>
	Hodnota $P$	0,080	0,803	0,909	0,980	<b>0,031</b>	<b>0,031</b>	0,065	<b>0,007</b>
Dyslipidemie (mmol/L)	Correl. Coef.	0,449	<b>0,476</b>	0,421	0,445	0,148	-0,018	0,352	-0,140
	Hodnota $P$	0,062	<b>0,046</b>	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 $P$	0,362	0,842	0,317	0,869	0,669	0,968	0,689	0,865
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Correl. Coef.	-0,178	0,093	0,169	0,014	0,095	-0,039	0,052	-0,091
	Hodnota $P$	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 $P$	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 $P$	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 antidepresiv.

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

	Hodnota <i>P</i> , muži s DP				Hodnota <i>P</i> , ženy s DP			
	ALM	APM	VLM	VPM	ALM	APM	VLM	VPM
Zaměstnání	0,056	0,832	0,832	0,671	<b>0,014</b>	<b>0,019</b>	0,065	0,242
Manželský stav	0,429	0,642	0,809	0,626	0,901	0,671	<b>0,038</b>	0,948
Typ deprese	0,964	0,751	0,892	0,618	0,230	0,367	0,509	0,120
Farmakorezistence	<b>0,049</b>	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	<b>0,012</b>	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 <i>P</i> 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 arterií 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 přibývající 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 $\alpha$ , zahrnuje příznaky jako malátnost, únava, anorexie, kognitivní problémy a bolest (Dantzer 2009). Pokud tyto příznaky přetrvávají, můžou 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 $\alpha$  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 $\alpha$  (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 $\alpha$  a INF- $\gamma$  (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). U pacientů s funkční neurologickou poruchou byly nalezeny zvýšené hladiny cytokinů včetně IL-6, IL12, IL17 a TNF $\alpha$  a také mikroRNA podílející se na zánětu, ale významně nižší faktor endoteliálního růstu cév a normální hladina IL1b (van der Feltz-Cornelis 2021). Nová 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).

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 ( $P = 0,001$ ) (Hafhighi 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 noradrenergická látka kombinovaná s ASA účinnější v léčbě deprese než samotná serotonergická látka, nebo hladina sérového BDNF před léčbou je prekurzorovým markerem odpovědi na antidepresiva (Zdanowicz 2017).

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, týkající 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  $\mu\text{m}$ , venuly: 228,26  $\mu\text{m}$ ), na druhém místě byli Malajci (arterioly: 138,31  $\mu\text{m}$ , venuly: 204,26  $\mu\text{m}$ ) a poté Číňané (arterioly: 131,20  $\mu\text{m}$ , venuly: 195,09  $\mu\text{m}$ ). 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  $\mu\text{m}$ . Arteriolární a venulární kalibry byly podstatně širší u východoasijských dětí než u kavkazských dětí (CRAE, 171,5  $\mu\text{m}$  vs. 160,5  $\mu\text{m}$ ; a CRVE 240,5  $\mu\text{m}$  vs. 222,4  $\mu\text{m}$ ;  $P < 0,0001$  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  $\mu\text{m}$ ) oproti očím tmavě hnědým (169,2  $\mu\text{m}$ ) ( $P < 0,0001$ ). Hodnota CRVE u modrých očí (218,4  $\mu\text{m}$ ) byla nižší, než u očí tmavě hnědých (230,0  $\mu\text{m}$ ) ( $P < 0,0001$ ). 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  $\mu\text{m}$  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 neurogenním zánětu. Nemůžeme však nyní s jistotou říci, co je primární – rozvoj deprese s výslednou kaskádou zánětlivých procesů nebo neurogenní 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 longitudoální 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

---

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>.

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

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.

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.

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

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.

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.

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

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

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.



Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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;40:69-71.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Meier MH, Gillespie NA, Hansell NK, Hewitt AW, Hiickie 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.
- 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.

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

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

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.

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.

Rohtchina 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.

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.

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.

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.

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#>.

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/>.

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.

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://efaidnbmnnpkceapjccgclcfingdkaj/https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/otherclassifications/9241544228\\_eng.pdf?sfvrsn=933a13d3\\_1&download=truepubmed](chrome-extension://efaidnbmnnpkceapjccgclcfingdkaj/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.

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.

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.

## 11. Přehled publikační činnosti

---

Sadykov E, Hosak L, Stepanov A, Zapletalova J, Studnicka J. Retinal microvascular abnormalities in major depression. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2023 Jul 17. IF=0,9.

Hosak L, Sadykov E, Zapletalova J, Hosakova J, Stepanov A, Latalova K, Masopust J, Sery O, Studnicka J. Widened retinal arteriolar and venular diameters are not an endophenotype of schizophrenia: A one-time cross-sectional study. Neuroendocrinology Letters Volume 44 No. 5 2023. IF=0,7.

Hosak L, Sery O, Sadykov E, Studnicka J. Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018 Sep;162(3):159-164. IF=1,141.

Hosak L, Zeman T, Studnicka J, Stepanov A, Ustohal L, Michalec M, Lochman J, Jurecka T, Sadykov E, Goswami N, Boever P, Balcar V, Sery O. Retinal arteriolar and venular diameters are widened in patients with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2020 Nov;74(11):619-621. IF=5,188.

Sadykov E, Hosak L, Stepanov A, Zapletalova J, Studnicka J. Mikrovaskulární abnormality u deprese (předběžné výsledky). Čes a slov Psychiatr 2022;118(6): 240 -246.

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

Sadykov E, Hosak L, Studnicka J, Fung X, Hakeem K, Mangarai A, Kaur I, Mbuebue G, Kateroglou S, Siligardou MR. Microvascular Abnormalities in Depression. Iran J Psychiatry Behav Sci. 2017 ;11(2):e5469.

Sadykov E, Hosák L. Péče o duševně nemocné v Kyrgyzstánu. Česká a Slovenská Psychiatrie, 2016, vol. 112, no. 1, s. 31-35.

Sadykov E, Hosak L, Stepanov A, Zapletalova J, Studnicka J. Retinal microvascular abnormalities in major depression. Poster. 23 WPA World congress of psychiatry. Vienna, Austria 28 september – 1 october, 2023.

Hubeňák J, Sadykov E, Martincová M, Dvořáková R. Poríománie. Poster.17. celostátní konferenci biologické psychiatrie s mezinárodní účastí. Luhačovice 7.-10.6.2017.

Sadykov E. Mikrovaskulární abnormality na sítnici oka u deprese. Přednáška. 17. celostátní konferenci biologické psychiatrie s mezinárodní účastí 7.-10.6.2017 v Luhačovicích.

Sadykov E. Historie návykových látek a metody léčby závislostí. Přednáška. Terapeutické přístupy v léčbě. LNN Nechanice 18.4.2018.

Sadykov E, Hosák L. Retinální mikrovaskulární abnormality u deprese. Přednáška. 20. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí. Luhačovice 14.6.-17.6.2023.