

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Biologie

UBBM



Zuzana Kaňková

Komorbidita psychických a autoimunitních onemocnění
Comorbidity of psychical and autoimmune diseases

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, PhD.

Praha, 2021

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D. za trpělivost, ochotnost a za mnoho užitečných rad a postřehů při sepisování mé bakalářské práce. Dále děkuji své rodině a blízkým přátelům za jejich povzbuzující připomínky a obrovskou podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 6. 5. 2021

Podpis

Abstrakt

Psychická i autoimunitní onemocnění představují široké spektrum různých chorob a jsou v současné době jedny z nejčastějších zdravotních obtíží. V posledních letech byla sledována značná souvislost mezi těmito dvěma typy onemocnění, což je podpořeno jak jejich častou koexistencí, tak i dalšími významnými zjištěními jako jsou například sdílené genetické faktory, objev autoprotilátek reagujících proti mozku nebo také změna imunitního systému u některých psychických onemocnění. Tato práce se snaží zmapovat autoimunitní onemocnění vyskytující se častěji či naopak vzácněji u pacientů s různými psychickými onemocněním (a vice versa) a zároveň předkládá možné mechanismy, které by mohly hrát významnou roli při vzniku tohoto jevu.

Klíčová slova

psychické poruchy, autoimunitní onemocnění, komorbidita, etiologie, epidemiologie, sdílené rizikové faktory

Abstract

Mental and autoimmune disorders represent a wide range of different diseases and are currently one of the most common health problems. In recent years, a significant association between these two types of disorders has been observed, supported by both their frequent coexistence and other important findings such as shared genetic risk factors, the discovery of neuronal surface antibodies or immune system changes related to some mental disorders. This work attempts to map the autoimmune diseases that occur more often or rarely in patients with various mental disorders (and vice versa) and also describes possible mechanisms that may play a significant role in the development of this phenomenon.

Key words

mental disorders, autoimmune diseases, comorbidity, etiology, epidemiology, shared risk factors

Seznam zkratek

| | |
|---------|---|
| HLA | Lidské leukocytární antigeny (Human Leukocyte Antigens) |
| HPA osa | Osa hypotalamus – hypofýza – nadledviny |
| IL | Interleukin |
| MHC | Hlavní histokompatibilní komplex (Major Histocompatibility Complex) |
| MKN | Mezinárodní klasifikace nemocí |
| NMDAR | N-methyl-D-aspartátový receptor |
| TNF | Tumor nekrotizující faktor |
| WHO | Světová zdravotnická organizace |

Obsah

| | |
|--|----|
| 1 Úvod..... | 1 |
| 2 Psychická onemocnění a jejich obecná etiologie | 2 |
| 2.1 Schizofrenie | 3 |
| 2.2 Depresivní porucha..... | 4 |
| 2.3 Bipolární porucha | 4 |
| 3 Autoimunitní onemocnění a jejich obecná etiologie..... | 5 |
| 4 Asociace psychických a autoimunitních onemocnění..... | 8 |
| 4.1 Schizofrenie a autoimunitní onemocnění | 9 |
| 4.1.1 Schizofrenie a specifická autoimunitní onemocnění | 10 |
| 4.2 Poruchy nálady a autoimunitní onemocnění | 12 |
| 4.2.1 Poruchy nálady a specifická autoimunitní onemocnění..... | 13 |
| 4.3 Další psychické poruchy a autoimunitní onemocnění | 14 |
| 5 Možné mechanismy komorbidity psychických a autoimunitních onemocnění | 16 |
| 5.1 Protilátky | 16 |
| 5.2 Infekce | 18 |
| 5.3 Genetika..... | 20 |
| 5.4 Další potenciální mechanismy | 22 |
| 6 Závěr..... | 23 |
| 7 Přehled použité literatury | 25 |

1 Úvod

Náš imunitní systém nás chrání před vnějšími i vnitřními patogeny a škodlivými látkami, rozpoznává škodlivé od benigního a řadí se k základním homeostatickým mechanismům organismu. Za normálních okolností je náš imunitní systém schopný rozpoznat antigeny vlastních tkání, tolerovat je a reagovat s nimi ve fyziologických mezích (průběžně odstraňuje poškozené, staré a některé mutované buňky). Pokud imunitní reakce vede k poškození vlastních tkání, hovoříme o autoimunitním onemocnění (Hořejší et al., 2017).

Autoimunitní onemocnění jsou skupina heterogenních nemocí, které mohou postihovat jak specifické orgány a jejich soustavy, tak nespecificky i více orgánů najednou, přičemž u jednoho jedince se může rozvinout i několik autoimunitních onemocnění zároveň (Anaya et al., 2007). Celková prevalence autoimunitních onemocnění se odhaduje na 5 %, přičemž většina z nich se až mnohonásobně častěji vykytuje u žen (Hayter & Cook, 2012). Příčiny těchto onemocnění zahrnují široké spektrum vnějších i vnitřních faktorů, mezi které patří například genetické predispozice, infekce, stres, užívání návykových látek a mnoho dalších. Rozdílné kombinace mnoha faktorů pak vytváří nepřehledné množství jedinečných klinických obrazů těchto onemocnění.

Podobných rizikových faktorů si lze všimnout také u psychických onemocnění, která jsou rovněž velice různorodou skupinou chorob. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO, 2019a) se psychická onemocnění (resp. duševních onemocnění) obecně vyznačují kombinací neobvyklých myšlenek, emocí, vztahů s ostatními jedinci a abnormálního vnímání a chování. Celosvětová prevalence psychických onemocnění se pohybuje okolo 11 % (Ritchie & Roser, 2018). Bylo prokázáno, že některá psychická onemocnění jsou doprovázena také změnou imunitního systému (Goldsmith et al., 2016). Právě duševní poruchy, včetně deprese, bipolární poruchy a schizofrenie, se celosvětově řadí mezi nejvýznamnější příčiny zdravotních obtíží (Vigo et al., 2016).

Vzhledem k tomu, že mezi autoimunitními a psychickými onemocněními existuje celá řada zjevných souvislostí, cílem předložené práce bylo zmapovat autoimunitní onemocnění vyskytující se významně častěji či naopak vzácněji u pacientů s různými psychickými onemocněními (a vice versa) a dále pak diskutovat možné příčiny komorbidit autoimunitních a psychických onemocnění z různých perspektiv.

2 Psychická onemocnění a jejich obecná etiologie

Duševní poruchy jsou biologicky velmi komplexní a jejich příčiny jsou různé. Na vzniku psychických onemocnění se podílí mnoho faktorů, mezi které se řadí nejen genetické predispozice a biologické faktory, ale také faktory sociokulturní a další determinanty vnějšího prostředí působící na jedince.

Psychická onemocnění mají tendenci se vyskytovat v rodinách. Celková meta-analýza rizika duševní choroby u potomků rodičů se schizofrenií, bipolární poruchou a depresivní poruchou (Rasic et al., 2014) předložila, že potomci rodičů s psychickou poruchou mají zhruba 2,5× zvýšené riziko vzniku závažných duševních onemocnění ve srovnání s jedinci, u jejichž rodičů nebyla zaznamenána žádná psychická porucha. Většina psychických onemocnění je polygenních (Geschwind & Flint, 2015).

S nebezpečím psychických poruch se pojí také mnoho environmentálních faktorů, mezi které patří mimo jiné rizikové faktory v prenatálním období, jako je například toxicita návykových látek, infekce matky, nutriční nedostatky a další, ale také komplikace v perinatálním období, předčasný porod, nebo období narození (Uher & Zwickler, 2017). Další významné faktory prostředí jsou různé formy deprivace v kritických stádiích vývoje, týrání, šikana a jiné formy psychologického stresu (Lataster et al., 2011). K rozvoji duševních poruch přispívá rovněž užívání drog (Moore et al., 2007). Vyššímu riziku častých duševních poruch jsou také vystaveni chudí jedinci a jedinci, kteří jsou na okraji společnosti (Patel & Kleinman, 2003). I přesto, že jsou velikosti účinků těchto environmentálních faktorů malé, předpokládá se, že tyto faktory prostředí interagují s genetickými faktory a zvyšují náchylnost k psychickým poruchám, vyvíjejí účinky nezávisle nebo vytvářejí fenokopie psychických poruch (Uher & Zwickler, 2017).

Významnými biologickými determinanty duševních chorob jsou infekční onemocnění. Mezi nejvýraznější biologické činitele se řadí například *Toxoplasma gondii*, chřipka, cytomegalovirus nebo virus herpes simplex (Yolken & Torrey, 2008). Rovněž byl pozorován zvýšený výskyt schizofrenie u dospělých, kteří měli v dětství virovou nebo bakteriální meningitidu (Abraham et al., 2005). U pacientů s psychickými poruchami je pozorována zvýšená prevalence některých autoimunitních onemocnění (Brown et al., 2020). Navíc u těchto jedinců byly detekovány zvýšené hladiny zánětlivých markerů (Goldsmith et al., 2016).

WHO (2019) uvedla, že mezi duševní poruchy patří například deprese, bipolární porucha, schizofrenie a další psychózy, demence a vývojové poruchy včetně autismu. Psychická onemocnění se nejčastěji klasifikují na základě Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN).

Do souvislosti s autoimunitními onemocněními jsou dávány například poruchy autistického spektra. Poruchy autistického spektra narušují mentální vývoj dítěte, což se projevuje zejména v komunikaci, představivosti a v oblasti sociálního chování. Mezi tyto poruchy se řadí například autismus, Rettův syndrom, Aspergerův syndrom a další (MKN-10, 2017). Dále je v některých publikacích zmiňována také souvislost s posttraumatickou stresovou poruchou, která se projevuje jako opožděná reakce na stresovou událost, a úzkostnými poruchami, pro které je charakteristická přítomnost neúměrného pocitu úzkosti.

V souvislosti s autoimunitními onemocněními je často uváděna schizofrenie, dále pak například poruchy nálady jako je depresivní a bipolární porucha. V navazujících podkapitolách budou tato psychická onemocnění v krátkosti představena, jelikož jsou častěji zmiňována v hlavní části této práce.

2.1 Schizofrenie

Schizofrenie se řadí mezi psychózy. Je to onemocnění, které je velmi variabilní, má spoustu podob a u každého jedince se projevuje specificky. Jedná se o chronickou chorobu, která je proměnlivá v čase a její diagnostika je poměrně složitá (Kučerová, 2010). Dle WHO (2019b) je schizofrenie charakterizována narušením percepce, myšlení a emocí. Vyznačuje se poruchami řeči, jednání a vnímání sebe sama, někdy se v této souvislosti hovoří o rozštěpu osobnosti. Mezi běžné symptomy tohoto onemocnění se řadí halucinace, bludy, zmatená a irelevantní řeč, celková apatie nebo nesoulad mezi vyjadřovanými emocemi a řečí těla a mnoho dalších. Porucha je také spojena se sníženou délkou života, a to o 13–15 let. U lidí se schizofrenií je až 22× zvýšené riziko sebevraždy ve srovnání s běžnou populací (Hjorthøj et al., 2017). Celosvětová prevalence schizofrenie je okolo 1 % (Saha et al., 2005).

Stejně jako je to u většiny psychických poruch, příčiny schizofrenie jsou multifaktoriální a řada z nich ještě není zcela známa. Schizofrenie je často popisována jako jedna z psychických poruch s nejvyšší mírou dědivosti. Dle meta-analýzy (Sullivan et al., 2003) zaměřené na studie dvojčat a podobné publikace se ukázalo, že etiologie schizofrenie zahrnuje významnou genetickou složku a její dědičnost se odhaduje přibližně na 81 %.

Předpokládá se, že na vzniku schizofrenie se mohou podílet nejen geny, ale také řada enviromentálních faktorů a jejich interakce. Se schizofrenií významně souvisejí těhotenské komplikace, jako je například krvácení, cukrovka, či nekompatibilita Rh-skupiny mezi matkou a plodem, dále pak abnormální růst a vývoj plodu a komplikace během porodu jako například urgentní císařský řez (Cannon et al., 2002). Některé prediktory schizofrenie lze pozorovat již v dětství v podobě kognitivních a motorických poruch, například poruchy pozornosti, paměti a poruchy hrubé motoriky (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000). Ačkoli se schizofrenie typicky objevuje v časně dospělosti, existují hypotézy, že její patogeneze začíná již brzy ve vývoji nervové soustavy (Murray & Lewis, 1988).

2.2 Depresivní porucha

Depresivní porucha se vyznačuje smutkem, depresivní náladou, ztrátou zájmů a potěšení, pocitem viny, zhoršenou kognitivní funkcí, narušeným spánkem nebo ztrátou chuti k jídlu. Deprese se vyskytuje zhruba dvakrát častěji u žen než u mužů a jedná se o velmi rozšířené onemocnění, přičemž prevalence této poruchy se značně liší napříč zeměmi (Bromet et al., 2011).

Dědičnost deprese se odhaduje okolo 35 % (Geschwind & Flint, 2015), kromě toho k rozvoji deprese značně přispívají rizikové faktory prostředí, mezi které se řadí náročné a stresující události jak v dospělosti, tak v dětství. Tyto determinanty zahrnují například ztrátu zaměstnání, finanční nejistotu, chronické nebo život ohrožující zdravotní problémy, násilí, odloučení a úmrtí někoho blízkého (Kessler, 1997). Mezi ohrožující faktory z dětství patří například fyzické a sexuální zneužívání, týrání, zanedbaná péče, domácí násilí nebo předčasné odloučení od rodičů (Li et al., 2016). Geny a faktory prostředí mezi sebou nejspíše interagují a možným mechanismem této interakce jsou epigenetické regulace, jako například methylace DNA a další (Klengel & Binder, 2015). U depresivní poruchy jsou navíc pozorovatelné změny v hlavních neurobiologických systémech, které zprostředkovávají stresovou reakci, například v ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) (Stetler & Miller, 2011).

2.3 Bipolární porucha

Bipolární (resp. maniodepresivní) porucha se stejně jako deprese řadí mezi afektivní poruchy. Hlavní charakteristikou oddělující bipolární poruchu od jiných afektivních poruch je přítomnost opakujících se manických nebo hypomanických fází, které se mohou střídát s depresivními fázemi. Manické fáze se vyznačují zvýšenou nebo podrážděnou náladou,

nadbytečnou aktivitou, zrychlenou řečí, nadměrným sebevědomím a také sníženou potřebou spánku. V této fázi se rovněž mohou vyskytovat některé psychotické symptomy, jako jsou bludy a halucinace (Carvalho et al., 2020). V depresivní fázi pak dochází k celkovému útlumu. Tento stav se vyznačuje snížením energie, poklesem nálady a celkové aktivity. Bipolární deprese se od unipolární deprese liší zejména dřívější manifestací nemoci, rodinnou anamnézou, častěji se opakujícími kratšími epizodami a některými dalšími symptomy jako jsou psychózy, větší melancholické příznaky a další (Mitchell & Malhi, 2004; Perlis et al., 2006). Bipolární porucha se obvykle projeví v pozdější fázi dospívání a jejím prvním projevem bývá depresivní fáze nebo hypomanie (Goodwin et al., 2008). Díky tomu je velmi těžké ji v počátcích rozlišit od unipolární deprese.

Bipolární porucha je velmi heterogenní onemocnění. Je známo, že má rovněž tendenci se vyskytovat v rodinách. Odhady její dědičnosti se pohybují v rozmezí 60 – 85 % (Smoller & Finn, 2003). Byly pozorovány významné genetické korelace mezi bipolární poruchou a schizofrenií a dalšími poruchami (Lee et al., 2013). Možných environmentálních faktorů podílejících se na manifestaci bipolární poruchy je mnoho a ve většině se shodují s již výše zmíněnými. Bylo zjištěno, že mezi významné rizikové faktory prostředí se řadí také syndrom dráždivého tračnicku a trauma z dětství. Dalšími možnými rizikovými faktory jsou například astma či obezita (Bortolato et al., 2017).

Bipolární porucha je spojena s podstatnou morbiditou a mortalitou, která souvisí jak s vysokou prevalencí současně se vyskytujícími zdravotními a psychiatrickými stavů, tak se zvýšeným rizikem sebevražd, které je 20 – 30× vyšší než v běžné populaci (Pompili et al., 2013). Osoby s bipolární poruchou mají značnou míru komorbidit, mezi které se řadí například kardiovaskulární onemocnění, hepatitida C, cukrovka, užívání návykových látek a spoustu dalších (Kilbourne et al., 2004).

3 Autoimunitní onemocnění a jejich obecná etiologie

Autoimunitní choroby vznikají v důsledku selhání mechanismů tolerance k vlastním tkáním. Toto selhání regulace imunitní reakce je důsledkem kombinace faktorů vnitřních (genetických, endokrinních) a vnějších (spouštěcích faktorů – infekce, UV záření, chemikálie, stres) (Hořejší et al., 2017). Stejně jako psychická onemocnění jsou autoimunitní choroby také značně multifaktoriální a jejich etiologie je rovněž složitá záležitost. Různé kombinace mnoha faktorů podílejících se na autoimunitě vytvářejí rozdílné a jedinečné klinické obrazy, které

představují široké spektrum autoimunitních onemocnění. Stejné onemocnění může být tedy u různých jedinců způsobeno rozdílnými faktory a stejná genetická vada může mít různý klinický projev v různých kontextech. Multifaktoriální původ a rozmanitost exprese autoimunitních onemocnění popisuje „mozaika autoimunity“ (Shoenfeld & Isenberg, 1989). U jednoho pacienta, nebo ve stejné rodině, může koexistovat celá řada autoimunitních onemocnění (Anaya et al., 2007).

Jak již bylo zmíněno výše, mezi vnitřní faktory autoimunitních onemocnění se řadí především faktory genetické a endokrinní. Ke genetickým faktorům patří zejména asociace s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC), což je genetický systém, který produkuje glykoproteiny, jejichž úlohou je prezentovat antigenní peptidy T lymfocytům. Dále je to pak polymorfismus genů kódujících cytokiny, geny kódující apoptózu a aktivační práh buněk a polymorfismus genů kódujících receptory T buněk a H řetězce imunoglobulinů (Hořejší et al., 2017). V etiologii autoimunitních onemocnění může hrát významnou roli také náš střevní mikrobiom, tedy složení mikroorganismů žijících v naší trávicí soustavě (Luca & Shoenfeld, 2019).

K nejvýznamnějším determinantům vnějšího prostředí patří infekce. Vystavení bakteriální, virové a jiné infekci je spojeno s rizikem rozvoje autoimunitního onemocnění, přičemž zvýšení počtu infekcí toto riziko ještě zvětšuje. K manifestaci onemocnění může dojít i několik let po prodělání infekce (Nielsen et al., 2016). Dalšími rizikovými faktory vnějšího prostředí jsou například stres, UV záření, léky a další chemické látky.

Podle Witebského kritérií, lze mezi autoimunitní onemocnění zařadit ta onemocnění, u kterých lze klasifikovat antigen a vyvolat u experimentálního zvířete analogickou autoimunitní odpověď (Rose & Bona, 1993). Hlavním rysem autoimunitních chorob je zánět. Autoimunitní onemocnění se dělí na systémová, orgánově specifická a orgánově lokalizovaná.

Autoimunitních onemocnění, která jsou dávana do souvislosti s psychickými poruchami, je mnoho, a proto zde bude uveden jen výčet a krátké představení těch, které budou uvedené v dalších kapitolách.

Mezi systémová onemocnění dávaná do souvislosti s psychickými poruchami patří zejména systémový lupus erythematoses a revmatoidní artritida. **Revmatoidní artritida** je komplexní zánětlivá porucha charakterizovaná postižením periferních kloubů, jejich bolestí a ztuhlostí. **Systémový lupus erythematoses** je multiorgánové onemocnění, které se může také

projevovat bolestí kloubů. Mimo to postihuje však rovněž kůži, ledviny, centrální nervovou soustavu a další. Další systémová autoimunitní onemocnění zmiňovaná v pozorovaných souvislostech jsou **ankylozující spondylitida** (postihuje klouby a obratle), **myositida** a **dermatomyositida** (postihující zejména svaly a kůži okolo kloubů), **Sjögrenův syndrom** (postihuje všechny žlázy s vnější sekrecí), některé **autoimunitní vaskulitidy** (onemocnění způsobené zánětem cév) a **polymyalgia rheumatica** (bolest a ztuhlost svalů ramenního a pánevního pletence a svalů šíje).

K orgánově lokalizovaným autoimunitním onemocněním, která jsou zmiňována v souvislosti s psychickými poruchami, se řadí zejména celiakie a autoimunitní hepatitida. **Celiakie** je onemocnění způsobené přecitlivělostí na lepek (gluten). U osob s touto intolerancí dochází k zánětu sliznice tenkého střeva, který vede ke ztrátě klků a mikroklků. Díky tomu se zmenšuje povrch tenkého střeva a u postiženého jedince se tak snižuje schopnost trávení a vstřebávání živin. **Autoimunitní hepatitida** může být dvojího typu podle přítomnosti autoprotilátek. Vyznačuje se zejména zánětem jater, přičemž neléčený zánět může v krajním případě vést až k jaterní cirhóze. Dále jsou uváděné například **Crohnova choroba** a **ulcerózní kolitida**, které se vyznačují nespecifickými střevními záněty, a **primární biliární cirhóza**, u které je pozorovatelný zánět žlučovodů vedoucí k poškození jater.

Poslední skupinou jsou orgánově specifická autoimunitní onemocnění. V této skupině byla souvislost pozorována u více onemocnění. Velkou podskupinou jsou autoimunitní onemocnění postihující žlázy s vnitřní sekrecí. Mezi tato onemocnění se řadí například autoimunitní onemocnění štítné žlázy, při nichž se štítná žláza může projevovat hypofunkcí nebo hyperfunkcí. Hyperfunkce je nadměrná funkce štítné žlázy a je typická pro **Gravesovu – Basedowovu nemoc** (tvz. tyreotoxikóza). Hypofunkce je naopak snížená funkce štítné žlázy a je typická pro Hashimotovu tyreoiditidu. Dalším příkladem těchto onemocnění je **diabetes (cukrovka) 1. typu**. Cukrovka 1. typu se vyznačuje autoimunitní reakcí proti β buňkám Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, které produkují inzulín. Dále se sem řadí skupina neurologických autoimunitních onemocnění jako je například **roztroušená skleróza** nebo **Guillain – Baré syndrom** (porucha periferních nervů). U roztroušené sklerózy dochází k poruše mozkové tkáně a k demyelinizaci, což má různé dopady na hybnost a smyslové vnímání. Onemocnění postihující zejména kůži jsou například **pemfigus** (vznikají intraepidermální puchýřky) a **psoriáza** neboli lupénka, pro kterou je typické odlupování kůže. K méně rozebíraným orgánově specifickým autoimunitním onemocněním se pak řadí adrenokortikální insuficience jako např. **Addisonova nemoc** (postihuje kůru nadledvin),

perniciózní anémie (porucha vstřebávání vitamínu B₁₂), **hemolytická anémie** (rozpad červených krvinek), **iridocyklitida** (oční onemocnění), **trombocytopenie** (rozpad krevních destiček) a **alopecia areata** (ohraničená ztráta vlasů).

4 Asociace psychických a autoimunitních onemocnění

Tato kapitola se bude věnovat zejména epidemiologickému pozadí problematiky komorbidity psychických a autoimunitních onemocnění. Specifické navržené mechanismy této asociace budou rozebírány v následující kapitole (kap. 5).

Duševní zdraví, a s ním spojená psychická i autoimunitní onemocnění, je v současné době velmi diskutované téma. Celková prevalence autoimunitních onemocnění se pohybuje okolo 5 % (Hayter & Cook, 2012). Prevalence psychických onemocnění se díky současné situaci zvýšila a nejspíše zvyšovat ještě bude. V roce 2017 psychickými onemocněními trpělo celosvětově zhruba 792 milionu lidí, což je o něco více než jeden z deseti lidí na celém světě (cca 10,7 %) (Ritchie & Roser, 2018). Ve srovnání s rokem 2017 v současné době probíhající pandemie COVID-19 jen v České republice vzrostl podíl dospělých trpících duševní poruchou zhruba o 10 % (Winkler et al., 2020).

Obecná asociace mezi psychickými a autoimunitními onemocněními byla pozorována v mnoha epidemiologických studiích. Některé publikované práce byly průřezové studie nebo studie případů a kontrol, u kterých je možné analyzovat pouze současný výskyt studovaných onemocnění, nelze však určit, zda některá onemocnění mohou být příčinou jiného onemocnění. Aby bylo možné tuto kauzalitu odhalit, je nutné použít longitudinální sběr dat, na kterém lze pozorovat, co je čeho příčinou. Právě tento typ studií poukazuje na skutečnost, že předešlá autoimunitní onemocnění mohou být rizikovým faktorem pro rozvoj různých psychických onemocnění stejně jako samotné psychické onemocnění může předcházet následnému autoimunitnímu onemocnění.

Autoři nedávné bostonské studie (Brown et al., 2020) s 13 938 jedinci s diagnostikovanou psychózou uvedli, že celkově téměř 9 % těchto jedinců mělo alespoň jedno autoimunitní onemocnění. Nejčastější podskupiny autoimunitních onemocnění byly systémové (39 %), dermatologické (26 %) a endokrinologické (23 %). Celková meta-analýza (Cullen et al., 2019) asociace mezi psychózami a autoimunitními onemocněními, které nejsou neurologické povahy, potvrdila obecný vztah těchto dvou zkoumaných skupin poruch. Zkoumány zde byly jak komorbidity těchto poruch, tak i studie, ve kterých autoimunitní

porucha předcházela psychóze a studie, u nichž psychóza předcházela autoimunitní poruchu. Významné pozitivní asociace byly pozorovány u všech tří typů studií.

4.1 Schizofrenie a autoimunitní onemocnění

Jedním z nejčastěji citovaných psychických onemocnění spojovaných s autoimunitními poruchami je schizofrenie. Schizofrenie byla spojena s téměř o 50 % vyšší celoživotní prevalencí jedné nebo více autoimunitních poruch (Eaton et al., 2006). Chen et al. (2012) pak zaznamenali ve skupině schizofrenních pacientů zvýšenou roční prevalenci některých autoimunitních onemocnění. Zvýšenou prevalenci některých autoimunitních onemocnění u pacientů se schizofrenií v porovnání s osobami bez psychického onemocnění uvedli také Cremaschi et al. (2017).

Dánská kohortová studie (Eaton et al., 2006) provedená na 7704 schizofrenních pacientech zjistila, že autoimunitní onemocnění zvýšilo 1,45× riziko schizofrenie. Následná rozsáhlejší studie (Eaton et al., 2010) dánské populace zahrnující 20 317 pacientů se schizofrenií (včetně předešlých 7704 z studie Eaton et al., 2006) zaznamenala zvýšené riziko schizofrenie o 40 % v prvních 4 letech po propuknutí autoimunitního onemocnění a v dalších letech pak o 30 %. Ve studii provedené na populaci 3 567 573 osob, kteří byli sledováni po dobu 30 let, bylo zjištěno, že autoimunitní onemocnění zvyšují riziko schizofrenie o 29 % (Benros et al., 2011). Výsledky zůstaly významné i po úpravě na poruchy z užívání návykových látek a rodinnou anamnézu psychiatrických poruch. Zvýšený výskyt následné schizofrenie u pacientů s autoimunitním onemocněním pozorovali také Wang et al. (2018a). Autoři této práce provedli studii případů a kontrol na 64 817 pacientech s autoimunitním onemocněním a stejných počtech věkově dopárovaných osob bez autoimunitního onemocnění. Výsledky této studie zůstaly rovněž signifikantní i po úpravě o další demografické charakteristiky jako je věk či pohlaví.

Sledována byla ovšem také opačná souvislost. Chen et al. (2012) uvedli, že ve srovnání s kontrolní skupinou byla u osob se schizofrenií zaznamenána vyšší pravděpodobnost následného výskytu některých autoimunitních poruch. Autoři dánské studie (Benros et al., 2014), která zahrnovala 3,77 milionu osob, zjistili, že jedinci se schizofrenií mají o 53 % vyšší riziko následné diagnózy jednoho nebo více autoimunitních onemocnění.

Asociace mezi autoimunitními onemocněními a schizofrenií není pouze na individuální úrovni. Bylo zjištěno, že rodinná anamnéza autoimunitní poruchy zvyšuje riziko schizofrenie i neafektivních psychóz o 10 % (Eaton et al., 2010) a rovněž bylo pozorováno, že

mít příbuzného prvního stupně s diagnózou schizofrenie zvětšuje riziko vzniku autoimunitního onemocnění o 6 % (Benros et al., 2014).

4.1.1 Schizofrenie a specifická autoimunitní onemocnění

Již na začátku druhé poloviny minulého století byla pozorována pozitivní asociace mezi **celiakii** a schizofrenií (Graff & Handford, 1961). Od té doby se společným výskytem těchto dvou onemocnění zabývalo několik dalších studií. Benros et al. (2011) ve své třicetileté studii zjistili, že celiakie zvýšila riziko schizofrenie 2,11× oproti kontrolní zdravé skupině a Chen et al. (2012) prokázali opačnou souvislost a to, že schizofrenie zvyšuje riziko celiakie 2,43×. Pozitivní asociaci mezi celiakii a psychózami potvrdila také nedávná meta-analýza (Cullen et al., 2019).

Další významný pozitivní vztah je pozorovatelný u **autoimunitní hepatitidy**. Autoimunitní hepatitida byla spojena se zvětšeným rizikem následného rozvoje schizofrenie hned v několika dánských studiích (Benros et al., 2011; Eaton et al., 2006; Eaton et al. 2010). Benros et al. (2014) ve své práci odhalili rovněž obrácený vztah zvýšeného rizika autoimunitní hepatitidy u jedinců se schizofrenií. Toto riziko vzrostlo 3,51× oproti kontrolní zdravé skupině. Mimo jiné Eaton et al. (2010) také našli souvislost mezi rodinnou anamnézou autoimunitní hepatitidy a schizofrenií a neafektivní psychózou.

Tyreotoxikóza (Gravesova-Basedowa nemoc) byla spojena s téměř dvakrát zvýšeným rizikem následné schizofrenie (Benros et al., 2011; Eaton et al., 2006; Eaton et al. 2010). Sledována byla opět i obrácená asociace. Ve srovnání s kontrolní skupinou bylo u pacientů se schizofrenií 1,32× zvýšené riziko Gravesovy choroby (Chen et al., 2012). Obdobné výsledky pozitivní asociace uvedla i nedávná meta-analýza (Cullen et al., 2019).

Za zmínku jistě stojí asociace s **revmatoidní artritidou**. Nižší výskyt revmatoidní artritidy u pacientů se schizofrenií byl pozorován již v padesátých letech 20. století (Ehrentheil, 1957; Pilkington, 1956). Negativní asociace mezi revmatoidní artritidou a schizofrenií byla sledována i v několika dalších studiích. Bylo zjištěno, že předešlá revmatoidní artritida snižuje riziko následné schizofrenie (Cullen et al., 2019) a rovněž, že schizofrenie snižuje riziko revmatoidní artritidy (Benros et al., 2014; Chen et al., 2012; Sellgren et al., 2014). Benros et al. (2011) však uvedli, že riziko schizofrenie se zvětšuje u jedinců, kteří byli vystaveni jak revmatoidní artritidě, tak infekci a nedávná taiwanská studie (Wang et al., 2018a) zaznamenala dokonce zvýšené nebezpečí následné schizofrenie u jedinců

s tímto onemocněním. Negativní asociace byla rovněž pozorována mezi schizofrenií a ankylozující spondylitidou (Cullen et al., 2019; Sellgren et al., 2014).

Další onemocnění, které bylo spojeno se zvýšeným rizikem schizofrenie, je **roztroušená skleróza** (Benros et al., 2011). Pozitivní asociaci mezi psychózami a roztroušenou sklerózou zaznamenali ve své kanadské studii také Patten et al. (2005). Benros et al. (2014) uvedli rovněž zvýšenou pravděpodobnost roztroušené sklerózy u jedinců se schizofrenií. V rozporu s tímto zjištěním je však švédská studie (Johansson et al., 2014), jejíž výsledky ukazují snížené riziko roztroušené sklerózy u pacientů se schizofrenií. Rodinná anamnéza roztroušené sklerózy je spojena se schizofrenií a neafektivní psychózou (Eaton et al., 2010).

Další významná asociace pozorovaná v mnoha studiích se vyskytuje u **psoriázy**. Několik studií včetně nedávné meta-analýzy uvedlo, že psoriáza zvyšuje pravděpodobnost následného vzniku schizofrenie (Benros et al., 2011; Cullen et al., 2019; Eaton et al., 2010). Opět byl pozorován i opačný vztah zvýšeného rizika psoriázy u pacientů se schizofrenií (Benros et al., 2014; Chen et al., 2012). Existují také statisticky významné pozitivní asociace pro rodinnou anamnézu psoriázy ke schizofrenii a neafektivním psychózám (Eaton et al., 2010).

Asociace schizofrenie s **diabetes typu I** se zdá být mírně sporná. Dvě dánské studie (Benros et al., 2011; Eaton et al., 2010) zaznamenaly zvýšenou pravděpodobnost schizofrenie u osob s diabetes typu I a Benros et al. (2014) sledovali zvýšené riziko diabetu 1. typu u jedinců se schizofrenií. Tato zjištění se však v některých dalších studiích neopakovala. Chen et al. (2012) pozorovali významné zvýšení diabetu typu 1 pouze u žen se schizofrenií a Cremaschi et al. (2017) nezaznamenali žádnou signifikantní asociaci mezi schizofrenií a diabetem 1. typu. Významnou asociaci mezi psychózami a diabetem neobjevili ve své meta-analýze ani Cullen et al. (2019). Finská studie dokonce zjistila, že výskyt schizofrenie je u pacientů s diabetem 1. typu snížen (Juvonen et al., 2007).

Souvislost se schizofrenií byla pozorována i u **dalších autoimunitních chorob**. Zvýšené riziko schizofrenie bylo zaznamenáno rovněž u jedinců s Crohnovou chorobou, Guillain - Baré syndromem (Eaton et al., 2010), Sjögrenovým syndromem (Eaton et al., 2006; Eaton et al., 2010), Systémovým lupus erythematoses (Wang et al., 2018a), Iridocyklitidou (Eaton et al., 2010), myositidou či dermatomyozitidou (Eaton et al., 2006; Wang et al., 2018a), autoimunitní vaskulitidou (Wang et al., 2018a), hemolytickou anémií, alopecia areata

a polymyalgia rheumatica (Eaton et al., 2006). Benros et al. (2014) sledovali obrácenou souvislost a tedy zvýšenou pravděpodobnost autoimunitních onemocnění u osob se schizofrenií. Bylo zde uvedeno, že schizofrenie zvyšuje riziko Crohnovi choroby, Guillain – Baré syndromu, perniciozní anémie, primární adrenokortikální insuficience a primární biliární cirhózy. Nedávná meta-analýza (Cullen et al., 2019) objevila pozitivní asociaci schizofrenie také s perniciozní anémií a onemocněním pemfigus.

4.2 Poruchy nálady a autoimunitní onemocnění

Italská studie (Perugi et al., 2015) s 347 pacienty s bipolární poruchou zaznamenala u těchto jedinců vysokou míru autoimunitních onemocnění. Procento autoimunitních onemocnění bylo mnohonásobně vyšší než u běžné italské populace. Švédská studie (Cremaschi et al., 2017) s 3 798 pacienty s bipolární poruchou a 6 485 kontrolními jedinci pozorovala u osob s bipolární poruchou zvýšenou prevalenci některých autoimunitních onemocnění oproti zdravým jedincům. Významná souvislost byla zjištěna také mezi depresí a autoimunitními onemocněními. Euesden et al. (2017) ve své britské longitudinální studii s 8 174 osobami uvedli, že autoimunitní poruchy jsou často komorbidní právě s depresí.

Některé studie sledovaly autoimunitní onemocnění jako rizikový faktor poruch nálady. V dánské studii provedené na populaci 3,56 milionů osob bylo zjištěno, že předchozí autoimunitní onemocnění zvyšuje riziko následné diagnózy poruchy nálady o 45 % (Benros et al., 2013). Eaton et al. (2010) ve své práci naznačili, že autoimunitní procesy předcházejí nástupu bipolární poruchy. Bylo zde sledováno o 70 % zvýšené riziko bipolární poruchy v prvních 4 letech po propuknutí autoimunitního onemocnění a o 20 % po 5 a více letech. Podobné výsledky vyššího výskytu následné bipolární poruchy u osob se systémovými autoimunitními onemocněními uvádí i Wang et al. (2018b). Do této analýzy bylo zahrnuto celkem 65 498 pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním a 261 992 věkově odpovídajících osob. Obdobně bylo sledováno následné zvýšené riziko deprese. Euesden et al. (2017) uvedli, že autoimunitní poruchy zvyšují riziko následné deprese o 39 %.

Zaznamenána byla rovněž opačná souvislost, kdy byly naopak poruchy nálady navrhovány jako rizikový faktor autoimunitních onemocnění. Benros et al. (2014) ve své práci zaměřené zejména na schizofrenii uvádějí, že zvýšené riziko následných autoimunitních onemocnění je markantní také u bipolární poruchy. U jedinců s bipolární poruchou vzrostlo riziko následných autoimunitních onemocnění o 71 % ve srovnání s jedinci bez bipolární poruchy. Rovněž zde byl pozorován značný vliv infekce. Zesílené riziko následné

autoimunitní poruchy bylo sledováno také u deprese. Andersson et al. (2015) provedli rozsáhlou longitudinální studii zahrnující 1 016 519 osob, z čehož 145 217 jedinců mělo depresi. Bylo zde zjištěno, že historie alespoň jedné epizody deprese byla spojena s následně zvýšeným celkovým rizikem výskytu jakéhokoli autoimunitního onemocnění a toto bylo v průběhu let konzistentní. Toto zjištění následně podpořili Euesden et al. (2017), kteří uvedli 1,4× zvýšenou pravděpodobnost následného vzniku autoimunitní poruchy u jedinců s depresí.

4.2.1 Poruchy nálady a specifická autoimunitní onemocnění

Poměrně zkoumanou skupinou autoimunitních onemocnění u poruch nálady jsou **autoimunitní onemocnění štítné žlázy**, z nichž nejčastěji je uváděna Hashimotova choroba a Gravesova choroba (tyreotoxikóza). Carta et al. (2004) zjistili, že pacienti s poruchami nálady byli častěji pozitivní na autoprotilátky proti peroxidáze štítné žlázy než jedinci bez poruch nálady. Autoři této studie navrhli, že jedinci s autoimunitou štítné žlázy mohou mít vysoké riziko poruch nálady. Bylo zjištěno, že autoimunitní onemocnění štítné žlázy je častější u jedinců s bipolární i s unipolární poruchou oproti zdravé skupině (Forty et al., 2014; Kupka et al., 2002). S tímto poznatkem koresponduje také studie Cremaschi et al. (2017), kteří zaznamenali zvýšenou prevalenci hypertyreózy a hypotyreózy u jedinců s bipolární poruchou. Osoby s Hashimotovou chorobou měli zvýšenou prevalenci deprese (Giynas Ayhan et al., 2014) a výskyt bipolárních poruch byl u pacientů s hypertyreózou 2,31× vyšší než u kontrolní skupiny (Hu et al., 2013). U pacientů s hypertyreózou bylo zaznamenáno větší riziko následné depresivní nebo bipolární poruchy, přičemž toto riziko bylo největší v prvních šesti měsících (Thomsen et al., 2005). Eaton et al. (2010) zjistili, že tyreotoxikóza zvyšuje 1,9× riziko bipolární poruchy v prvních 4 letech po manifestaci.

Na rozdíl od schizofrenie byla sledována vyšší prevalence **revmatoidní artritidy** u osob s bipolární poruchou než u jedinců bez ní. Studie (Hsu et al., 2014) s 2 570 pacienty s revmatoidní artritidou a stejným počtem odpovídajících kontrolních osob bez revmatoidní artritidy odhalila vyšší výskyt bipolární poruchy právě u pacientů s revmatoidní artritidou než u kontrolní skupiny. Toto zjištění potvrdili také Cremaschi et al. (2017). Pozitivní asociace s revmatoidní artritidou je patrná také u deprese. Matcham et al. (2013) uvedli, že je deprese vysoce převládající u osob s revmatoidní artritidou a je spojena s jejím zhoršeným průběhem. Navíc byla sledována zvýšená pravděpodobnost vzniku bipolární poruchy po předešlém prodělání revmatoidní artritidy (Eaton et al., 2010; Wanget al., 2018b). Sellgren et al. (2014) však nezaznamenali žádnou významnou asociaci mezi revmatoidní artritidou a bipolární poruchou.

Asociace s poruchami nálady byla opět sledována i u mnoha dalších autoimunitních onemocnění. Pozitivní vztah s poruchami nálady je rovněž u **roztroušené sklerózy**. Roztroušená skleróza byla v dánské populační studii (Benros et al., 2013) spojena s 1,52× vyšším rizikem následných poruch nálady. Naopak bylo také pozorováno zvýšené riziko roztroušené sklerózy u osob s depresí a bipolární poruchou (Andersson et al., 2015; Johansson et al., 2014). Další významný vztah s poruchami nálady je u **diabetu 1. typu**. Benros et al. (2013) uvedli, že diabetes 1. typu zvětšuje 1,77× riziko následného vzniku poruchy nálady, přičemž bylo pozorováno také zvýšené riziko diabetu typu I u pacientů s depresí (Andersson et al., 2015). Několik studií uvedlo, že **psoriáza** zvyšuje pravděpodobnost následného vzniku poruch nálady včetně bipolární poruchy a deprese (Benros et al., 2013; Eaton et al., 2010) a Andersson et al. (2015) zaznamenali zvýšené riziko psoriázy u pacientů s depresí. Benros et al. (2013) uvedli, že **Crohnova choroba** zvyšuje 1,75× pravděpodobnost následného vzniku poruch nálady. Zvýšení rizika následného vzniku bipolární poruchy bylo sledováno i v dalších studiích (Eaton et al., 2010; Wang et al., 2018b). Zaznamenána byla také opačná souvislost u pacientů s depresí, kteří měli zvýšené riziko následného rozvoje Crohnovy choroby (Andersson et al., 2015). Eaton et al. (2010) zaznamenali dále zvětšenou pravděpodobnost následného vzniku bipolární poruchy u **Guillain - Baré syndromu** a **ulcerózní kolitidy** a Wang et al. (2018b) našli rovněž pozitivní vztah mezi bipolární poruchou a **Sjögrenovým syndromem, systémovým lupus erythematodes** a **autoimunitní vaskulitidou**. **Celiakie** a **autoimunitní hepatitida** rovněž zvyšují pravděpodobnost rozvoje následných poruch nálady (Benros et al., 2013). Po předešlé depresi vzrostlo riziko systémového lupus erythematodes, idiopatické trombocytopenické purpury a Addisonovy nemoci (Andersson et al., 2015).

4.3 Další psychické poruchy a autoimunitní onemocnění

Vzhledem k tomu, že odborná literatura zabývající se epidemiologickými souvislostmi mezi autoimunitními a psychickými onemocněními je poměrně rozsáhlá, budou v následujícím textu jen okrajově zmíněny také další asociace týkající se širšího spektra psychických poruch, o který nebylo doposud pojednáno výše.

Ve švédské kohortové retrospektivní studii (Song et al., 2018), která se zaměřovala na asociaci poruch souvisejících se stresem s následným rozvojem autoimunitního nemoci, bylo sledováno mimo jiné zvýšené riziko autoimunitních onemocnění u pacientů s **posttraumatickou stresovou poruchou**. Jedinci s posttraumatickou stresovou poruchou měli 1,46× zvýšenou pravděpodobnost rozvoje autoimunitního onemocnění. Předešlé studie

(Boscarino, 2005; Boscarino et al., 2010), které se zaměřovaly pouze na mužskou populaci vojenských veteránů z války ve Vietnamu, dávaly do souvislosti hlášené příznaky posttraumatické stresové poruchy s vyšší prevalencí několika vybraných autoimunitních onemocnění. Boscarino et al. (2010) zjistili, že příznaky posttraumatické stresové poruchy byly spojeny s nástupem revmatoidní artritidy. U těchto průřezových studií však nebylo možné přesněji sledovat kauzalitu a kvůli výhradně mužským respondentům byly limitovány. O'Donovan et al. (2015) provedli retrospektivní kohortovou studii 666 269 veteránů z Iráku a Afghánistánu. Ve vzorku zkoumaných osob byly již přítomné i ženy. Veteráni s diagnostikovanou posttraumatickou stresovou poruchou měli dvakrát vyšší riziko autoimunitních poruch ve srovnání s veterány bez psychických poruch. Bylo u nich pozorováno zvýšené riziko tyreoiditidy, zánětlivých poruch střev, revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy a systémového lupus erythematodes.

Další zkoumanou skupinou psychických onemocnění jsou **úzkostné poruchy**. Sledována byla souvislost mezi úzkostí a autoimunitními poruchami štítné žlázy. U pacientů s autoimunitními onemocněními štítné žlázy byla zaznamenána zvýšená pravděpodobnost rozvoje příznaků jak deprese, tak úzkosti ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou (Siegmann et al., 2018). Tato práce zjistila, že pravděpodobnost rozvoje úzkostných poruch je více než 2× vyšší u pacientů s hypotyreózou ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Dále byl pozorován vztah k revmatoidní artritidě. VanDyke et al. (2004) uvedli, že jedinci s revmatoidní artritidou, zvláště pokud mají současně i depresi, mají tendenci vykazovat vyšší úroveň úzkosti, než byli sledovaní u věkově ekvivalentní kontrolní skupiny. Další studie (Watad et al., 2017) pak ukázala, že podíl úzkosti u pacientů s revmatoidní artritidou byl vyšší než u osob bez ní. Průřezová povaha této práce však neumožnila vyvodit závěry o kauzálním vztahu mezi revmatoidní artritidou a úzkostí. Byla také pozorována pozitivní souvislost úzkosti s autoimunitní hepatitidou (Schramm et al., 2014), Sjögrenovým syndromem (Valtýsdóttir et al., 2000) a systémovým lupus erythematodes (Bachen et al., 2009).

Dále bych ráda zmínila souvislost autoimunity s **poruchami autistického spektra**. Jedny z prvních výzkumů podporujících myšlenku, že autoimunita by mohla být etiologicky významná pro poruchy autistického spektra, byly popsány v kazuistice z roku 1971 (Money et al., 1971), která se týkala dítěte s poruchou autistického spektra, které mělo významnou rodinnou anamnézu autoimunitních poruch. Od té doby se objevila řada dalších studií zabývajících se autoimunitními onemocněními spojenými se zvýšeným rizikem poruch autistického spektra. V jedné rozsáhlé dánské studii (Atladóttir et al., 2009) zahrnující

698 196 dětí, bylo pozorováno zvýšené riziko poruch autistického spektra u dětí, jejichž matky měli anamnézu revmatoidní artritidy a celiakie. Bylo zde také zjištěno zvýšené riziko dětského autismu u dětí s rodinnou anamnézou diabetu 1. typu. K podobným výsledkům došly také dvě meta-analýzy. Wu et al. (2015) pozorovali celkově zvýšené riziko autismu u dětí s rodinnou anamnézou autoimunitního onemocnění. Jejich meta-analýza ukázala, že rodinná anamnéza autoimunitního onemocnění byla spojena s o 28 % vyšší pravděpodobností rozvoje autismu u dětí. Statisticky významná souvislost byla zjištěna u rodin s hypotyreózou, diabetem 1. typu, revmatoidní artritidou a psoriázou. Následující meta-analýza (Chen et al., 2016) uvedla, že u dětí narozených matkám s autoimunitním onemocněním je pravděpodobnost vzniku poruch autistického spektra 1,34× vyšší.

5 Možné mechanismy komorbidity psychických a autoimunitních onemocnění

Jak již bylo naznačeno v úvodních kapitolách o obecné etiologii obou typů onemocnění, jsou tyto poruchy velmi komplexní. Mohou být způsobeny jak genetickými faktory, tak faktory vnějšího prostředí a jejich vzájemnými interakcemi.

Z předešlé kapitoly vyplývá, že vztah mezi autoimunitními a psychickými onemocněními je obousměrný. Na vzniku této asociace se tedy mohou podílet sdílené rizikové faktory včetně běžných expozic prostředí jako jsou infekce, sdílené genetické faktory a mnoho dalších mechanismů z nichž některé budou diskutovány v této kapitole.

5.1 Protilátky

Jedním z potenciálních faktorů přispívajících k asociaci mezi některými autoimunitními a duševními chorobami může být přítomnost protilátek reagujících proti mozkové tkáni, a to zejména těch, které jsou namířeny proti membránovým a synaptickým antigenům neuronů (Neuronal surface antibodies).

Protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům degradují nebo blokují neurotransmiterové receptory, iontové kanály nebo související proteiny, což ve většině případů vede k dysfunkci přenosu nervového signálu. Tyto protilátky indukují takzvané autoimunitní encefalitidy (zánětlivá onemocnění CNS podmíněná autoimunitními mechanismy), u nichž jsou často přítomny psychotické příznaky (Dalmau et al., 2017).

V souvislosti s psychickými onemocněními jsou zajímavé zejména protilátky namířené proti glutamátovému N-methyl-D-aspartátovému receptoru (NMDAR) způsobující NMDAR encefalitidu. Studie (Dalmau et al., 2008), do které bylo zařazeno 100 pacientů s NMDAR encefalitidou, zaznamenala u všech studovaných jedinců psychiatrické příznaky nebo problémy s pamětí. U těchto osob byly pozorovány například změny v chování, psychózy a katatonie, záchvaty, poruchy paměti, dyskineze, problémy s řečí a další. Kayser et al. (2013) pak sledovali frekvenci izolovaných psychiatrických epizod u 571 pacientů s NMDAR encefalitidou. U 4 % pacientů byly pozorovány samostatné psychiatrické epizody, a to zejména bludy, poruchy nálady (obvykle manické) a agresivita.

Několik dalších studií se zaměřovalo na zvýšenou prevalenci protilátek proti NMDAR u některých psychických onemocnění. Protilátky namířené proti NMDAR byly hlášeny jak u schizofrenie, tak u bipolárních, schizoafektivních a depresivních poruch. Pearlman & Najjar (2014) našli u jedinců s těmito psychiatrickými poruchami kolektivně asi třikrát vyšší pravděpodobnost, že budou mít zvýšené titry protilátek NMDAR ve srovnání se zdravými kontrolami na základě prahů séropozitivity s vysokou specificitou. Meta-analýza (Pollak et al., 2013) zahrnující 7 studií naznačila, že významná menšina pacientů s psychózami bez dalších encefalitických znaků byla pozitivních na protilátky proti NMDAR. Dále pak uvedli, že NMDAR autoprottilátky byly častěji detekovány u jedinců s psychózami ve srovnání se zdravými kontrolní subjekty. Tento poznatek potvrdili také Lennox et al. (2017), kteří ve své studii případů a kontrol ukázali, že protilátky proti NMDAR byly častěji detekovány v séru u pacientů s první epizodou psychózy než ve zdravé kontrolní skupině. Autoři zde diskutují, že jejich zjištění poskytuje podporu mnoha konvergujícím liniím výzkumných důkazů naznačujících, že hypofunkce NMDAR hraje důležitou roli v patofyziologii schizofrenie. S touto hypotézou také koreluje zjištění, že autoprottilátky proti NMDAR u pacientů s psychózou mění synaptický přenos NMDAR (Jézéquel et al., 2017). Zjištění však nebyla ve všech studiích stejná a například výsledky recentní studie ukazují, že hladiny autoprottilátek se mezi jedinci s psychózou a kontrolní skupinou se nelišily (Hoffmann et al., 2020). Příčinou nekonzistentních výsledků napříč studiemi může být rozdílná metodika měření autoprottilátek proti NMDAR z různých biologických vzorků.

Některé protilátky reagující proti mozku byly diskutované také v souvislosti s autoimunitními poruchami. Benros et al. (2014) ve své epidemiologické studii seskupili autoimunitní onemocnění s podezřením na přítomnost protilátek reagujících proti mozku. Mezi tato onemocnění zařadili autoimunitní hepatitidu, autoimunitní onemocnění štítné žlázy

včetně Gravesovy choroby, celiakii, Guillain – Barré syndrom, roztroušenou sklerózu, Sjorenův syndrom, systémový lupus a diabetes 1. typu. Bylo zjištěno, že protilátky proti gliadinu spojené s celiakií jsou zvýšeny v séru pacientů s nedávným nástupem schizofrenie oproti kontrolní zdravé skupině (Dickerson et al., 2010) a u lupusu s neuropsychiatrickými projevy bylo detekováno zvýšené množství protilátek proti neuronům jak v séru, tak v mozkomíšním moku ve srovnání s pacienty s lupusem bez neuropsychiatrické manifestace (Ho et al., 2016). Recentní studie navíc uvádí, že protilátky proti štítné žláze byly přítomny u 13 % pacientů se schizofrenními poruchami (Endres et al., 2017). Tato zjištění podporují hypotézu, že autoimunitní procesy mohou přispívat k patofyziologii psychóz.

Tento výše diskutovaný možný faktor je podpořen také výsledky některých epidemiologických studií. Nejvyšší riziko schizofrenie a poruch nálady bylo zaznamenáno právě u jedinců s autoimunitními chorobami s podezřením na přítomnost protilátek proti mozkové tkáni (Benros et al., 2011, Benros et al., 2013). V pozdější studii (Benros et al., 2014) pak bylo u pacientů se schizofrenií nejvíce zvýšené riziko rozvoje autoimunitních onemocnění s podezřením na přítomnost mozkových reaktivních protilátek ve srovnání s rizikem spojeným se zbývající skupinou autoimunitních onemocnění.

5.2 Infekce

Dalším možným faktorem, který by mohl hrát významnou roli v komorbiditě autoimunitních a psychiatrických onemocnění, je **infekce**, neboť patří k možným rizikovým faktorům jak autoimunitních (Nielsen et al., 2016), tak psychických onemocnění (Yolken & Torrey, 2008).

Benros et al. (2011) pozorovali, že u jedinců s autoimunitním onemocněním výskyt schizofrenie vzrostl po prodělání infekčního onemocnění. Autoři této studie navrhli, že by právě tato interakce mezi autoimunitními onemocněními a infekcí mohla být klíčovou v etiologii schizofrenie. Podobné výsledky byly zaznamenány také u poruch nálady, kde jedinci s autoimunitním i infekčním onemocněním měli zvýšené riziko následných poruch nálady o 57 %, přičemž při analýze dat vlivu samotných autoimunitních onemocnění bylo zvýšené riziko sníženo na 45 % (Benros et al., 2013). V pozdější studii pak sledovali Benros et al. (2014) významné zvětšení rizika rozvoje autoimunitních onemocnění při interakci schizofrenie s infekcí. V případě, kdy jedinci se schizofrenií prodělali navíc infekční onemocnění, vzrostla 2,7× pravděpodobnost vzniku autoimunitního onemocnění. Pravděpodobnost se opět snížila při odebrání působení infekce. Autoři této studie v závislosti

na svých předchozích výsledcích naznačili, že infekce tedy může být běžným rizikovým faktorem jak pro autoimunitní onemocnění, tak pro psychózy. Jako další možné vysvětlení uvádějí, že by osoby s psychózou mohly být jednoduše náchylnější k získání infekcí než běžná populace, což zvyšuje riziko autoimunitních onemocnění.

Efekt autoimunitního onemocnění spojeného s předchozí infekcí na zvýšení rizika některých psychických onemocnění by mohla vysvětlovat zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry během infekce. Jedná se o strukturu, která odděluje mozkomíšni mok obklopující mozek od cévního systému v těle a chrání tak mozek před škodlivými látkami v krvi. Tato bariéra udržuje ustálené prostředí mozku a za normálních okolností je selektivně permeabilní pro molekuly na základě jejich určitých vlastností. Reguluje tedy transport látek mezi mozkovou tkání a krví. Ochranná funkce hematoencefalické bariéry je však během bakteriálních a virových infekcí narušena a její propustnost se v závislosti na infekci zvětšuje. Zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry může umožnit vstup imunitních buněk a prozánětlivých cytokinů do centrální nervové soustavy (Chaudhuri, 2000).

Narušení hematoencefalické bariéry může také umožnit vstup v krvi cirkulujících protilátek reagujících proti mozku, které jsou přítomné u některých autoimunitních onemocnění, do centrální nervové soustavy, což by následně mohlo ovlivnit rozvoj psychických poruch (autoprotiilátky viz podkapitola 5.1).

Studie (Kowal et al., 2004) provedená na myších ukázala, že pokud jsou v krvi přítomny autoprotiilátky reagující proti mozku a myším jsou podávány látky zvyšující permeabilitu hematoencefalické bariéry, dochází k přílivu těchto autoprotiilátek do mozku. Protilátky se pak váží přednostně na hipokampální neurony a způsobují neurální smrt s výslednou kognitivní dysfunkcí. Autoři této studie ukázali, že poškození, ke kterému došlo v mozcích myší, bylo způsobeno interakcí protilátky s NMDAR, což odpovídá zjištěním diskutovaným v minulé podkapitole. Dále pak uvedli, že myši indukované antigenem k expresi těchto protilátek neměly žádné poškození neuronů, dokud nedošlo k rozpadu hematoencefalické bariéry.

Benros et al. (2011) nezaznamenali žádný specifický infekční agens, který by mohl stát za touto asociací. Je však pozoruhodné, že expozice neurotropním (tj. schopným zasahovat do funkce nervových buněk) infekčním organismům může vést k zánětu a autoimunitě a může ovlivnit také vývoj psychózy. Například *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*), parazitický prvok, byl popsán nejen jako možný rizikový faktor pro autoimunitní onemocnění

(Shapira et al., 2012), ale byl také spojován se schizofrenií a bipolární poruchou (Sutterland et al., 2015; Torrey et al., 2012) a možnými kognitivními a osobnostními změnami (např. Novotná et al., 2005). Recentní studie (Flegr & Horáček, 2020) navíc ukazuje, že by *T. gondii* mohla hrát podstatnou roli také v souvislosti s etiopatogenezí dalších duševních onemocnění jako například autismu, poruch pozornosti, úzkostných poruch a dalších. Základní mechanismus, kterým by patogeny mohly vyvolat autoimunitu a změnit chování, byl studován na zvířecích modelech, což dokládá rozvoj anti-NMDAR autoprotilátek s následným změněným chováním u myši infikovaných *T. gondii* (Kannan et al., 2016).

5.3 Genetika

Jedním z velice diskutovaných mechanismů vzniku asociace mezi autoimunitními a psychickými poruchami je zapojení **genetických faktorů**. V etiologii obou těchto typů onemocnění hraje velkou roli dědičnost. To, že mezi autoimunitními poruchami a psychózami může existovat sdílená genetická souvislost, podporují celogenomové asociační studie, které ukazují u pacientů se schizofrenií rozdíly v genech, o nichž je známo, že souvisejí s imunitním systémem (Ripke et al., 2014). Obzvláště zajímavá je asociace s genovým komplexem MHC, resp. lidským hlavním histokompatibilním komplexem (HLA).

HLA je genový komplex, který obsahuje geny kódující glykoproteiny MHC. Základní funkcí molekul MHC je prezentovat antigenní peptidy (nebo jejich fragmenty) T lymfocytům, které je následně rozeznají pomocí svých antigenně specifických receptorů. Molekuly MHC (a jejich prezentace antigenu) jsou tak prvním předpokladem pro rozvoj imunitní reakce a umožňují vzájemnou kooperaci buněk imunitního systému. Tento komplex obsahuje rovněž geny kódující některé další proteiny jako například některé cytokiny, podjednotky proteazomů, některé složky komplementu a další. U člověka se komplex HLA nachází na chromozomu 6 (Hořejší et al., 2017). Klastř HLA je považován za nejvíce polymorfní a genově nejhustší oblast lidského genomu, k březnu 2021 bylo popsáno celkově 30 522 alel HLA (*HLA Nomenclature*).

Existují rozsáhlé důkazy, že některé geny asociované se schizofrenií, bipolární poruchou a dalšími psychickými poruchami se nacházejí právě v oblasti HLA. V několika studiích byla nalezena genetická souvislost komplexu HLA s patogenezí schizofrenie (Shi et al., 2009; Yamada et al., 2015). V rozsáhlé celogenomové asociační studii (Ripke et al., 2014) zabývající se genetickými lokusy spojenými se schizofrenií, která zahrnovala 36 989 pacientů a 113 075 kontrol, byla u schizofrenie rovněž pozorována značná souvislost s regionem HLA.

Studie sledující genetický vztah mezi pěti psychiatrickými poruchami zaznamenala signifikantní genetickou korelaci mezi bipolární poruchou a schizofrenií (Lee et al., 2013). Saito et al. (2014) ve své práci pak uvádí, že významná genetická souvislost se schizofrenií a bipolární poruchou byla nalezena v oblasti HLA. Asociace některých haplotypů HLA s bipolární poruchou byla sledována také v recentní studii (Tamouza et al., 2018). Spojitost s některými alelami a haplotypy HLA byla pozorována také u poruch autistického spektra (Al-Hakbany et al., 2014; Bennabi et al., 2018). Stejně jako u psychických onemocnění se některé z objevených genetických lokusů autoimunitních onemocnění nacházejí v oblasti HLA.

Asociační studie v rámci celého genomu identifikovaly rostoucí počet lokusů souvisejících s různými chorobami a poskytly tak značný vědecký přínos v oblasti etiologie komplexních genetických poruch, včetně psychických a autoimunitních onemocnění. Práce, které se zabývají genetickou souvislostí mezi různými autoimunitními a psychickými poruchami jsou ty, které podporují (nebo vyvracejí) hypotézu sdíleného genetického pozadí těchto dvou typů onemocnění.

Nejzajímavějším zjištěním genetických studií je negativní asociace mezi revmatoidní artritidou a schizofrenií, která byla sledována také v mnoha epidemiologických studiích (viz kap. 4). Lee et al. (2015) sledovali ve své práci negativní genetickou korelaci mezi revmatoidní artritidou a schizofrenií. Geny, u nichž je zjištěno, že jsou spojeny s jedním onemocněním pravděpodobně snižují riziko druhého, přičemž byly identifikovány jednonukleotidové polymorfismy s potenciálními pleiotropními účinky (tj. varianty polymorfismu jednoho nukleotidu způsobují rozdílné riziko různých poruch) na schizofrenií a revmatoidní artritidu (Malavia et al., 2017), což by mohlo vysvětlovat negativní asociaci nalezenou právě mezi revmatoidní artritidou a schizofrenií.

Další práce zabývající se genetickou asociací mezi psychickými poruchami a autoimunitním onemocněním nejsou zcela konzistentní. Andreassen et al. (2015) zjistili významné překrývání genů mezi schizofrenií a roztroušenou sklerózou. Jiná studie (Hoeffding et al., 2017) však nezaznamenala žádnou výraznou genetickou asociaci mezi schizofrenií a 25 autoimunitními onemocněními. Stejně jako nebyla zjištěna žádná genetická souvislost mezi roztroušenou sklerózou a bipolární poruchou (Andreassen et al., 2015).

Předmětem jiných studií bylo také společné genetické pozadí autismu a autoimunitních poruch. Nálezy naznačují, že haplotyp HLA-DRB1*11 -DQB1*07, který je asociován

s celiakií, je spojen také s rizikem poruch autistického spektra (Bennabi et al., 2018). V jiné práci (Al-Hakbany et al., 2014) byly s autismem významně spojeny alely HLA-A*1 a *02. Autoři této studie zmiňují, že alela HLA-A2 byla dříve spojována také s revmatoidní artritidou a Hashimotovou tyroiditidou.

Další možnou rolí genetických faktorů ve spojení autoimunitních onemocnění a psychických poruch může být dědičná náchylnost ke sdíleným rizikovým faktorům. Geny HLA byly spojeny s rizikem rozvoje jak infekcí, tak autoimunitních onemocnění (Matzaraki et al., 2017) a Avramopoulos et al. (2015) ve své studii navrhli možnost geneticky řízené zvýšené náchylnosti k infekci u jedinců se schizofrenií a bipolární poruchou. Infekce pak následně zvyšují riziko jak autoimunitních onemocnění, tak psychických poruch (viz kap. 5.2).

5.4 Další potenciální mechanismy

Psychologický stres a s ním spojené různé zátěžové situace, jako je například fyzické a psychické týrání, sexuální zneužívání, vážné nehody, zanedbávání, smrt blízké osoby, šikana a další, a to jak z dětství, tak i později z dospělosti, je spojen se zvýšeným rizikem psychických poruch (Lataster et al., 2012; Li et al., 2016). Stresové situace z dětství zvyšují rovněž riziko rozvoje autoimunitních onemocnění (Dube et al., 2009), přičemž nedávná studie (Song et al., 2018) zjistila, že poruchy související se stresem zvyšují pravděpodobnost následného rozvoje autoimunitních onemocnění.

Stres aktivuje hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osu, což je neuroendokrinní systém, který pojímá zpětnovazebnou komunikaci mezi hypotalamem, hypofýzou a nadledvinami. Tato osa je jedním z hlavních regulátorů reakce na stres (Pacak et al., 1998). Dlouhodobý a nepřiměřený stres může ovlivnit její funkci a způsobit její narušení, což následně vede k různým patologiím (Klaassens et al., 2009). Dysfunkce HPA osy byla spojena s řadou psychických onemocnění (viz např. Misiak et al., 2020; Phillips et al., 2006) jako například s depresí (Stetler & Miller, 2011), bipolární poruchou (Belvederi Murri et al., 2016), autismem (Sharpley et al., 2016) a dalšími. Akutní psychický stres byl spojen se zvýšenou přítomností prozánětlivých cytokinů (interleukin (IL) -6, IL-1 β a tumor nektorizující faktor (TNF) - α) (Marsland et al., 2017), jejichž produkce je inhibována glukokortikoidy, čímž se udržuje homeostáza. Při chronickém stresu dochází ke snížení schopnosti glukokortikoidů potlačovat produkci prozánětlivých cytokinů (Miller et al., 2002). Hojné nepříznivé a stresující životní události by proto mohly přispět k dysregulaci imunitní

odpovědi a chronickému zánětlivému stavu, který je pozorovaný například právě u autoimunitních onemocnění. Výzkum naznačuje, že u jedinců s depresí je při vystavení akutnímu stresu také pozorována snížená citlivost imunitního systému ke glukokortikoidům, což by mohlo vysvětlovat komorbiditu s autoimunitními onemocněními (Miller et al., 2005).

Stres může ovlivnit i některé jiné možné faktory komorbidity psychických a autoimunitních onemocnění. Již v dřívější studii (Cohen et al., 1991) bylo například zaznamenáno, že zvyšuje náchylnost k infekcím. Dále se předpokládá, že psychologický stres a funkce HPA osy ovlivňuje složení střevního **mikrobiomu**. Tato interakce je obousměrná, jelikož mikrobiom rovněž hraje významnou roli ve funkci a chování mozku, což vedlo k vytvoření pojmu osa střevo – mozek (Montiel-Castro et al., 2013). Změněné složení střevních mikrobů (dysbióza) bylo pozorováno u osob se schizofrenií (Nguyen et al., 2019), bipolární poruchou (Evans et al., 2017), autismem (Adams et al., 2011) i depresí (Aizawa et al., 2016) a existují také rozsáhlé evidence, že ztráta imunitní tolerance může být způsobena změnami mikrobiálního složení a vést k autoimunitním onemocněním (Luca & Shoenfeld, 2019).

Mezi další možné mechanismy, které by mohly souviset s asociací mezi psychickými a autoimunitními onemocněními se řadí například **užívání návykových látek**, které ovlivňuje vznik některých psychických poruch a zároveň jedinci s psychickými poruchami jsou náchylnější k závislostem a užívání návykových látek, což by mohlo zvyšovat riziko autoimunitních onemocnění (Benros et al., 2011; Hartz et al., 2014; Moore et al., 2007). Dále by mohla svou roli hrát také **léčba**. Antipsychotické léky a související vedlejší účinky by mohly mít vliv na změny imunitního systému (Benros et al., 2014) a léčba kortikoidy by naopak mohla být spojena s rizikem psychózy (Cullen et al., 2019).

6 Závěr

Jak psychická, tak autoimunitní onemocnění se v posledních letech řadí mezi poměrně rozšířené zdravotní obtíže. Jejich etiologie je velmi složitá a podílí se na ní mnoho faktorů, které spolu interagují. I přes existenci značného počtu studií zabývajících se jejím odhalením zůstávají stále některé mechanismy záhadou.

Předmětem této bakalářské práce bylo pozorovat komorbiditu těchto dvou typů onemocnění. V mnoha epidemiologických studiích, které tato práce popisuje, bylo pozorováno široké spektrum autoimunitních onemocnění vyskytujících se společně s různými

psychickými poruchami. Zároveň bylo zjištěno, že autoimunitní onemocnění zvyšují riziko následných psychických poruch, ale také, že psychická onemocnění zvyšují riziko následných autoimunitních onemocnění. Z toho vyplývá, že asociace by mohla být obousměrná a že na vzniku sledovaného vztahu se může podílet celá řada sdílených rizikových faktorů a mnoho dalších možných příčin. Tyto rizikové faktory se navíc navzájem ovlivňují a nijak se nevylučují.

Jednou z možných příčin komorbidit autoimunitních a psychických onemocnění je přítomnost protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům neuronů. Výzkumy v této oblasti jsou však náročné. Mnoho studií se zabývá pouze přítomností těchto protilátek v krvi, přestože dle mého názoru největší přínos pro výzkum je v detekci protilátek přímo v mozkomíšním moku jedince, jehož získání je ovšem vcelku invazivní proces, a proto jsou tyto výzkumy méně časté. Tyto v krvi cirkulující protilátky se mohou dostat do mozku při zvýšení propustnosti hematoencefalické bariéry, která může být zapříčiněna například zánětem probíhajícím u autoimunitních onemocnění, nebo infekcemi. Infekce by tedy mohly být dalším rizikovým faktorem, který se podílí na vzniku studované komorbiditě. Zvýšená náchylnost k infekcím by však mohla být dána také geneticky, což podporuje i společné genetické pozadí některých psychických a autoimunitních onemocnění. V genetické souvislosti hraje největší roli genový komplex HLA, který obsahuje geny spojované jak s psychickými, tak autoimunitními poruchami. Genetické pozadí by mohlo rovněž vysvětlovat negativní souvislost mezi schizofrenií a revmatoidní artritidou. Geneticky podmíněná je také odpověď na stresové situace. Dlouhodobý stres může vést k dysfunkci HPA osy a tím k rozvoji psychických poruch či narušení imunitního systému. Dále by mohl ovlivňovat složení našeho střevního mikrobiomu, jehož narušení vede k různým patologiím. V neposlední řadě by se za možný rizikový faktor mohlo považovat také rizikové chování a užívání návykových látek nebo léčba.

Téma předložené bakalářské práce se ukázalo být velmi složité a rozsáhlé, a proto jsou některé komorbiditě zmíněny jen okrajově a není jim zde věnován takový prostor, jaký by si také zasloužily. I přesto, že se touto problematikou zabývá mnoho výzkumů a prací (což dokládá také rozsáhlé množství použité literatury, které zdaleka není vyčerpávající), známe dle mého názoru stále jen malou špičku ledovce. Hlubší poznání komorbidit autoimunitních a psychických onemocnění může vést k podchycení některých nemocí v brzkých stádiích, a tím zmírnit jejich průběh a stanovit adekvátní léčbu. Nové pole působnosti výzkumu těchto komorbidit se v současné době otevírá díky probíhající pandemii COVID-19, jejíž dopady na

zdraví jsou nyní předmětem celosvětových studií a podle všech dosud známých indicií by se právě prodělané onemocnění mohlo stát spouštěčem jak psychických, tak autoimunitních poruch.

7 Přehled použité literatury

Abrahao, A. L., Focaccia, R., & Gattaz, W. F. (2005). Childhood meningitis increases the risk for adult schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6(2), 44–48.

Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11(1), 22.

Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., & Kunugi, H. (2016). Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254–257.

Al-Hakbany, M., Awadallah, S., & Al-Ayadhi, L. (2014). The relationship of HLA class I and II alleles and haplotypes with autism: A case control study. *Autism Research and Treatment*, 2014, e242048.

Anaya, J. M., Corena, R., Castiblanco, J., Rojas-Villarraga, A., & Shoenfeld, Y. (2007). The kaleidoscope of autoimmunity: Multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Review of Clinical Immunology*, 3(4), 623–635.

Andersson, N. W., Gustafsson, L. N., Okkels, N., Taha, F., Cole, S. W., Munk-Jørgensen, P., & Goodwin, R. D. (2015). Depression and the risk of autoimmune disease: A nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychological Medicine*, 45(16), 3559–3569.

Andreassen, O. A., Harbo, H. F., Wang, Y., Thompson, W. K., Schork, A. J., Mattingsdal, M., Zuber, V., Bettella, F., Ripke, S., Kelsoe, J. R., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Sklar, P., McEvoy, L. K., Desikan, R. S., Lie, B. A., Djurovic, S., & Dale, A. M. (2015). Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: Differential involvement of immune-related gene loci. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 207–214.

Atladóttir, H. Ó., Pedersen, M. G., Thorsen, P., Mortensen, P. B., Deleuran, B., Eaton, W. W., & Parner, E. T. (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 124(2), 687–694.

Avramopoulos, D., Pearce, B. D., McGrath, J., Wolyniec, P., Wang, R., Eckart, N., Hatzimanolis, A., Goes, F. S., Nestadt, G., Mulle, J., Coneely, K., Hopkins, M., Ruczinski, I., Yolken, R., & Pulver, A. E. (2015). Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar

disorder: A genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS One*, *10*(3), e0116696.

Bachen, E. A., Chesney, M. A., & Criswell, L. A. (2009). Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, *61*(6), 822–829.

Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 327–342.

Bennabi, M., Gaman, A., Delorme, R., Boukouaci, W., Manier, C., Scheid, I., Si Mohammed, N., Bengoufa, D., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2018). HLA-class II haplotypes and autism spectrum disorders. *Scientific Reports*, *8*(1), 7639.

Benros, M. E., Nielsen, P. R., Nordentoft, M., Eaton, W. W., Dalton, S. O., & Mortensen, P. B. (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(12), 1303–1310.

Benros, M. E., Pedersen, M. G., Rasmussen, H., Eaton, W. W., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, *171*(2), 218–226.

Benros, M. E., Waltoft, B. L., Nordentoft, M., Østergaard, S. D., Eaton, W. W., Krogh, J., & Mortensen, P. B. (2013). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: A nationwide study. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 812–820.

Bortolato, B., Köhler, C. A., Evangelou, E., León-Caballero, J., Solmi, M., Stubbs, B., Belbasis, L., Pacchiarotti, I., Kessing, L. V., Berk, M., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2017). Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disorders*, *19*(2), 84–96.

Boscarino, J. (2005). Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1032*, 141–153.

Boscarino, J. A., Forsberg, C. W., & Goldberg, J. (2010). A twin study of the association between PTSD symptoms and rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*, *72*(5), 481–486.

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J. P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa,

J., Viana, M. C., Williams, D. R., & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(90).

Brown, K., Corlin, L., Dubreuil, M., Tran, T., Brown, H., & Borba, C. (2020). M87. Prevalence of autoimmune diseases in individuals with primary psychotic disorders at Boston medical center. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 167–168.

Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092.

Carta, M. G., Loviselli, A., Hardoy, M. C., Massa, S., Cadeddu, M., Sardu, C., Carpiniello, B., Dell’Osso, L., & Mariotti, S. (2004). The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: A field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*, 4(25).

Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58–66.

Cohen, S., Tyrrell, D. A. J., & Smith, A. P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine*, 325(9), 606–612.

Cremaschi, L., Kardell, M., Johansson, V., Isgren, A., Sellgren, C. M., Altamura, A. C., Hultman, C. M., & Landén, M. (2017). Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls. *Psychiatry Research*, 258, 9–14.

Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., Murray, R. M., McGuire, P., & Mondelli, V. (2019). Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 85(1), 35–48.

Dalmau, J., Geis, C., & Graus, F. (2017). Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiological Reviews*, 97(2), 839–887.

Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091–1098.

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Leister, F., Yang, S., Krivogorsky, B., Alaedini, A., & Yolken, R. (2010). Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 68(1), 100–104.

Dube, S. R., Fairweather, D., Pearson, W. S., Felitti, V. J., Anda, R. F., & Croft, J. B. (2009). Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 243–250.

Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.-Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. *American Journal of Psychiatry*, *163*(3), 521–528.

Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disorders*, *12*(6), 638–646.

Ehrenthel, O. F. (1957). Common medical disorders rarely found in psychotic patients: Rarity of hay fever, asthma, and rheumatoid arthritis in contrast to relative frequency of duodenal ulcer in a psychiatric hospital. *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry*, *77*(2), 178–186.

Endres, D., Dersch, R., Hochstuhl, B., Fiebich, B., Hottenrott, T., Perlov, E., Maier, S., Berger, B., Baumgartner, A., Venhoff, N., Stich, O., & Tebartz van Elst, L. (2017). Intrathecal thyroid autoantibody synthesis in a subgroup of patients with schizophreniform syndromes. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *29*(4), 365–374.

Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York high-risk project. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1416–1422.

Euesden, J., Danese, A., Lewis, C. M., & Maughan, B. (2017). A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS One*, *12*(3).

Evans, S. J., Bassis, C. M., Hein, R., Assari, S., Flowers, S. A., Kelly, M. B., Young, V. B., Ellingrod, V. E., & McInnis, M. G. (2017). The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *Journal of Psychiatric Research*, *87*, 23–29.

Flegr, J., & Horáček, J. (2020). Negative effects of latent toxoplasmosis on mental health. *Frontiers in Psychiatry*, *10*.

Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Farmer, A., McGuffin, P., Lewis, C. M., Hosang, G. M., Rivera, M., & Craddock, N. (2014). Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *205*(6), 465–472.

Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, *349*(6255), 1489–1494.

Giynas Ayhan, M., Uguz, F., Askin, R., & Gonen, M. S. (2014). The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: A comparative study. *General Hospital Psychiatry*, *36*(1), 95–98.

Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, *21*, 1696–1709.

Goodwin, G. M., Anderson, I., Arango, C., Bowden, C. L., Henry, C., Mitchell, P. B., Nolen, W. A., Vieta, E., & Wittchen, H. U. (2008). ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *European Neuropsychopharmacology*, *18*(7), 535–549.

Graff, H., & Handford, A. (1961). Celiac syndrome in the case histories of five schizophrenics. *The Psychiatric Quarterly*, *35*, 306–313.

Hartz, S. M., Pato, C. N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J. L., Knowles, J. A., Bierut, L. J., Pato, M. T., & Genomic Psychiatry Cohort Consortium. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, *71*(3), 248–254.

Hayter, S. M., & Cook, M. C. (2012). Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, *11*(10), 754–765.

Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 295–301.

HLA Nomenclature @ hla.alleles.org. <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (citováno 24. 4 2021)

Ho, R. C., Thiaghu, C., Ong, H., Lu, Y., Ho, C. S., Tam, W. W., & Zhang, M. W. (2016). A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, *15*(2), 124–138.

Hoeffding, L. K., Rosengren, A., Thygesen, J. H., Schmock, H., Werge, T., & Hansen, T. (2017). Evaluation of shared genetic susceptibility loci between autoimmune diseases and schizophrenia based on genome-wide association studies. *Nordic Journal of Psychiatry*, *71*(1), 20–25.

Hoffmann, C., Zong, S., Mané-Damas, M., Molenaar, P. C., Losen, M., Titulaer, M. J., Martinez-Martinez, P., & for the European Consortium of Autoimmune Mental Disorders. (2020). Absence of autoantibodies against neuronal surface antigens in sera of patients with psychotic disorders. *JAMA Psychiatry*, *77*(3), 322–325.

Hořejší, V., Bartůňková, J., Brdička, T., & Špišek, R. (2017). Základy imunologie. 6., aktualizované vydání. Stanislav Juhaňák – Triton, Praha. 74–83, 231–24.

Hsu, C. C., Chen, S. C., Liu, C. J., Lu, T., Shen, C. C., Hu, Y. W., Yeh, C. M., Chen, P. M., Chen, T. J., & Hu, L. Y. (2014). Rheumatoid arthritis and the risk of bipolar disorder: A nationwide population-based study. *PLoS One*, *9*(9), e107512.

Hu, L. Y., Shen, C. C., Hu, Y. W., Chen, M. H., Tsai, C. F., Chiang, H. L., Yeh, C. M., Wang, W. S., Chen, P. M., Hu, T. M., Chen, T. J., Su, T. P., & Liu, C. J. (2013). Hyperthyroidism and Risk for Bipolar Disorders: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One*, *8*(8), e73057.

- Chaudhuri, J. D. (2000). Blood brain barrier and infection. *Medical Science Monitor*, 6(6), 1213–1222.
- Chen, S., Zhong, X., Jiang, L., Zheng, X., Xiong, Y., Ma, S., Qiu, M., Huo, S., Ge, J., & Chen, Q. (2016). Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 296, 61–69.
- Chen, S. J., Chao, Y. L., Chen, C. Y., Chang, C. M., Wu, E. C. H., Wu, C. S., Yeh, H. H., Chen, C. H., & Tsai, H. J. (2012). Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: Nationwide population-based study. *The British Journal of Psychiatry*, 200(5), 374–380.
- Jézéquel, J., Johansson, E. M., Dupuis, J. P., Rogemond, V., Gréa, H., Kellermayer, B., Hamdani, N., Le Guen, E., Rabu, C., Lepleux, M., Spatola, M., Mathias, E., Bouchet, D., Ramsey, A. J., Yolken, R. H., Tamouza, R., Dalmau, J., Honnorat, J., Leboyer, M., & Groc, L. (2017). Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nature Communications*, 8(1), 1791.
- Johansson, V., Lundholm, C., Hillert, J., Masterman, T., Lichtenstein, P., Landén, M., & Hultman, C. M. (2014). Multiple sclerosis and psychiatric disorders: Comorbidity and sibling risk in a nationwide Swedish cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(14), 1881–1891.
- Juvonen, H., Reunanen, A., Haukka, J., Muhonen, M., Suvisaari, J., Arajärvi, R., Partonen, T., & Lönnqvist, J. (2007). Incidence of schizophrenia in a nationwide cohort of patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 894–899.
- Kannan, G., Crawford, J. A., Yang, C., Gressitt, K. L., Ihenatu, C., Krasnova, I. N., Cadet, J. L., Yolken, R. H., Severance, E. G., & Pletnikov, M. V. (2016). Anti-NMDA receptor autoantibodies and associated neurobehavioral pathology in mice are dependent on age of first exposure to *Toxoplasma gondii*. *Neurobiology of Disease*, 91, 307–314.
- Kayser, M. S., Titulaer, M. J., Gresa-Arribas, N., & Dalmau, J. (2013). Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurology*, 70(9), 1133–1139.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48(1), 191–214.
- Kilbourne, A. M., Cornelius, J. R., Han, X., Pincus, H. A., Shad, M., Salloum, I., Conigliaro, J., & Haas, G. L. (2004). Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 6(5), 368–373.
- Klaassens, E. R., van Noorden, M. S., Giltay, E. J., van Pelt, J., van Veen, T., & Zitman, F. G. (2009). Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Biological Psychiatry*, 33, 889–894.

Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene \times environment interactions. *Neuron*, *86*(6), 1343–1357.

Kowal, C., DeGiorgio, L. A., Nakaoka, T., Hetherington, H., Huerta, P. T., Diamond, B., & Volpe, B. T. (2004). Cognition and immunity: Antibody impairs memory. *Immunity*, *21*(2), 179–188.

Kučerová, H. (2010). Schizofrenie v kazuistikách. Grada Publishing a.s., Praha, s. 9.

Kupka, R. W., Nolen, W. A., Post, R. M., McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Denicoff, K. D., Frye, M. A., Keck, P. E., Leverich, G. S., Rush, A. J., Suppes, T., Pollio, C., & Drexhage, H. A. (2002). High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: Lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 305–311.

Lataster, J., Myin-Germeys, I., Lieb, R., Wittchen, H. U., & Os, J. van. (2011). Adversity and psychosis: A 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(5), 388–399.

Lee, S. H., Byrne, E. M., Hultman, C. M., Kähler, A., Vinkhuyzen, A. A., et al. (2015). New data and an old puzzle: The negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *International Journal of Epidemiology*, *44*(5), 1706–1721.

Lee, S. H., Ripke, S., et al., Cross-disorder group of the psychiatric genomics consortium. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, *45*(9), 984–994.

Lennox, B. R., Palmer-Cooper, E. C., Pollak, T., Hainsworth, J., Marks, J., Jacobson, L., Lang, B., Fox, H., Ferry, B., Scoriels, L., Crowley, H., Jones, P. B., Harrison, P. J., & Vincent, A. (2017). Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: A case-control study. *The Lancet Psychiatry*, *4*(1), 42–48.

Li, M., D’Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, *46*(4), 717–730.

Luca, F. D., & Shoenfeld, Y. (2019). The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, *195*(1), 74–85.

Malavia, T. A., Chaparala, S., Wood, J., Chowdari, K., Prasad, K. M., McClain, L., Jegga, A. G., Ganapathiraju, M. K., & Nimgaonkar, V. L. (2017). Generating testable hypotheses for schizophrenia and rheumatoid arthritis pathogenesis by integrating epidemiological, genomic, and protein interaction data. *Npj Schizophrenia*, *3*(1), 1–10.

Marsland, A. L., Walsh, C., Lockwood, K., & John-Henderson, N. A. (2017). The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *64*, 208–219.

Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 52(12), 2136–2148.

Matzaraki, V., Kumar, V., Wijmenga, C., & Zhernakova, A. (2017). The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biology*, 18(1), 76.

Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology*, 21(6), 531–541.

Miller, G. E., Rohleder, N., Stetler, C., & Kirschbaum, C. (2005). Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosomatic Medicine*, 67(5), 679–687.

Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowiec, J. (2020). The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 102, 109951.

Mitchell, P. B., & Malhi, G. S. (2004). Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*, 6(6), 530–539.

Money, J., Bobrow, N. A., & Clarke, F. C. (1971). Autism and autoimmune disease: A family study. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1(2), 146–160.

Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G., & Pacheco-Lopez, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7.

Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319–328.

Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1988). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal*, 296(6614), s. 63.

Nguyen, T. T., Kosciolk, T., Maldonado, Y., Daly, R. E., Martin, A. S., McDonald, D., Knight, R., & Jeste, D. V. (2019). Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophrenia Research*, 204, 23–29.

Nielsen, P. R., Kragstrup, T. W., Deleuran, B. W., & Benros, M. E. (2016). Infections as risk factor for autoimmune diseases – a nationwide study. *Journal of Autoimmunity*, 74, 176–181.

Novotná, M., Hanusova, J., Klose, J., Preiss, M., Havlicek, J., Roubalová, K., & Flegl, J. (2005). Probable neuroimmunological link between *Toxoplasma* and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. *BMC Infectious Diseases*, *5*(1), 54.

O'Donovan, A., Cohen, B. E., Seal, K. H., Bertenthal, D., Margaretten, M., Nishimi, K., & Neylan, T. C. (2015). Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *77*(4), 365–374.

Pacak, K., Palkovits, M., Yadid, G., Kvetnansky, R., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (1998). Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: A test of Selye's doctrine of nonspecificity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *275*(4), 1247–1255.

Patel, V., & Kleinman, A. (2003). Poverty and common mental disorders in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, *81*, 609–615.

Patten, S. B., Svenson, L. W., & Metz, L. M. (2005). Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology*, *65*(7), 1123–1125.

Pearlman, D. M., & Najjar, S. (2014). Meta-analysis of the association between N-methyl-D-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophrenia Research*, *157*(1), 249–258.

Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006). Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 225–231.

Perugi, G., Quaranta, G., Belletti, S., Casalini, F., Mosti, N., Toni, C., & Dell'Osso, L. (2015). General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: Clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 95–103.

Phillips, L. J., McGorry, P. D., Garner, B., Thompson, K. N., Pantelis, C., Wood, S. J., & Berger, G. (2006). Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the development of psychotic disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *40*(9), 725–741.

Pilkington, T. L. (1956). The coincidence of rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *124*, 604–606.

Pollak, T., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T., & David, A. (2013). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: A systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*, 1–13.

Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., & Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: A systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*, *15*(5), 457–490.

Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., & Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(1), 28–38.

Ripke, S., Neale, B., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. et al., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium., (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*, 421–427.

Ritchie, H., & Roser, M. (2018). Mental Health. *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/mental-health> (citováno 3. 3. 2021)

Rose, N. R., & Bona, C. (1993). Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today*, *14*(9), 426–430.

Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, *2*(5), e141.

Saito, T., Kondo, K., Iwayama, Y., Shimasaki, A., Aleksic, B., Yamada, K., Toyota, T., Hattori, E., Esaki, K., Ujike, H., Inada, T., Kunugi, H., Kato, T., Yoshikawa, T., Ozaki, N., Ikeda, M., & Iwata, N. (2014). Replication and cross-phenotype study based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: Support for association of MHC region with psychosis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *165*(5), 421–427.

Sellgren, C., Frisell, T., Lichtenstein, P., Landèn, M., & Askling, J. (2014). The association between schizophrenia and rheumatoid arthritis: A nationwide population-based swedish study on intraindividual and familial risks. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(6), 1552–1559.

Shapira, Y., Agmon-Levin, N., Selmi, C., Petříková, J., Barzilai, O., Ram, M., Bizzaro, N., Valentini, G., Matucci-Cerinic, M., Anaya, J.-M., Katz, B. P., & Shoenfeld, Y. (2012). Prevalence of anti-toxoplasma antibodies in patients with autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, *39*(1), 112–116.

Sharpley, C. F., Bitsika, V., Andronicos, N. M., & Agnew, L. L. (2016). Further evidence of HPA-axis dysregulation and its correlation with depression in autism spectrum disorders: Data from girls. *Physiology & Behavior*, *167*, 110–117.

Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., Dudbridge, F., Holmans, P. A., Whittemore, A. S., Mowry, B. J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C. R., Silverman, J. M., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Black, D. W., Crowe, R. R., Oksenberg, J. R., Mirel, D. B., Kendler, K. S., Freedman, R., & Gejman, P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 753–757.

Shoenfeld, Y., & Isenberg, D. A. (1989). The mosaic of autoimmunity. *Immunology Today*, *10*(4), 123–126.

Schramm, C., Wahl, I., Weiler-Normann, C., Voigt, K., Wiegard, C., Glaubke, C., Brähler, E., Löwe, B., Lohse, A. W., & Rose, M. (2014). Health-related quality of life,

depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 60(3), 618–624.

Siegmann, E.-M., Müller, H. H. O., Luecke, C., Philipsen, A., Kornhuber, J., & Grömer, T. W. (2018). Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 577–584.

Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 123C, 48–58.

Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Almqvist, C., Fall, K., & Valdimarsdóttir, U. A. (2018). Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA*, 319(23), 2388–2400.

Valtýsdóttir, ST., Gudbjörnsson, B., Lindqvist, U., Hällgren, R., & Hetta J. (2000). Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 27(1), 165–169.

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192.

Sutterland, A. L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M. W. J., Lutter, R., Gool, T. van, Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., & Haan, L. de. (2015). Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(3), 161–179.

Tamouza, R., Oliveira, J., Etain, B., Bengoufa, D., Hamdani, N., Manier, C., Mariaselvam, C., Sundaresh, A., Bellivier, F., Henry, C., Kahn, J.-P., Krishnamoorthy, R., Charron, D., & Leboyer, M. (2018). HLA genetics in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 464–471.

Thomsen, A. F., Kvist, T. K., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2005). Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism – a register-based study. *European Journal of Endocrinology*, 152(4), 535–543.

Torrey, E. F., Bartko, J. J., & Yolken, R. H. (2012). *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 642–647.

Uher, R., & Zwickler, A. (2017). Etiology in psychiatry: Embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129.

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky & Světová zdravotnická organizace. (2017). MKN-10: Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, desátá revize: obsahová aktualizace k 1.1.2018.

VanDyke, M. M., Parker, J. C., Smarr, K. L., Hewett, J. E., Johnson, G. E., Slaughter, J. R., & Walker, S. E. (2004). Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, *51*(3), 408–412.

Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, *3*(2), 171–178.

Wang, L.-Y., Chen, S.-F., Chiang, J.-H., Hsu, C.-Y., & Shen, Y.-C. (2018a). Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. *Schizophrenia Research*, *202*, 297–302.

Wang, L.-Y., Chiang, J.-H., Chen, S.-F., & Shen, Y.-C. (2018b). Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of bipolar disorder: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*, *227*, 31–37.

Watad, A., Bragazzi, N. L., Adawi, M., Aljadeff, G., Amital, H., Comaneshter, D., Cohen, A. D., & Amital, D. (2017). Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from real-life data. *Journal of Affective Disorders*, *213*, 30–34.

World health organization (WHO). Mental disorders. (2019a). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (citováno 3.3. 2021)

World health organization (WHO). Schizophrenia. (2019b). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (citováno 9.3. 2021)

Winkler, P., Formanek, T., Mlada, K., Kagstrom, A., Mohrova, Z., Mohr, P., & Csemy, L. (2020). Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: Analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *29*, e173.

Wu, S., Ding, Y., Wu, F., Li, R., Xie, G., Hou, J., & Mao, P. (2015). Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *55*, 322–332.

Yamada, K., Hattori, E., Iwayama, Y., Toyota, T., Iwata, Y., Suzuki, K., Kikuchi, M., Hashimoto, T., Kanahara, N., Mori, N., & Yoshikawa, T. (2015). Population-dependent contribution of the major histocompatibility complex region to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Research*, *168*(1), 444–449.

Yolken, R. H., & Torrey, E. F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, *13*, 470–479.