

Zánět jako součást patofyziologie deprese a možnosti jeho ovlivnění polynenasycenými mastnými kyselinami

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D., PharmDr. Tomáš Hammer

Ústav humánní farmakologie a toxikologie,

Farmaceutická fakulta, Veterinární a Farmaceutická univerzita Brno

Deprese spolu s dalšími afektivními poruchami patří k duševním poruchám s největší prevalencí. Patofyziologie tohoto onemocnění je komplexní a důležitou roli v ní patrně hrají také prozánětlivé procesy. Článek si klade za cíl shrnout dosavadní poznatky o výzkumu propojení afektivních poruch a zánětu a jejich možné ovlivnění v poslední době velmi diskutovanými polynenasycenými mastnými kyselinami.

Klíčová slova: deprese, zánět, polynenasycené mastné kyseliny.

Inflammation as a part of the pathophysiology of depression and the possibility of its influence by polyunsaturated fatty acids

Depression and other affective disorders are among the most prevalent mental disorders. The pathophysiology of this disease is complex, and pro-inflammatory processes appear to play an important role in it. The article aims to summarize the existing knowledge of the research of the interconnection of affective disorders and inflammation and their possible influence by recently highly discussed polyunsaturated fatty acids.

Key words: depression, inflammation, polyunsaturated fatty acids.

Úvod

Ochrana duševního zdraví patří mezi zdravotní priority a je velkou společenskou výzvou pro 21. století. Zatímco výskyt závažné duševní poruchy, jako je schizofrenie a psychotické onemocnění ze schizofrenního okruhu, je klasifikován jako porucha s nízkou prevalencí (1), prevalence afektivních poruch a neurotických poruch v posledních desetiletích stoupá. Deprese se řadí mezi nejčastější psychické poruchy a podle údajů WHO je druhou nejčastější příčinou neschopnosti, morbiditu a mortality ve světě. Dle modelu vývoje WHO by se deprese do roku 2030 mohla stát druhou nejčastější chorobou (2). Prevalence a incidence je vyšší u žen než u mužů, zvláště v období dospívání a mladší dospělosti (3–5).

Stejně jako v případě afektivních poruch stoupá celosvětově (především ve vyspělých zemích) také prevalence metabolického syndromu. Spojení některých duševních poruch a metabolického syndromu se nezdá být náhodné. Metabolický syndrom (MS) zastřešuje řadu rizikových faktorů, jejichž společná přítomnost vede ke zvýšení kardiovaskulárního rizika, vzniku diabetu mellitu II. typu a s tím spojených komplikací. Patří mezi ně abdominální obezita, hypertenze, porucha glukózové tolerance nebo inzulinová rezistence (IR) a alterace lipidového spektra. K těmto symptomům můžeme přidat ještě další charakteristické složky, jako je subklinicky probíhající systémový zánět, vystupňovaný oxidační stres a protrombogenní stav (6, 7).

Mortalita pacientů trpících závažnými duševními poruchami dosahuje 2–3× vyšší míry než u psychiatricky neléčené populace, zejména v důsledku somatických komorbidit.

U depresivních pacientů je nárůst hmotnosti častým jevem a může být zapříčiněn samotným onemocněním. U pacientů s depresí existuje vyšší riziko vzniku obezity oproti běžné populaci. Bylo zjištěno, že u pacientů s depresí je větší šance vzniku metabolického syndromu a také naopak přítomnost metabolického syndromu zvyšuje pravděpodobnost propuknutí deprese (8–11).

MS bývá zmiňován i u pacientů se schizofrenií, nejčastěji v souvislosti s negativními důsledky léčby antipsychotiky. Souvisí však nejen s farmakologickou terapií, ale i s nemo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Bc. Hana Kotolová, kotolovah@vfu.cz

Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a Farmaceutická univerzita Brno
Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno

Převzato z: Psychiatr. praxi 2019; 20(2): v tisku

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2019

cí jako takovou. Již u pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří doposud nebyli léčeni antipsychotiky, pozorujeme oproti zdravým jedincům určité metabolické abnormality, jako je porucha metabolismu glukózy, IR, zvýšená viscerální obezita a zvýšené hladiny kortizolu (12). Studie dokazující přítomnost MS u dosud neléčených schizofreniků ukazují na prevalenci 4–26 %. Variabilita je pravděpodobně způsobena použitím různých diagnostických kritérií v jednotlivých studiích, roli však může hrát i geografický faktor (13).

Vztah deprese a zánětu

Řada studií také poukazuje na vzájemný vztah mezi duševní poruchou a somatickým zdravím, kdy jednotlivé složky metabolického syndromu a další komorbidity mohou pacienta predisponovat k rozvoji depresivní epizody a naopak (14). Důvod časté koexistence těchto patologií nejspíše souvisí se subklinicky probíhajícím zánětem s nárůstem hladin prozánětlivých cytokinů, který je společný pro duševní i metabolická onemocnění, byť princip tohoto propojení nebyl dosud objasněn (15).

V kontextu s narůstající prevalencí metabolického syndromu a afektivních duševních poruch se pozornost odborníků i plátců zdravotní péče zaměřuje směrem k preventivním strategiím. Na základě EBM se některé preventivní kroky mohou týkat propagace zdravého životního stylu, jehož hlavní součástí je správná a přiměřená výživa, dostatečná fyzická aktivita, redukce stresu a aktivní organizace volného času (16, 17).

Přes nesporný přínos farmakoterapie léčba závažných psychických poruch není zcela uspokojivá. Jedním z hlavních témat při řešení depresivních poruch je zvýšená rezistence vůči běžným antidepresivům. Některé studie dokládají, že tato může souviset se subchronickým zánětlivým stavem. Na podporu této hypotézy bylo prokázáno, že stavy, jako je nadváha a obezita (charakterizovány subklinickým zánětem a také vyšší prevalencí deprese) souvisejí s vyšším rizikem farmakorezistence na antidepresiva (18, 19).

Začátek moderní éry psychofarmakologie v 50. letech minulého století při téměř současném objevu antidepresiv, antipsychotik a benzodiazepinů předznamenal novou éru v léčbě duševních poruch. V souvislosti s rozvojem laboratorních metod a moderních technologií také roste naše povědomí o patofyziolo-

gii duševních poruch na molekulární úrovni. Výzkumným podkladem při studiu těchto molekulárních mechanismů vzniku a léčby duševních poruch je narušení rovnováhy v procesech souvisejících s přenosem nervového signálu. Současným cílem farmakologické intervence je cílení na ovlivnění monoaminergní transmise.

Mechanismus farmakologické léčby deprese je tedy teoreticky založen na tzv. monoaminové teorii deprese. Ta vznik deprese vysvětluje dysbalancí a sníženým množstvím neurotransmiterů v synaptické štěrbině, hlavně serotoninu a noradrenalinu, ale i některých dalších. Další teorie patofyziologických změn vedoucích k depresi zahrnují ovlivnění hypotalamu a hypofýzy, mediátorů imunitního systému nebo ovlivnění neuroplasticity. Nadměrná aktivace hypotalamus-hypofýza-adrenergní (HPA) osy vede v kůře nadledvin ke zvýšené produkci stresových hormonů. U pacientů s depresí byla zjištěna vyšší hladina glukokortikoidu kortizolu a antidepresivní terapie ji normalizuje (20, 21).

Narušení rovnováhy mediátorů imunitní odpovědi (cytokinů) ve prospěch prozánětlivých procesů může taktéž přispět k rozvoji deprese. Cytokiny se podílejí na regulaci řady signálních drah, a mohou tak ovlivňovat průběh tělesných funkcí (například spánek nebo chuť k jídlu) a činnost monoaminových systémů. Působení prozánětlivých cytokinů na HPA osu vyvolává vyplavení glukokortikoidních hormonů (22).

Deprese a zánět z pohledu evoluce

Souvislost se stresem a aktivací osy HPA je zřejmá, jak tedy souvisí stres se zánětem? V průběhu času dochází k interakci mezi geny a faktory vnějšího prostředí a různými mechanismy tak dochází k epigenetickým změnám. Studium těchto mechanismů může poskytnout celistvý pohled na to, jak genetické faktory a faktory vnějšího prostředí určují riziko vzniku deprese. Z faktorů vnějšího prostředí má význam zejména stres, následně spojený s endokrinní reakcí organismu a hormonálním ovlivněním genové exprese (23). Z evolučního hlediska existují důkazy, že stresová reakce společně s aktivací imunity představuje integrovaný systém, který se vyvíjel k obraně organismů před širokou škálou environmentálních vlivů. Vývoj určitých vzorců chování podporujících přežití během napadení

a následné infekce vedlo ke vzniku repertoáru chování označovaného jako „sickness behaviour.“ Člověk napadený infekcí se vyhýbal sociálním kontaktům, potřeboval se zastavit a šetřit energií, byl více apatický, unavený a spavý. Na druhé straně jakási hyperbdělost charakterizovaná pro úzkostné poruchy často komorbiditní s depresí umožňovala ochranu před predátorem a napadením a dalším infekčním atakem. V evolučním prostředí dávných předků bylo spojení mezi vnímáním stresu, úzkostí a imunitní reakcí natolik spolehlivé, že evoluce zvýhodňovala organismy, které aktivovaly zánětlivé systémy v reakci na širokou škálu environmentálních hrozeb, i když se někdy jednalo o planý poplach (24).

Změny chování vyvolané zánětem jsou závislé na velké komunikační síti mezi periferií a mozkem, zprostředkovány zánětlivými cytokiny, jako je např. IL-1 β , IL-6 a TNF α . Neuroimunitní interakce nejenom koordinují imunitní reakci, ale také vývoj adaptivních změn souvisejících s chováním při nemoci. Změny chování v průběhu akutního infekčního onemocnění se ukázaly být nezbytné pro zotavení, zánětlivá reakce je obvykle přechodná a změna chování je reverzibilní. Selhání kontrolních mechanismů, které umožňují rozvoj trvalého zánětu, představuje hlavní příčinu změn nálady související se zánětem. Pokud zánět primárně slouží jako obranná funkce organismu proti infekci, může v dlouhodobém horizontu interferovat s mozkovou neurotransmisí a vést k dlouhodobým změnám nálady (25).

Zánětlivá hypotéza podporující rozvoj duševního onemocnění je studována u řady závažných duševních poruch, představa, že zánět může být zapojen do patofyziologie neuropsychiatrických symptomů, je zřejmě nejvíce diskutována u deprese. Studie podporující tuto hypotézu uvádějí vyšší hladiny cirkulujících mediátorů zánětu (IL-1 β , IL-6 a TNF α , CRP) u depresivních jedinců ve srovnání se zdravými kontrolami (26, 27).

Role metabolismu tryptofanu

Mechanismy spojené se zánětem ovlivňují metabolismus tryptofanu. Tryptofan je esenciální aminokyselina, která je aktivně transportována do mozku pro syntézu serotoninu. Zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů mohou snižovat množství tryptofanu, indukci enzymu indoleamin 2,3 dioxygenázy (IDO). Tryptofanová degradace pomocí IDO je za běžných podmínek zanedbatelná,

ale při zánětu získává na převaze, kdy se tryptofan využívá pro syntézu kynureninu na úkor syntézy serotoninu. Enzymatická aktivita IDO je zvýšena v podmínkách akutní nebo chronické aktivace imunitního systému, včetně imunoterapie, syndromu získané imunodeficiency (AIDS), aterosklerózy, revmatoidní artritidy, obezity a dalších onemocnění souvisejících s nadměrnou aktivací imunitního systému (25, 28).

Degradace tryptofanu cestou kynureninu má významné neuropsychiatrické důsledky. Hlavní metabolit tryptofanu vznikající při zánětlivém podkladu – kynurenin se metabolizuje na další neuroaktivní sloučeniny. Jednou z cest je tvorba 3-hydroxykynureninu a kyseliny chinolinové, další metabolická cesta zahrnuje tvorbu kyseliny kynurenové. 3-hydroxykynurenin generuje tvorbu volných radikálů, způsobující oxidační stres a peroxidaci lipidů, kyselina chinolinová je antagonist NMDA receptorů, její působení se dává i do souvislosti se sníženou syntézou mozkového neurotrofického faktoru BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), kyselina kynurenová je agonista NMDA receptorů. Přihlédneme-li k novým důkazům souvisejícím s glutamatergním systémem při vzniku deprese, může být nerovnováha kynureninové dráhy jedním z dalších základů depresivní poruchy (24, 25, 28).

Pokud se podíváme na problematiku z druhého konce, tak řada klinických studií potvrzuje navození depresivního chování u pacientů užívajících cytokinovou imunoterapii. Podávání interferonu alpha vede k symptomům deprese (depresivní nálada, anhedonie) (29). Naopak řada prací sleduje možný pozitivní vliv přídatné terapie nesteroidními antirevmatiky u depresivních pacientů (30).

Polynenasycené mastné kyseliny

Jedním z hlavních problémů v léčbě depresivních poruch je farmakorezistentní deprese. V současné době můžeme např. využít moderní multimodální antidepresiva, aktuální je i cílení na glutamatergní systém, svůj potenciál slibují i psychodelika, své místo mají augmentační strategie s využitím antipsychotik a protizánětlivých látek. Velkou kapitolou je augmentace nutraceutiky (31). Ty mají obecně malé riziko nežádoucích účinků, a jsou tak dobře snášeny. Mezi slibné látky, kterým byla nebo je věnována pozornost i v od-

borných studiích, se řadí například S-adenosin-L-methionin, vitamin D, hořčík nebo kyselina listová a její deriváty. Velmi diskutovaným tématem mezi laickou i odbornou veřejností je pak nejen v souvislosti s terapií deprese užívání polynenasycených mastných kyselin.

Polynenasycené mastné kyseliny (PUFA, z angl. PolyUnsaturated Fatty Acid) jsou skupinou mastných kyselin (MK) s více dvojnými vazbami a nepopíratelným vlivem na lidské zdraví. Z dietetického a zdravotního hlediska je známé a důležité rozdělení na omega-3 (ω -3 nebo n-3) a omega-6 (ω -6 nebo n-6) mastné kyseliny. Toto označení vychází z pozice první dvojně vazby, která se nachází na třetím, resp. šestém uhlíku od omega konce molekuly. K nejvýznamnějším patří kyselina linolová (n-6 MK) a kys. α -linolenová (n-3 MK). Jedná se o esenciální MK, lidské tělo je nedokáže syntetizovat *de novo* a je nutno je přijímat v potravě. Zdroji těchto látek jsou například rostlinné oleje (slunečnicový, sojový, lněný a další) a semena nebo ořechy. Sérií enzymatických reakcí (elongace, desaturace) vznikají z těchto kratších MK další látky, např. kys. arachidonová (AA, n-6) nebo kys. eikosapentaenová (EPA) a kys. dokosaheptaenová (DPA, obě n-3). Přířímým zdrojem EPA a DHA je také konzumace oleje z mořských ryb a živočichů.

PUFA dobře pronikají hematoencefalickou bariérou a hrají roli ve vývoji, stavbě a funkci mozku, jsou součástí buněčných membrán, podílí se na neurotransmisii a metabolismu (32). Většina hmoty buněčných membrán v mozku je složena z DHA a AA. Dostatek DHA je pro vývoj mozku obzvláště důležitý během prenatálního období a přibližně do dvou let věku, kdy převládá jeho syntéza z kratších n-3 MK, v pozdějším období je pak pro tyto účely získáván především z potravy (33). Preklinické studie provedené na potkaních naznačují, že nedostatek n-3 MK zpomaluje vývoj mozku a tvorbu neuronů, astrocytů a oligodendrocytů (34).

Omega-6 a omega-3 MK jsou prekurzory několika skupin látek s významnou fyziologickou autokrinní a parakrinní aktivitou – prostaglandinů, tromboxanů a leukotrienů. Někdy se označují pod souhrnným pojmem eikosanoidy a ovlivňují mimo jiné vazodilataci, agregaci trombocytů, tvorbu HCl v žaludku a tvorbu ochranného hlenu, stahy děložního svaloviny a hlavně jsou mediátory zánětu. Eikosanoidy vzniklé z AA (tedy z n-6 MK) mají výrazně pro-

zánětlivou aktivitu, zatímco látky vzniklé z EPA, příp. DHA (n-3 MK) vykazují protizánětlivý účinek. Kromě vlastního protizánětlivého účinku také kompeticí o stejné enzymy snižují produkci prozánětlivých prostaglandinů a leukotrienů a protrombogenních tromboxanů. Dále bylo zjištěno, že EPA a DHA snižují množství produkovaných prozánětlivých cytokinů, jako je TNF- α , IL-1 β , IL-6 nebo IL-8, ovlivňují transkripci genů ovlivňujících zánětlivou odpověď a snižují oxidační stres (35, 36). Typická dieta západního typu přitom obsahuje podle různých zdrojů 5–17x více omega-6 MK oproti omega-3, přičemž ideální poměr by měl být 1 : 1 (37, 38).

Nezbytná role n-3 MK ve strukturním a funkčním vývoji mozku, a jejich protizánětlivá aktivita v souvislosti s možnou rolí zánětu v etiologii duševních poruch, přirozeně vedou k výzkumům ohledně postavení n-3 MK v patofyziologii a možném využití v terapii.

U pacientů s depresí a bipolární afektivní poruchou byly opakovaně zjištěny nízké hladiny n-3 MK, které navíc negativně korelovaly se závažností symptomů nemoci (39–42). U depresivních pacientů byl v porovnání s kontrolou také zjištěn vyšší poměr n-6 : n-3 (43). Nepřímým důkazem pak mohou být práce, které poukazují na nižší výskyt afektivní poruchy v oblastech s vyšší konzumací ryb a mořských plodů (44–48).

V posledních letech byla provedena řada studií, které hodnotily přínos podávání n-3 MK buď v monoterapii nebo jako doplnění stávající farmakoterapie. Výsledky těchto studií vesměs potvrzují účinnost n-3 MK v managementu afektivní poruchy (při porovnání s placebem), což dokládají shrnující metaanalýzy (49–52). Obratem je potřeba dodat, že uvedené studie byly pouze malého rozsahu (jak počtem pacientů, tak časově) a pro potvrzení přínosu n-3 MK při terapii nebyla dosud publikována dedikovaná rozsáhlá studie.

V současné době se na trhu vyskytuje řada přípravků s obsahem n-3 MK různorodé kvality i ceny. Ve všech případech jde o doplňky stravy a pacient by měl mít na paměti, že u těchto přípravků není zaručena klinická účinnost, ale pouze zdravotní nezávadnost. Při výběru může být vhodným vodítkem renomovaný výrobce a udávané složení výrobku, které by mělo obsahovat přesný výpis a poměr jednotlivých složek přípravku, v tomto případě mastných kyselin.

Zároveň z dosavadních poznatků vyplývá, že pro případnou terapii přináší větší benefit použití přípravků s více než 50 procenty EPA (52).

Doplňky stravy nebo stravu bohatou na omega-3 MK nelze považovat za plnohodnotnou náhradu užívaných psychofarmak, jde však o vhodné doplnění stávající terapie. Tento fakt se projevuje i v aktuálních guidelines pro terapii duševních poruch. Suplementace omega-3 MK je jako jedna z doplňkových možností zmíněna např. v doporučených

postupech u deprese pro praktické lékaře (53), v doporučených postupech psychiatrické péče (konkrétně v dop. postupech pro terapii Alzheimerovy choroby a schizofrenie; aktualizované dop. postupy pro depresi nebyly v době psaní článku ještě dostupné) (54) nebo některých zahraničních guidelines (55, 56).

Závěr

Vzhledem ke stále rostoucí prevalenci deprese a chronických somatických chorob

podílejících se na vzniku metabolického syndromu se zánětlivou patologií je nutné mimo využití farmakoterapeutických postupů volit i účinné nefarmakologické intervence. Jednou ze slibných alternativ je využití nutričních intervencí, které mohou korigovat rizika zmíněných chorob. Mezi nutriční intervence lze zařadit dostatek antioxidantů, aminokyselin a PUFA, vitaminů a minerálů. Důležité je, že tyto strategie lze vhodně a bezpečně kombinovat se současnou farmakoterapií.

LITERATURA

- Moreno-Küstner B, Martin C, Pastor L, et al. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS one*, 2018, 13. 4.
- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Lee SH, et al. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational psychiatry*, 2016, 6.3: e759.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2013, 382.9904: 1575–1586.
- Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, et al. Challenging the myth of an „epidemic“ of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depression and anxiety*, 2014, 31.6: 506–516.
- Heald A, Pendlebury J, Anderson S, et al. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry*, 2017, 16.1: 12.
- Horska K, Kucerova, J, Suchy P, Kotolova H. Metabolic syndrome - dysregulation of adipose tissue endocrine function. *Čes. Slov. Farm*, 2014, 63.4, 152–159.
- Akbaraly TN, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes care*, 2009, 32.3: 499–504.
- Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes care*, 2007, 30.4: 872–877.
- Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2002, 51.12: 1573–1577.
- Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67.9: 1422–1427.
- Ventriglio A, Gentile A, Stella E, et al. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, 9: 297.
- Grover S, Nebhinani N, Padmavati R, et al. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients with schizophrenia: pooled analysis of data from three Indian studies. *Early Intervention in Psychiatry*, 2015, 9.5: 357–362.
- Zuzarte P, Duong A, Figueira ML, et al. Current therapeutic approaches for targeting inflammation in depression and cardiovascular disease. *Current Drug Metabolism*, 2018, 19.8: 674–687.
- Pan A, Sun Q, Czernichow S, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *International Journal Of Obesity*, 2012, 36.5: 56–57.
- Raboch J. Životní styl a afektivní poruchy. *Čas. Lék. čes.* 2017; 156: 74–80.
- Jantarantotai N, Mosikano K, Lee Y, et al. The interface of depression and obesity. *Obesity research & clinical practice*, 2017, 11.1: 1–10.
- Kloiber S, Ising M, Reppermund S, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biological psychiatry*, 2007, 62.4: 321–326.
- Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, 3.2: 136.
- Manthey L, Leeds C, Giltay EJ, et al. Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21.9: 691–699.
- Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiology of Disease*, 2010, 37.3: 519–533.
- Hosák L, Kovařík A, Ustohal L, Lálová K. Duševní poruchy – epigenetické mechanismy jejich vzniku a farmakologické léčby. *Psychiatrie pro praxi*, 2015, 16.2: 45–48.
- Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16.1: 22.
- Vancassel S, Capuron L, Castanon N. Brain kynurenine and BDNF pathways: relevance to the pathophysiology and treatment of inflammation-driven depressive symptoms. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 499.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 2009, 71.2: 171–186.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 2010, 67.5: 446–457.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9.1: 46.
- Syrovatka J. Deprese jako vedlejší účinek terapie interferonem alfa u nemocných s chronickou hepatitidou C. *Psychiatr. pro Praxi*, 2005; 1: 46.
- Potměšil P. Je možné zvýšit účinnost antidepressiv přídatnou léčbou nesteroidními antirevmatiky? *Psychiatrie*. 2017, 21(2), 87–92.
- Češková E. Nové možnosti léčby depresivní a schizofrenní poruchy *Psychiatr. praxi* 2018; 19(2): 53–56.
- Quellet M, Emond V, Chen CT, et al. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: an in situ cerebral perfusion study. *Neurochemistry International*, 2009, 55.7: 476–482.
- Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, et al. DHA effects in brain development and function. *Nutrients*, 2016, 8.1: 6.
- Bourre JM, Pascal G, Durand G, et al. Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n3 fatty acids. *Journal of Neurochemistry*, 1984, 43.2: 342–348.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 2017, 45.5: 1105–1115.
- Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reproduction Nutrition Development*, 2005, 45.1: 1–28.
- British Nutrition Foundation (1999) N-3 Fatty Acids and Health, British Nutrition Foundation, London
- Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002, 56.8: 365–379.
- Chiu CC, Huang SY, Su KP, et al. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *European Neuropsychopharmacology*, 2003, 13.2: 99–103.
- Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, 2003, 121.2: 109–122.
- Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biological Psychiatry*, 2010, 68.2: 140–147.
- Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Is there a role for n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the regulation of mood and behaviour? A review of the evidence to date from epidemiological studies, clinical studies and intervention trials. *Nutrition Research Reviews*, 2008, 21.1: 13–41.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biological Psychiatry*, 2004, 55.9: 891–896.
- Sanchez-Villegas A, Henríquez P, Figueiras A, et al. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *European Journal of Nutrition*, 2007, 46.6: 337–346.
- Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160.12: 2222–2227.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*, 1998, 351.9110: 1213.
- Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2002, 69.1-3: 15–29.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services*, 2001, 52.4: 529–531.
- Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2011, 11.7: 1029–1047.
- Rutkowsky IH, Khan AS, Sahito S, et al. The psychoneuroimmunological role of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in major depressive disorder and bipolar disorder. *Adv Mind Body Med*, 2017, 31.3: 8–16.

51. Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 2017, 27.11: 1090–1109.
52. Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *The British Journal of Psychiatry*, 2016, 209.3: 192–201.
53. Raboch J, Červený R. Deprese: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2018. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-05-7.
54. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018 [online]. Česká psychiatrická společnost, z.s., 2018. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz>
55. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. Complementary and alternative medicine treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2016, 61.9: 576–587.
56. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (third ed.). American Psychiatric Association (APA), 2010.