

Neuromuskulární symptomatologie jako první projev maligního onemocnění a původní evoluční význam změn chování, vyvolaných prozánětlivými cytokiny

Jana Neuwirthová, Břetislav Gál, Pavel Smilek, Hana Binková, Pavla Urbánková, Rom Kostřica

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně

Prozánětlivé cytokiny a hormonální změny u onkologických onemocnění vyvolávají metabolické, neurologické i psychické změny, které mohou být dokonce jedním z prvních příznaků skrytě probíhajícího nádoru. Navíc může dojít k produkci různých druhů autoprotilátek a objevení se příznaků podobných autoimunitním onemocněním. Specifické změny chování vlivem prozánětlivé signalizace z periferie jsou vlastní všem savcům a mají svůj fylogenetický význam, který se vyvinul u zraněných a nemocných zvířat za účelem redistribuce energie na zahojení ran a vyléčení infekce na straně jedné, a zvýšené ostražitosti před napadením predátorem na straně druhé.

Klíčová slova: paraneoplastický příznak, syndrom nemocného chování, prozánětlivý cytokin, myalgie, nespavost, deprese.

Neuromuscular symptomatology as primary manifestation of a malignant neoplasm and a phylogenetic importance of behaviour changes induced by proinflammatory cytokines

Pro-inflammatory cytokines and hormonal changes in oncological diseases induce metabolic, neurological and psychic changes which could be presented as first symptoms of an occult malignant neoplasm. Moreover, the production of several types of auto-antibodies could make symptoms similar to autoimmune diseases. Specific behaviour changes due to pro-inflammatory signals from the periphery are characteristic for all mammals and have their own phylogenetic importance, which have been developed with wounded and sick animals in order to redistribute their energy resources to facilitate healing wounds and infections on the one hand, and to induce hyper-vigilance against a future predator attack on the other hand.

Key words: paraneoplastic symptom, sickness behaviour, pro-inflammatory cytokine, myalgia, insomnia, depression.

Úvod

K rozepsání tohoto tématu mě přivedl příběh mého blízkého přítele, u kterého se náhle a v mladém věku objevila noční nespavost s denní únavou, psychické změny, nechutenství, výrazná myastenie, myalgie a občasné nevy-světlitelné ataky vertiga jako první projev skrytě probíhajícího maligního onemocnění. Poté, co podstoupil sérii vyšetření u mnoha různých specialistů včetně internisty, endokrinologa, urologa a neurologa bez nalezení organické příčiny, byl

jeho případ uzavřen jako primárně psychogenní. V tomto stadiu byl tumor, konkrétně karcinom varlete, ještě nezachytitelný běžným screeningovým vyšetřením (nebyl detekován na urologii ani endokrinologii, kde dle záznamů byly přítomny pouze hraniční a nespecifické změny). Postupem času však došlo k progresi potíží a přidala se i další symptomatologie, která již lékaře neklamně vedla ke stanovení správné diagnózy maligního procesu, i k odhalení souvislosti s výše uvedenými příznaky. Po chirurgickém odstra-

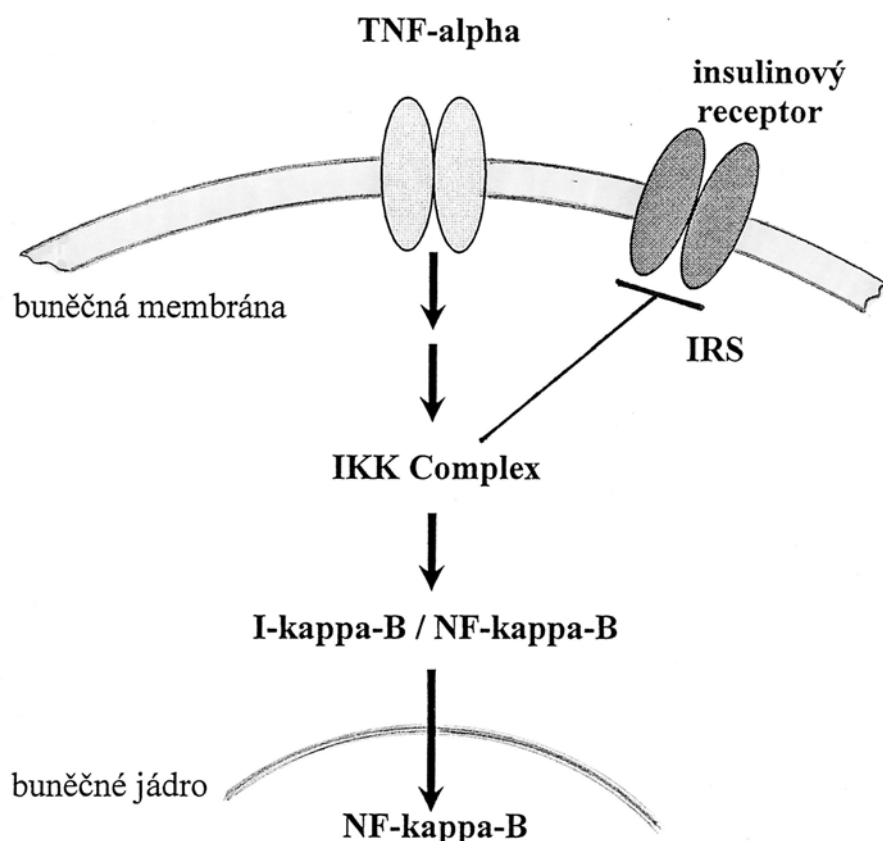
nění došlo k regresi neuromuskulárních potíží. Dle dostupných studií se nejedená o ojedinělý případ psychických, neurologických a svalových paraneoplastických projevů, které jsou spojovány s různými druhy nádorů, a mohou dokonce časově předcházet vlastním specifickým příznakům zhoubného onemocnění. V jejich etiopatogenezi hrají roli jak nádorem indukované hormonální změny, tak i prozánětlivá aktivace organismu. Cílem tohoto článku není rozbor vlastní kazuistiky, ale je pojat jako přehledový



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jana Neuwirthová, Ph.D., janeuwi@gmail.com
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 92–97
Článek přijat redakcí: 6. 10. 2015
Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2016

Obr. 1. *TNF-alfa aktivuje prozánětlivou signální cestu v buňkách, vyvolává inzulinovou rezistenci a proteolýzu*



článek, odkrývající podstatu psychických, neurologických a svalových změn, daných přítomností nádoru v organismu, s výstupem do praxe pro diagnostiku i léčbu. Z pohledu diagnostika by toto review mělo pomoci pochopení spojitosti u často zdánlivě nesouvisějící symptomatologie. Současný trend medicíny k úzkým specializacím lékaře v daném oboru naráží na úskalí, kdy chybějící znalosti z jiných oborů, a tím nedostatečný komplexní pohled na onemocnění, nedovolí stanovit správnou diagnózu při prvním kontaktu s pacientem. Z pohledu terapeuta pak článek nastiňuje nové možnosti ovlivnění příznaků, daných prozánětlivou aktivací organismu. V poslední části pak bude rozebrán fylogenetický význam uvedených změn v rámci stresové a zánětlivé reakce, které jsou vlastní všem savcům.

Vliv prozánětlivých cytokinů a stresových hormonů na specifické změny chování a metabolismu

Cytokiny jsou bioaktivní peptidy, které hrají důležitou signální úlohu v imunitním systému, a mohou být jak prozánětlivé, tak protizánětlivé. Dělí se na interleukiny (IL), chemokiny,

interferony (IFN), faktory stimulující růst kolonií (CSF), růstové faktory (GF) a tumor nekrotizující faktor (TNF). Mezi hlavní prozánětlivé cytokiny patří IL-1, IL-6 a TNF-alfa. Bylo prokázáno, že existuje silná asociace mezi zánětem a maligními onemocněními, kdy se na straně jedné chronické zánětlivé prostředí podílí na vzniku a progresi karcinomů, a na straně druhé karcinom vyvolává zánětlivou odpověď v organismu. Pomocí oboru tzv. psychoneuroimunologie lze navíc vysvětlit proces psychických změn vlivem zánětlivých signálů z periferie. Z mnoha lékařských oborů je známo, že prozánětlivé a maligní procesy jsou spojeny se změnami chování a za pomoci funkční magnetické rezonance (fMR) byla pod vlivem prozánětlivých cytokinů prokázána aktivace anebo naopak inhibice specifických mozkových oblastí. Cytokiny zprostředkující změny chování mají svůj původní evoluční význam pro zajištění přežití nemocných a raněných zvířat v přírodě a probíhají více směry, které jsou zakódované u všech savců. V následku vlivu prozánětlivých cytokinů se můžeme setkat s příznaky jako je psychomotorický útlum, deprese, sexuální a sociální anhedonie, nechutenství, poruchy paměti a zhoršení kognitivních funkcí, ale naopak i se

stavy nespavosti, zvýšené vnímavosti na bolest, psychické přecitlivělosti, předrážděnosti, úzkosti a dokonce i se sklonem k obsesivně-kompulzivnímu neurotickému jednání. Souhrnně se jedná o tzv. syndrom nemocného chování (sickness behaviour). Prozánětlivé signály z periferie takto působí nejen při různých akutních stavech, infekcích a po operacích, ale i v případě chronického vlivu cytokinů v mnohem nižších hladinách, než jaké známe z akutní medicíny. Na příkladu maligních onemocnění bylo experimentálně i v klinických studiích dokumentováno, že samotné tumory i bez psychogenní účasti dokážou skrze aktivaci sekrece prozánětlivých cytokinů vyvolat dysregulaci hormonální stresové osy, deprese, apatii anebo dokonce obsesivně-kompulzivní úzkostné poruchy chování (1, 2, 3). K podobným stavům dochází i v případě dalších chronických se zánětlivým stavem spojených onemocnění, ale například i jako vedlejší účinek léčby prozánětlivým cytokinem interferonem alfa (IFN-alfa).

Lze namítnout, že mnoho depresivních stavů u chronických zánětlivých onemocnění a nádorů má kombinovanou příčinu, kdy se uplatňuje jak přímý vliv cytokinů, tak i sekundární vliv reaktivní psychogenní. Prozánětlivými cytokiny indukovaná deprese má však svoje specifika a od čistě psychogenní symptomatologie se může lišit. Je pro ni charakteristická přítomnost psychomotorického zpomalení a anhedonie, vysvětlitelná tlumícím vlivem cytokinů na oblast bazálních ganglií. Existence negativního ovlivnění dopaminergní aktivity bazálních ganglií vlivem cytokinů byla prokázána prostřednictvím fMR i po experimentální aplikaci cytokinu IFN-alfa či po vakcinaci a jedná se o proces obecně spjatý s prozánětlivou signalizací v organismu (4).

Vedle toho je známo, že prozánětlivé cytokiny vedou k vývoji anorexie (5). Jejich vlivem dochází navíc k metabolickým změnám ve smyslu inzulinové rezistence a katabolismu. Je známo, že kachektizující účinek prozánětlivých cytokinů je zprostředkován jak centrálním vlivem vyvoláním nechutenství, tak i periferním přímým účinkem na metabolismus svalové a tukové tkáně. Týká se to procesu ztráty hmotnosti jak u akutních, tak i u chronických prozánětlivých onemocnění jako jsou maligní nádory, chronická obstrukční plicní nemoc aj. Bylo prokázáno, že prozánětlivé cytokiny TNF-alfa, IL-1, IL-6 a IFN-gamma u těchto stavů způsobují nechutenství, inhibují proteosyntézu, aktivují lipolýzu

a proteolýzu. TNF-alfa u prozánětlivých a nádorových stavů hraje roli při vývoji inzulinové rezistence svalů a zabraňuje tak vstupu živin do buněk. Příímý proteolytický účinek TNF-alfa je zprostředkovaný vazbou na membránový tyrozinkinázový receptor TNFR1, skrze který se v buňce aktivuje mitochondriální oxidační stres se zvýšením ubiquitin proteasomové aktivity a NFκB (6) (obrázek 1). Spolu s prozánětlivými cytokiny způsobují inzulinovou rezistenci a negativně ovlivňují svalový metabolismus i stresové hormony, jedná se tedy podobně jako u centrální nervové soustavy i zde o kombinaci vlivu imunitních a hormonálních změn. U specifických druhů malignit mohou stát za vývojem psychické a neuromuskulární paraneoplastické symptomatologie i tumorem indukované hormonální změny, kdy se nejedná jen o vliv stresových hormonů, ale i změnu v oblasti dalších, např. sexuálních a jiných hormonů.

Pseudoautoimunitní stav u nádorů

Cytokiny zprostředkovaný negativní účinek na nervovou a svalovou tkáň nemusí probíhat jen skrze přímý vliv cytokinů a hormonů, ale v některých případech i skrze malignitou indukovanou tvorbu autoprotilátek. Diskutuje se o úzkém vztahu mezi výskytem karcinomů ve vztahu k chronickým zánětlivým a autoimunitním onemocněním, kdy je mnoho autoimunitních onemocnění asociováno s vyšším výskytem malignit a na straně druhé malignita může vyvolat autoimunitní reakce (7).

Výskyt autoprotilátek v souvislosti s vývojem maligního tumoru a s nimi spojených autoimunitních paraneoplastických příznaků není vzácností. Imunitní reakce, spojené s onkologickým prostředím, má však oproti jiným zánětlivým stavům svoje specifika. Rozdíl je v tom, že při vzniku maligního nádoru dochází současně k sekreci imunosupresivních působků jako je IL-10, TGF-beta a VEGF, které potlačují buněčnou imunitu, a tím způsobují imunologickou toleranci nádoru. Skrze inhibici procesu fagocytózy dochází hromadění apoptotických rozpadlých buněk v mikroprostředí progredujícího tumoru, které jsou imunogenní a vyvolávají zánětlivou reakci s tvorbou autoprotilátek. Takto vzniklá současná imunologická tolerance a prozánětlivé prostředí podporují další progresi maligního onemocnění. Je třeba si uvědomit, že patogeneze autoimunit-

ní reakce je u maligních nádorů odlišná oproti vlastním autoimunitním onemocněním a nejedná se o identické stavy. U obou sice hraje svoji roli porucha fagocytózy a hromadění imunogenních apoptotických produktů s tvorbou DNA-IgG imunokomplexů a autoprotilátek, ale rozdíl je v tzv. T-regulačních lymfocytech (Treg), které hrají klíčovou roli v imunologické toleranci nádoru útlumem T-lymfocytů. U klasických autoimunitních onemocnění dochází k poklesu inhibiční funkce Treg s následkem zánětlivé destrukce tkání, kdežto u pseudoautoimunitního stavu u malignit bylo zjištěno naopak zvýšení aktivity Treg s následkem imunologické tolerance v mikroprostředí tumoru, umožňující progresi nádorového onemocnění. U onkologických pacientů tedy může dojít k produkci různých druhů autoprotilátek a objevení se příznaků podobných jako u autoimunitních onemocnění, ale jedná se o pseudoautoimunitní stav (8), spojený současně s imunosupresí (tj. tolerancí nádoru). Dobrým příkladem obou je myastenická svalová slabost následkem neuromuskulárního poškození autoprotilátkami, vyskytující se paraneoplasticky u některých karcinomů plic, ale i jako primárně autoimunitní onemocnění (9). V rámci paraneoplastického autoimunitního postižení nervové a pohybové soustavy jsou pak ve studiích popisovány rozmanité příznaky jako závratě, změny psychiky, nechutenství, nespavosti, poruchy zraku, svalové dyskoordinace, artralgie, myalgie, myastenie, tremor, parestezie a jiné (10, 11).

Zánětlivé signály mezi periferií a centrální nervovou soustavou skrze krevní cestu a hlavové nervy

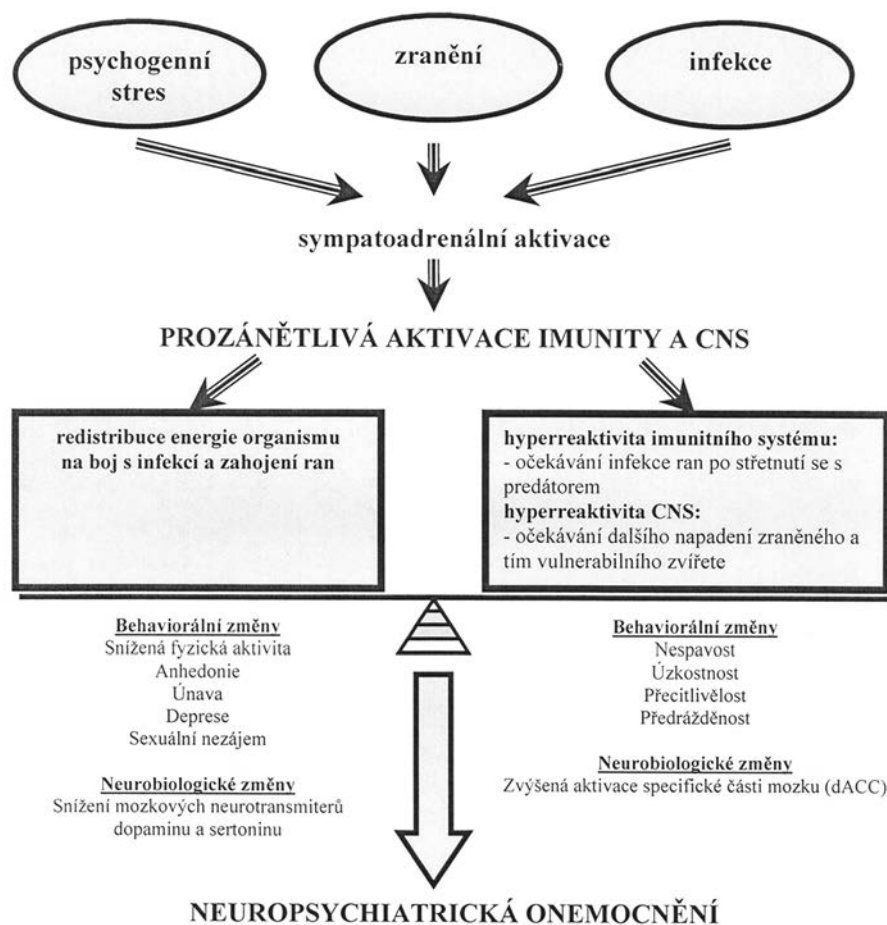
Jak již bylo zmíněno, mezi hlavní prozánětlivé cytokiny, uvolňované z periferních imunitních buněk, patří IL-1, IL-6 a TNF-alfa. Tyto cytokiny prochází z krevního řečiště přes hematoencefalickou bariéru do mozku jak pasivní difúzí, tak i aktivním transportem. Po prostupu do mozkové tkáně aktivují lokální imunitní buňky, tzv. mikrogliu, k produkci dalších prozánětlivě působících cytokinů, chemokinů, prostaglandinů a oxidu dusnatého (12). Bylo však prokázáno, že k uvolnění zánětlivých mediátorů v mozku dochází vedle krevní cesty i neurální cestou, a sice skrze aktivaci periferních senzorických nervových zakončení hlavových nervů. Konkrétně se

jedná o nervus vagus (n.X) u břišních infekcí (13) anebo nervus glossopharyngeus (n.IX) a nervus trigeminus (n.V) u ORL infekcí (14, 15). Uvolněné prozánětlivé cytokiny v centrální nervové soustavě aktivují tzv. HPA osu (hypotalamus – hypofýza – nadledviny) a sympatikus, čímž dochází ke zvýšení hladin stresových hormonů kortisolu a katecholaminů (18). Přímý vliv cytokinů na změnu chování pak probíhá skrze interakci s mnoha neurotransmiterovými systémy (monoaminy jako je serotonin, noradrenalin a dopamin, nízkomolekulární neurotransmitery jako je excitace glutamát a inhibiční GABA).

Důležitým poznatkem pro klinickou praxi je, že zejména u starších lidí je primárně vytvořeno prozánětlivé nastavení mozkových mikroglií s následkem výraznějších změn chování po zánětlivém, ale i jiném neurotoxickém stimulu, a navíc se tímto mechanismem vyvíjí i tendence k různým neurodegenerativním chorobám. Prozánětlivé signály z periferie vyvolávají aktivaci mozkových mikroglií se sekrecí dalších prozánětlivých mediátorů, zvýšení signalizace skrze excitace neurotransmitter glutamát (16), a naopak snížení katecholaminové, serotonergní a dopaminergní neurotransmise (18). Vlivem zánětlivých signálů z periferie dochází ke zvýšení oxidativního stresu s lipidovou peroxidací, ke zvýšení tvorby oxidu dusnatého, k poruše metabolických a detoxikačních procesů, ke zvýšení tvorby neurotoxických metabolitů namísto serotoninu, k depleci dopaminu (19) a ke zvýšení excitoneurotoxického neurotransmiteru glutamátu (20). Výsledkem těchto změn je pak únava, anhedonie, deprese, ale i předrážděnost, úbytek kognitivních funkcí a paměti (21, 22).

Co se týče jednotlivých neurotransmiterů, negativní vliv prozánětlivého onemocnění na serotonergní systém s následkem deprese a poruch spánku je dobře znám a byl opakovaně popsán. Je potřeba však vedle toho brát v úvahu i význam vlivu na jiné neurotransmiterové systémy. Mnohé studie potvrdily, že zánětlivé stimuly jsou asociovány s významně narušenou dopaminergní aktivitou v oblasti bazálních ganglií a korelují tím se změnami chování ve smyslu psychomotorického zpomalení, anhedonie, deprese a výrazné únavy. Bazální ganglia jsou podkorové struktury, které zasahují skrze dopaminovou neurotransmisi do procesu motorické aktivity a motivace a o dopaminu je známo, že je zodpovědný za prožívání pocitů radosti, mezi-

Obr. 2. Změny chování pod vlivem prozánětlivé aktivace organismu mají svůj původní fylogenetický význam, mohou probíhat dvojím způsobem a někdy vést až k obrazu neuropsychiatrických poruch



lidských sociálních vztahů a hraje roli i v procesu učení se a motivace (21, 22). Potvrzením významu útlumu dopaminové signalizace bazálních ganglií jsou v tomto smyslu i příznaky psychomotorického zpomalení a únavy, které provázejí cytokiny indukovanou depresi u onkologických pacientů, a mohou být navíc rezistentní na standardní antidepresivní léčbu selektivními inhibitory re-uptaku serotoninu (SSRI) (23, 24). Na základě těchto zjištění se zkoušejí nové anebo kombinované terapeutické přístupy, zasahující i do jiných neurotransmiterových systémů. Studie se v posledních letech zaměřily na různé léky, v některých případech však narážející na problém zhoršení nebo výskytu nespavosti (25, 26, 27). V rámci vlivu cytokinů na centrální nervovou soustavu dochází kromě psychických změn i k vyšší citlivosti na bolest, k tzv. hyperalgezií, a proto se i v této oblasti zkoušejí nové terapeutické přístupy. Bylo prokázáno, že antidepresivní a současně analgetický efekt mohou mít u chronických prozánětlivých onemocnění nejen standardní antidepresiva, ale například i blokátory excitančních glutamátových receptorů

(28). Protizánětlivý, protinádorový, antikachetický a nezanedbatelný analgetický efekt mohou mít také omega-3 polynenasycené mastné kyseliny, měnící reaktivitu imunitního systému i centrální nervové soustavy. Přidání omega-3 mastných kyselin na základě recentních studií ukazuje na potenciál možnosti snížení dávek současně s omezením výskytu tolerance opiátů (17). Studie se také zaměřují na analgetický efekt přímých blokátorů prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF-alfa), jejich receptorů, anebo blokátorů kortikoliberinu, který je aktivátorem stresové osy, a jehož sekrece je v mozku potenciována prozánětlivými cytokiny z periferie. Na základě těchto poznatků lze tedy do budoucna nalézt i nové terapeutické přístupy (29).

Vliv cytokinů na spánkové poruchy

Bylo prokázáno, že expozice prozánětlivým cytokinům vede k přerušovanému a povrchnímu spánku a může mít na svědomí až závažné insomnie s následnou denní únavou (41, 42, 43). Poruchy spánku u onkologických pacientů se

samozejmě nemusí vyskytovat pouze v souvislosti s elevací prozánětlivých cytokinů jako reakce na přítomnost nádoru, ale i v souvislosti s mozkovým poškozením chemoterapií (tzv. chemo brain) a v souvislosti s psychogenními depresemi v reakci na závažnou diagnózu maligního onemocnění. Navíc, jak již bylo zmíněno, psychosomatický vztah je i zde obousměrný, a spánková deprivace vede zpětně skrze stresovou aktivaci organismu k elevaci zánětlivých cytokinů jako je IL-1 a TNF-alfa a přispívá tak k nežádoucímu prozánětlivému prostředí (44, 45, 46).

Evoluční význam změn chování, vyvolaných prozánětlivými cytokiny

Aktuální stresová reakce s aktivací sympatiku a s vyloučením stresových hormonů z nadledvin vede k zadržování sodíku a tekutin, vazokonstrikci, zvýšení krevního tlaku, tachykardii a změnám metabolismu jako je glykogenolýza, proteolýza, glukoneogeneze a inzulinová rezistence. Tato reakce a její fylogenetický význam jako příprava organismu na boj nebo útěk (tzv. fight or flight) při střetnutí se s predátorem byla popsána již ve 30. letech minulého století a její smysl je dobře pochopitelný (30). Studie však později navíc prokázaly a vysvětlily jak význam vlivu vlastního psychogenního stresu na prozánětlivou aktivaci v periférii, tak i význam vlivu z periferie aktivovaného imunitního systému na změny chování. Tyto obousměrné reakce mají také svůj původní evoluční význam, logicky vysvětlitelný na pozorování reakcí u raněných a infikovaných zvířat v přírodě. Psychogenním stimulem vyvolaná stresová reakce, vedoucí skrze neurohumorální signály k prozánětlivé aktivaci organismu, je u savců přípravou na očekávané zranění a infekci v situaci přímého setkání se s predátorem. Na straně druhé je známo, že prozánětlivé prostředí vyvolává skrze cytokiny změny psychického stavu a chování. Jak již bylo zmíněno výše, prozánětlivé cytokiny u savců negativně ovlivňují jak serotoninovou, tak i dopaminovou neurotransmisí v mozku a vedou k útlumu aktivity bazálních ganglií. Výsledkem dopaminového útlumu jsou příznaky jako je psychomotorický útlum a anhedonie, tedy stav amotivace, citové otupělosti, apatie (s neschopností prožívat jak pozitivní pocity a radost, tak i negativní pocity). Dochází k omezení sexuálního života a k sociální izolaci (31, 32, 33, 34). Proč tato psychická reak-

ce na přítomnost zánětu v organismu vznikla, bylo také vysvětleno na vzorcích chování zvířat v přírodě. Útlum dopaminergní signalizace v bazálních gangliích vlivem zánětlivé signalizace s následným psychomotorickým zpomalením a nezájmem o okolí má svůj život zachraňující význam, kdy následkem zranění anebo infekce vzniká preferenční potřeba redistribuce energie k zahojení ran, zvýšení tělesné teploty a boji s infekcí. Jedná se tedy o sklon nemocného organismu k přesměrování energie s omezením v tu chvíli pro přežití neesenciálních činností jako je zbytečná motorická aktivita s prozkoumáváním okolí či sociální a sexuální kontakty (35, 36). Existuje však i druhá cesta změn chování, vyvolaných zánětlivou signalizací. Bylo prokázáno, že v následku vlivu prozánětlivých cytokinů dochází v mozku ke zvýšené aktivitě tzv. Broadmannovy arey 24 (dorsální části předního cingulárního kortexu) (37) se symptomy jako je úzkost, hypersenzitivita, nespavost, předrážděnost a sklon k hyperaktivitě. Jak známo, tato oblast mozku hraje úlohu v detekci chyb a monitorování konfliktů (38), a její zvýšená aktivita je spojena s osobnostními změnami, jako je úzkostnost, neurotizmus a obsesivně-kompulzivní poruchy (39). Studie našly odpověď na význam těchto změn opět na základě vzorců chování zvířat v přírodě, která jsou při zranění a infekci vulnerabilní vůči napadení predátory, a musejí proto udržovat bdělost a úzkostlivě detekovat i nepatrné změny v prostředí, které by mohly signalizovat nebezpečí (40). Vypadá to tedy, že zvýšená vigilita, úzkostnost a předrážděnost, které někdy pozorujeme u pacientů s prozánětlivým onemocněním anebo v následku zánětlivé aktivace organismu po operaci, je původně obranný mechanismus, zajišťující u nemocných zvířat v přírodě přežití (obrázek 2). Jiným dů-

kazem existence obou cest změn chování je i léčba zánět signalizujícím cytokinem IFN-alfa, u které se setkáváme s nejrůznějšími nežádoucími účinky. Na straně jedné jsou jedinci, kteří reagují únavou a depresemi, a na straně druhé jiní reagují předrážděností až manickým chováním, nespavostí, úzkostmi a byly dokonce popsány i případy obsesivně-kompulzivních poruch (37, 40). Shrňme-li to, tak u prozánětlivých stavů a onemocnění mohou jít změny chování nejen cestou únavy, deprese a anhedonie, ale na straně druhé se mohou projevit i symptomy spojené s aktivací specifických mozkových okruhů charakteru zvýšené vigility, úzkostnosti a přecitlivělosti. Zánětlivé prostředí tedy nemusí způsobovat jen útlum a depresi nervového systému, ale i předrážděnost a nespavost, a není výjimkou ani kombinace těchto příznaků, kdy se pak pacient může jevit jako psychicky labilní.

Výstupy pro praxi

Cytokiny a hormonálními změnami indukovaná svalová slabost a ztráta váhy je u chronických zánětlivých a nádorových procesů multifaktoriální proces, ve kterém hraje roli jak vliv na centrální nervovou soustavu s následkem nechutenství, tak i periferní kachektizující přímý účinek na svalovou tkáň.

Autoimunitní příznaky nemusejí vždy znamenat přítomnost autoimunitního onemocnění, ale mohou vzniknout i v reakci na skrytě probíhající nádor. Podobně tak i změny psychiky nemusejí být příznakem psychiatrického onemocnění, ale mohou se vyvinout i v reakci na přítomnost prozánětlivého anebo nádorového onemocnění, event. iatrogeně jako nežádoucí účinek některých léků.

Fylogenetický význam psychických změn, vznikající jako doprovodný příznak mnoha pro-

zánětlivých onemocnění a stavů, je vysvětlitelný na příkladech vzorců chování zvířat v přírodě, u kterých mají svůj logický význam, a vyvinuly se k zajištění přežití. Zraněná a infikovaná zvířata se projevují psychomotorickým útlumem a nezájmem o okolí s cílem redistribuce energie k zahojení ran a vyléčení infekce s omezením v tu chvíli neesenciálních činností, což ale vede i k příznakům únavy, anhedonie a deprese. Na straně druhé musejí také udržovat zvýšenou vigilitu, hyperreaktivitu a úzkostlivě si všimnout i nepatrných změn v okolí, které by mohly signalizovat přítomnost predátora, což může vést k předrážděnosti, úzkosti a nespavosti.

Na základě současných poznatků víme, že existuje oboustranný vztah, kdy periferně probíhající zánětlivé onemocnění způsobuje skrze cytokiny změny chování, a naopak psychogenní stres vyvolá v organismu skrze sympatoadrenální aktivaci prozánětlivé prostředí. Psychogenním stimulem vyvolaná prozánětlivá reakce má také svůj evoluční význam, a sice jako příprava organismu ve stresu na zranění. Ve zvířecí říši je psychický stres asociovan především se situacemi přímého setkání se s predátorem, a proto má spojení stresu s prozánětlivou reakcí životně důležitou biologickou úlohu.

Protizánětlivě působící léky, zejména pak polynenasycené mastné kyseliny omega-3, mohou mít pozitivní vliv jak na útlum kachexie, tak současně i na zmírnění hyperalgie a na zlepšení psychického stavu u prozánětlivých a nádorových onemocnění.

U kazuistiky, která byla zmíněna v úvodu článku, a ve které byly popsány psychické, neurologické a svalové příznaky jako první projev maligního onemocnění, lze na základě současných medicínských poznatků pochopit etiopatogenetické spojitosti v následku specifických imunitních a hormonálních změn, indukovaných vlastním tumorem.

LITERATURA

- Pyter LM, Pinerov V, Galang JA, et al. Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(22): 9069–9074.
- Lamkin DM, Lutgendorf SK, Lubaroff D, et al. Cancer induces inflammation and depressive-like behavior in the mouse: modulation by social housing. *Brain Behav Immun* 2011; 25(3): 555–564.
- Lutgendorf SK, Weinrib AZ, Penedo F, et al. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4820–4827.
- Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, et al. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord* 2009; 119(1–3): 181–185.

- Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4(11): 686–694.
- Owusu-Apenten R. Proinflammatory signaling. In: *Bioactive peptides. Applications for Improving Nutrition and Health*. New York CRC Press 2010: 188–197.
- Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012; 32(4): 1119–1136.
- Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology* 2006; 119(2): 254–264.
- Suzuki S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Brain Nerve* 2010; 62(4): 419–426.

- Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Paraneoplastic movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009; 9(4): 285–291.
- Ogawa E, Sakakibara R, Kawashima K, et al. VGCC antibody-positive paraneoplastic cerebellar degeneration presenting with positioning vertigo. *Neurol Sci* 2011; 32(6): 1209–1212.
- Vitkovic Konsman J, Bockaert J, et al. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 604–615.
- Bluthe RM, Walter V, Parnet P, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behavior in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 1994; 317: 499–503.
- Banks WA, Kastin AJ. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous system. *Life Sci* 1991; 48: PL117–121.
- Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, et al. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain commu-

nication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol* 2001; 115(1–2): 91–100.

16. Blaylock RL. Immunology primer for neurosurgeons and neurologists part 2: Innate brain immunity. *Surg Neurol Int.* 2013; 4: 118.

17. Escudero GE, Romaňuk CB, Toledo ME, Olivera ME, Manzo RH, Laino CH. Analgesia enhancement and prevention of tolerance to morphine: beneficial effects of combined therapy with omega-3 fatty acids. *J Pharm Pharmacol.* 2015 May 25. doi: 10.1111/jphp.12416.

18. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(5): 511–522.

19. Wu HQ, Rassoulpour A, Schwarcz R. Kynurenic acid leads, dopamine follows: new case of volume transmission in the brain? *J Neural Transm.* 2007; 114(1): 33–41.

20. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenes: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303(1): 1–10.

21. Brydon L, Harrison NA, Walker C, et al. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 63(11): 1022–1029.

22. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 2010; 68(8): 748–754.

23. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 971–982.

24. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(3): 315–327.

25. Breitbart W, Alici Y. Pharmacologic treatment options for cancer-related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12(Suppl): 27–36.

26. Minton O, Stone P, Richardson A, et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1): CD006704.

27. Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(8): 933–942.

28. Montana MC, Gereau RW. Metabotropic glutamate receptors as targets for analgesia: antagonism, activation, and allosteric modulation. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(10):1681–8.

29. Ader R. Behavior and immunity. In: Ader R. *Psychoneuroimmunology*, Vol. 2, New York Academic Press, 2007: 524.

30. Cannon W. The wisdom of the body. New York Norton Pubs: 1932.

31. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res.* 2008; 14(2–3): 169–183.

32. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 2010; 68(8): 748–754.

33. Lampa J, Westman M, Kadetoff D, et al. Peripheral inflammatory disease associated with centrally activated IL-1 system in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(31): 12728–12733.

34. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(3): 315–327.

35. Hart BL. The behavior of sick animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21(2): 225–237.

36. Andrew H. Miller, William P. Timmie. Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the Translational Interface Norman Cousins Lecture. *Brain Behav Immun* 2009; 23(2): 149–158.

37. Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili M, et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon- α treatment. *Biol Psychiatry* 2005; 58(3): 190–196.

38. Braver TS, Barch DM, Gray JR, et al. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex* 2001; 11(9): 825–836.

39. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(7): 294–300.

40. Mavrogiorgou P, Juckel G. Interferon-induced obsessive-compulsive symptoms in malignant melanoma. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(1): 28–30.

41. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev* 2005; 9(5): 355–64.

42. Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, et al. Chronic interferon- α administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry* 2010; 68(10): 942–949.

43. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10(4): 245–255.

44. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2119–2126.

45. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; 166(16): 1756–1762.

46. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin* 2007; 2(2): 279–291.