Učinci infekcije praživotinjom Toxoplasma gondii na sisavce

Drempetić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:172366

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

UČINCI INFEKCIJE PRAŽIVOTINJOM *Toxoplasma gondii* NA SISAVCE

EFFECTS OF INFECTION WITH PROTOZOA *Toxoplasma gondii* IN MAMMALS

SEMINARSKI RAD

Ana Drempetić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: Doc. dr. sc. Renata Matoničkin Kepčija

Zagreb, 2010.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....1
2. APICOMPLEXA (SPOROZOA, TRUSKOVCI).....2
    2.1 FUNKCIONALNA GRAĐA.....2
    2.2 RAZMNOŽAVANJE I ŽIVOTNI CIKLUS.....2
    2.3 TAKSONOMSKA RAZNOLIKOST.....3
    2.4 RAZRED COCCIDEA (ŠTITARCI).....3
3. *Toxoplasma gondii*.....4
    3.1 ŽIVOTNI CIKLUS.....5
    3.2 EPIDEMIOLOGIJA I RAŠIRENOST.....6
    3.3 T.gondii I DOMAĆINI.....7
4. UTJECAJ *T.gondii* NA ČOVJEKA.....9
    4.1 SHIZOFRENIJA.....11
    4.2 *T.gondii* I SHIZOFRENIJA.....13
5. LITERATURA.....15
6. SAŽETAK.....16
7. SUMMARY 17

1. UVOD

Toxoplasma gondii je praživotinja i parazit otkriven 1908. godine u slezeni sjevernoafričkog glodavca, gundija. Otkrili su ga Nicolle i Manceaux, a iste je godine otkriven i na zecu, a otkrio ga je Splendore.

Parazitu su ime dali Nicolle i Manceaux, a naziv se temelji na infektivnom obliku (toxon) i plasma (život), i gondii, vjerojatno krivo napisanom imenu izvornog domaćina, gundi (*Ctenodactylus gundi*).

U to je vrijeme, samo promatranjem tog relativno nepoznatog parazita, bilo nemoguće shvatiti da je taj parazit tako važan patogen kod ljudi i njihovih domaćih životinja.

Daljnjim istraživanjima razjašnjen je životni ciklus ovog vrlo zanimljivog, i za ljude jako važnog parazita. Budući da u svom životnom ciklusu nailazi na različite domaćine, od prijelaznih domaćina kao što su miševi, do slijepih domaćina, ljudi, razvio je sposobnost manipulacije domaćinima i na taj si način osigurao mogućnost da zaokruži svoj životni ciklus.

2. APICOMPLEXA (SPOROZOA, TRUSKOVCI)

Truskovci su obligatni endoparaziti i nesposobni su za aktivan život izvan domadara. Većina vrsta je patogena, a mnoge od njih ugrožavaju ljudsko zdravlje. Infekciju izazivaju jedinke nazvane sporozoiti. Ovisno o vrsti truskovaca, sporozoiti se prenose u novog domadara unutar otporne ciste ili putem prenositelja kao goli sporozoiti (bez zaštitne ciste) (Primc Habdija, 2006.)

2.1 Funkcionalna građa

Na prednjem dijelu tijela sporozoita nalazi se apikalni kompleks, karakteristična aglomeracija organela po kojoj je skupina dobila naziv. Smatra se da apikalni kompleks služi za penetraciju i ulazak nametnika u stanicu domadara. Prije invazije, površinski proteini nametnika prepoznaju povoljnu stanicu domadara te se on pričvrsti za njezinu površinu. Proces invazije nametnika u stanicu i njegovo zatvaranje u parazitoforni mjehurić traje oko 10 sekundi. Budući da membrana parazitofornog mjehurića nema intramembranozne dijelove i markere membrane stanice domadara, ne može se stopiti s drugim membranama pa je tako spriječeno i stapanje s lizosomima.

Truskovci nemaju bičeve ni pseudopodije, već se kreću svijanjem ili puzanjem (Primc Habdija, 2006.)

2.2 Razmnožavanje i životni ciklus

Životni ciklus truskovaca je složen. Većinom imaju dvofaznu (gamogonija i sporogonija) ili trofaznu (shizogonija, gamogonija i sporogonija) izmjenu generacija. Životni ciklusi različitih rodova mogu se znatno razlikovati. Proces infekcije započinju sporozoiti. Oni su nastali umnožavanjem nakon mejotičke redukcijske diobe (sporogonija). U novom domadaru sporoziti ulaze u odgovarajuće stanice (npr. epitelne, endotelne, ovisno o vrsti), rastu i razvijaju se u odrasle oblike, trofozoite. U najjednostavnijem slučaju trofozoiti se razvijaju u gamonte. Uzastopnim dijeljenjem gamonata nastaju gamete. Nakon spajanja gameta iz zigota mejozom nastaje nova generacija haploidnih sporozoita. Odvedeniji rodovi između sporogonije i gamogonije imaju uključen i dodatni stadij nespolnog razmnožavanja – shizogonija, koje dovodi do stvaranja mnogobrojnih merozoita. Ovu fazu potiču trofozoiti preobrazbom u shizonte. Oni rastu u velike mnogojezgrene ili visoko poliploidne stanice unutar stanica domadara. Obično ih karakterizira redukcija apikalnog kompleksa te razvoj dodatnih mikrospora ili čak oralnog aparata za uzimanje hrane. Na kraju rasta dolazi do

multiple plazmotomije pri čemu iz mnogojezgrenih oblika nastaje mnogo jednojezgrenih merozoita. Merozoiti ponovno dobivaju apikalni kompleks i napadaju nove stanice domadara (Primc Habdija,2006.)

2.3 Taksonomska raznolikost

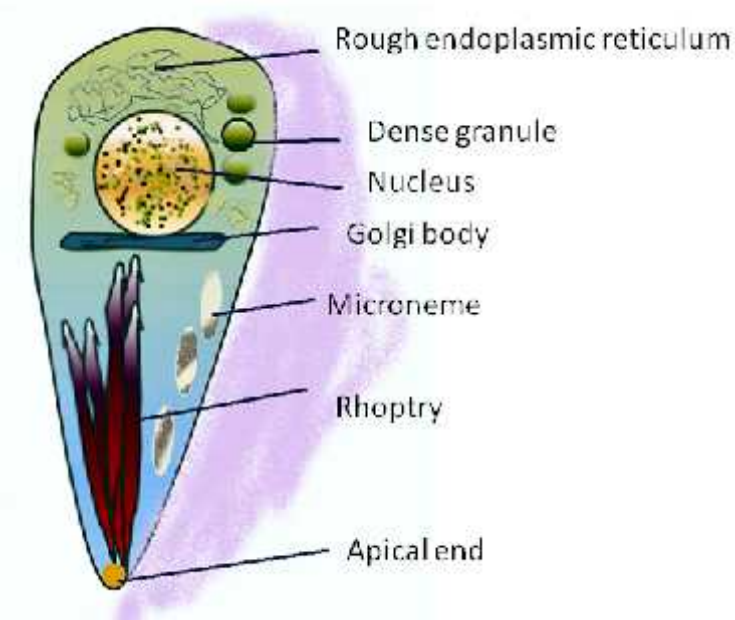
Do danas je otkriveno oko 4800 vrsta. Raspoređeni su u tri razreda: Gregarinea, Coccidea i Haematozoea (Primc Habdija,2006)

2.4 Razred Coccidea (štitarci)

Zreli trofozoiti štitaraca su sitni i žive intracelularno. Njihovi makrogamonti se ne dijele već se direktno razvijaju u oocite. Mikrogamonti stvaraju mnogobrojne triflagelatne mikrogamente. Oko nastale zigote izluči se ovojnica (oocista). Sporogonija teče u dvije faze: prvo iz svake zigote nastane 4-32 sporoblasta, a zatim svaki sporoblast unutar vlastite ovojnice (sporocista) mitotičkim dijeljenjem proizvede 2-8 sporozoita. Najpoznatiji rodovi štitaraca su: *Eimeria, Isospora, Sarcocystis* i *Toxoplasma* (Primc Habdija, 2006.)

3.Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii je parazit otkriven 1908. godine, na sjevernoafričkom glodavcu gundi. Srpastog je ili ovalnog oblika, dužine od 5 µm, širine 2 do 5 µm. Protoplazma mu je homogena i ispunjena sitnim granulama. Razmnožava se uzdužnom diobom i lako prodire u nove stanice. Taj parazit živi, razvija se i razmnožava samo u živim stanicama, najčešće retikuloendotelnog sustava, rijetko u epitelnim stanicama, a nikad u eritrocitima. Bojenjem po Hotchkissu mogu se razlikovati vegetativni od pseudocističnih oblika. Vegetativni oblici parazita su slobodni, termolabilni, osjetljivi na djelovanje klorovodične kiseline, izazivaju evolutivne oblike bolesti i nalazimo ih u akutnom i subakutnom stadiju bolesti. Pseudocistični oblici, veličine 30 do 40 µm sadrže oko 50 do 200 parazita i vide se u subakutnom i kroničnom stadiju bolesti i ostaju u organizmu domaćina do kraja života (Ferguson, 2009).



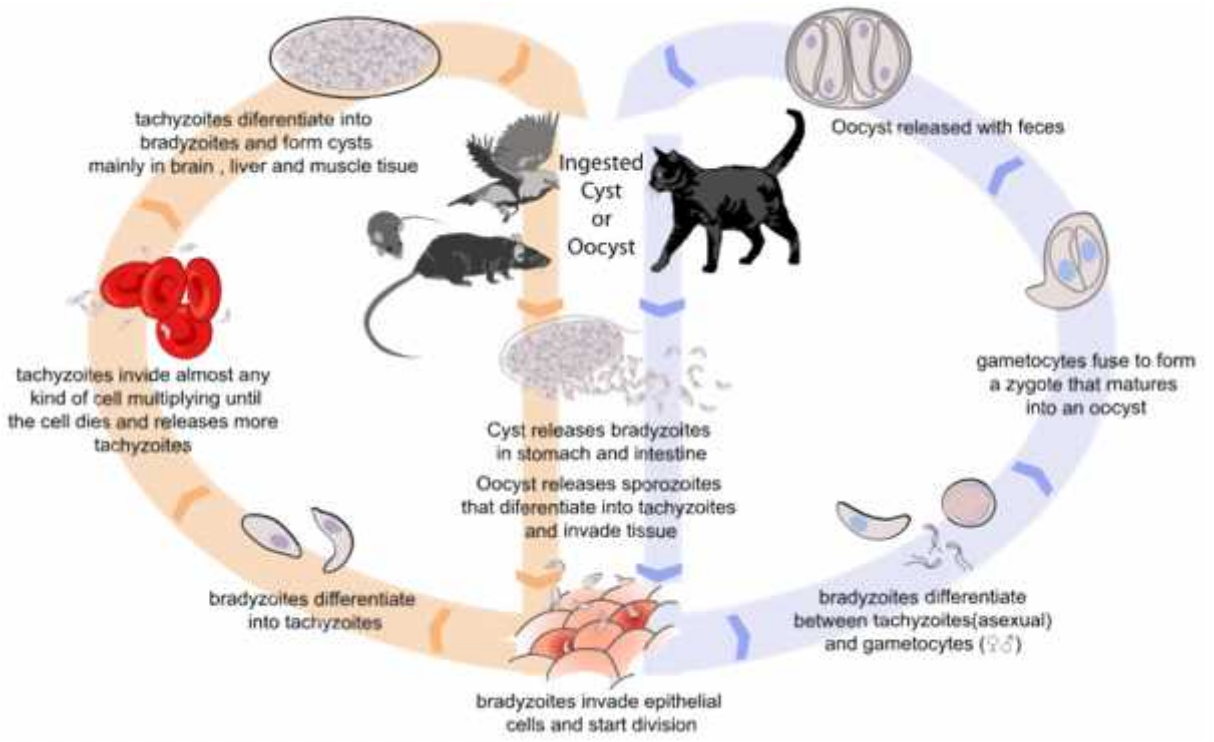
Slika 1. Struktura - *Toxoplasma gondii*

(http://en.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii)

3.1 ŽIVOTNI CIKLUS

Životni ciklus *T.gondii* ima dvije faze. Spolni dio životnog ciklusa (coccidia) se odvija samo u članovima porodice Felidae (domaće i divlje mačke). Nespolni dio životnog ciklusa se odvija u bilo kojoj drugoj toplokrvnoj životinji (ostali sisavci i ptice), (Ferguson, 2009).

U prijelaznom domaćinu (kao i u konačnom domaćinu, mačkama), parazit napada stanice tvoreći tzv. intracelularne parazitoforne vakuole koje sadrže bradizoite, sporo replicirajuću formu parazita. Vakuolni oblik cističnog tkiva je najčešći u mišićnom tkivu i u mozgu. Sve dok su ciste unutar stanice, imunološki sustav domaćina ih ne uočava. Otpornost na lijekove varira, ali ciste je u cijelosti vrlo teško iskorjeniti. Infekcija se prenosi tahizoitima u druga tkiva, uslijed pucanja vakuole. Tahizoit je pokretljiva, nespolna forma parazita. Nasuprot bradizoitima, slobodne tahizoite imunološki sustav domaćina najčešće uspješno ukloni (iako neki od tahizoita uspiju zaraziti stanice i time održavaju infekciju).



Slika 2. Životni ciklus - *Toxoplasma gondii*

(http://en.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii)

Mačka se zarazi tako da pojede cistu (hraneći se inficiranim mišem). Ciste preživljavaju prolaz kroz probavni trakt mačke. Parazit inficira epitelne stanice tankog crijeva i tu se podvrgava spolnoj reprodukciji i formiraju se oociste. Oociste se rasprostranjuju fecesom. Životinje i ljudi se mogu inficiraju unoseći oociste u organizam, najčešće preko neopranog povrća ili nedovoljno kuhanog mesa. Parazit ulazi u krvni sustav preko crijevnog epitela.

3.2 EPIDEMIOLOGIJA I RAŠIRENOST

Toxoplasma gondii je parazit mačke i drugih životinja iz skupine mačaka. U stanicama intestinalnog epitela mačke, ovaj protozoon se aktivno reproducira i stvara oociste. Oociste se izbace s fecesom na tlo na kojem od svake nastaju četiri nova organizma u roku od 1 - 5 dana ovisno o okolišnim uvjetima, temperaturi i vlažnosti. Ingestija oocista od strane sisavaca koji nisu mačke ili ptice ima za posljedicu difuznu infekciju tkiva domaćina preko reprodukcije parazita.

Nakon perioda brze reprodukcije, paraziti se nakupljaju u cistama unutar kojih brzina reprodukcije pada. Prvenstveno putem konzumiranja sirova mesa ili slabo pečenog mesa inficiranih životinja, ciste stižu u probavni kanal čovjeka gdje pucaju. Oslobođeni paraziti ostaju u intestinalnom epitelu kroz kratak vremenski period da bi se zatim proširili u mnoga druga tkiva organizma, u čijim stanicama se aktivno reproduciraju. Ako se infekcija dogodi u trudnoći, parazit može inficirati fetus i stvoriti lezije posebno u području moždanog tkiva, žilnice i mrežnice (korioretinitis). Kada su lezije proširene, može se dogoditi smrt fetusa u uterusu.

Infekcija *Toxoplasmom gondii* je vrlo uobičajena, kako kod životinja tako i kod čovjeka, ali je incidencija vrlo varijabilna od regije do regije, što je povezano s brojnim ambijentalnim i socio-ekonomskim čimbenicima. U zemljama s najvećim dohotkom, u kojima se prehrana mačaka temelji na upakiranim proizvodima koji nisu inficirani, a podloge od sterilnih materijala se mijenjaju svaki dan, te životinje nisu onaj rezervoar parazita koji inače čine u siromašnijim područjima. Iako je mačka važan izvor infekcije toksoplazmom, u različitim se područjima ta infekcija događala čak i bez prisutnosti te životinje. Ipak, misli se da 1% odraslih osoba ima barem jednu priliku godišnje da budu inficirane, zbog čega je iznad 35 - 40 godina ne manje od 40% populacije bilo inficirano, sa stopom od jedne infekcije na svakih 500 - 1000 trudnoća (Berdoy, Webster i Macdonald, 2000.).

3.3 *Toxoplasma gondii* I DOMAĆINI

Toxoplasma gondii je parazit toplokrvnih životinja, ptica i sisavaca, a jedina porodica gdje može završiti svoj životni ciklus su mačke. Dugogodišnjim proučavanjem ovog parazita došlo se do nevjerojatnih spoznaja. Jedno od glavnih otkrića u istraživanju ovog parazita je njegova sposobnost manipulacije ponašanjem domaćina u kojima se nalazi.

Jedan od prijelaznih domaćina *T.gondii* su i glodavci, miševi i štakori. Budući da parazit ne može završiti svoj životni ciklus u prijelaznim domaćinima, evolucijskim si je procesima olakšao šansu da dođe u organizam mačke i uspije se razmnožiti.

Štakori i miševi su prirodni plijen mačaka i jako su osjetljivi na njihov miris i izbjegavaju ih. Proučavanjem štakora zaraženih ovim parazitom uočene su promijene u njihovom ponašanju. Odjednom su ti štakori postali manje bojažljivi, nisu izbjegavali miris mačaka, a u nekim slučajevima miris mačaka ih je čak i privukao.

Za takvo netipično, i za život opasno ponašanje štakora odgovorna je *T.gondii*. Parazit manipulira s mijenjanjem štakorove percepcije o opasnosti mačke i u nekim slučajevima pretvarajući njihovu prirodnu averziju u nerazboritu privlačnost, jer si na taj način osigurava mogućnost da dovrši svoj životni ciklus u konačnom domaćinu jer u prijelaznom domaćinu, štakoru, nema te mogućnosti i sa smrću štakora umire i sam parazit. Budući da su miševi i štakori glavna prehrana mačaka, ova sposobnost manipulacije, koja je isprva bila nusprodukt infekcije, evolucijski se održila (Berdoy, Webster i Macdonald, 2000.).

T.gondii ima indirektan životni ciklus gdje su samo mačke poznate kao konačni domaćin parazita i kao jedini poznati sisavac koji izbacuje oociste s fecesom. Ako se oocistama zarazi neki drugi sisavac, npr. divlji glodavac (kao prijelazni domaćin), parazit se pohrani u različitim tkivima, najčešće moždanom, u obliku cista tankih stijenki i na taj se način očuva i čeka idealnu priliku da dospije u organizam mačke.

Mačka može biti zaražena na dva moguća načina: ingestijom oocista neke druge mačke koje su u okoliš dospjele fecesom ili hraneći se nekim inficiranim prijelaznim oblikom.

Budući da je spolna reprodukcija parazita vezana samo uz organizam mačke, parazit je bio pod velikim pritiskom selekcije i zato se vjerojatno razvio takav mehanizam manipulacije. Prije svega, formacija parazitske ciste u mozgu domaćina stavlja *T.gondii* u privilegiran položaj iz kojeg može upravljati ponašanjem domaćina.

Prijašnje studije o ovom slučaju na obje vrste štakora (divlji tip i laboratorijski) pokazuju da *T.gondii* uzrokuje povećanu aktivnost i smanjuje strah od novoga, što se objašnjava olakšanim prijelazom na mačke, kao konačnog domaćina. Dok se s druge strane takvo ponašanje objašnjava kao kompeticija kod socijalnog i spolnog statusa, što nema nijedan jasan utjecaj na razinu predatorstva i ne mora značiti da je pod utjecajem parazita.

Mali sisavci koji su pod pritiskom predatora imaju veliku selektivnu prednost. Štakori imaju prirođenu obrambenu reakciju, koja je evolucijski stečena i uključuje i to što osjećaju miris mačke. Čak i naivni laboratorijski štakori koji nisu bili u kontaktu s mačkama već nekoliko stotina generacija, i dalje imaju veliku averziju prema mačkama. Takvo prirođeno antipredatorsko ponašanje i prirođena anksioznost koja izlazi na vidjelo u prisustvu mačke, prepreka je parazitu da prijeđe na mačku i time nastavi i završi svoj životni ciklus.

Smatra se da je taj biheviоralan poremećaj više produkt evolucije parazita nego nuspojava infekcije i studija time pokazuje da parazit može utjecati na ponašanje domaćina.

Ova vrlo važna otkrića o mogućnosti jednog parazita da manipulira ponašanjem druge vrste, bila su povod za istraživanja ponašanja na neurološkoj bazi. Podražaj reakcije potencijalnog plijena mačke koristi se za proučavanje neuroloških osnova anksioznosti i za proučavanje mehanizama lijekova koji liječe anksioznost. Mnoge studije su pronašle, na primjer, da blokiranje normalnih anksiogeničnih NMDA receptora u amigdali (dio mozga) uzrokuje to da štakori prilaze mački bez straha, na isti način kao što su prilazili i štakori inficirani s *T.gondii*. Isto tako, izlaganjem laboratorijskih štakora mirisu predatora, ali ne i nekim drugim mirisima, potiče se brzi val aktivnosti na dijelu hipokampusa. Takav odgovor može biti blokiran serotoninom (5-HT) antagonistom ili također prisutnošću jedne druge praživotinje, *Eimeria vermiformins* u tim štakorima. Time se dolazi do zaključka da neke parazitske infekcije, kao što su infekcije *T.gondii* i *E.vermiformins* mogu oslabiti 5-HT osjetljivost predatorski pobuđenog odgovora, čime se smanjuje obrambena reakcija domaćina nad predatorom (Berdoy, Webster i Macdonald, 2000.).

4. UTJECAJ *T.gondii* NA ČOVJEKA

T.gondii je najčešći praživotinjski parazit u razvijenim zemljama. Slijedeći inicijalnu akutnu fazu infekcije parazit poprima latentni oblik. Više od 80% populacije može biti inficirano ovim parazitom, što ovisi o prehrambenim navikama i izloženosti mačkama. Do nedavno se smatralo da su ove infekcije asimptomatske, ali rezultati dobiveni na ispitivanju životinja i suvremenim ispitivanjima osobnih profila ponašanja dovela su do preispitivanja ove pretpostavke.

Postoje 4 zasebna oblika toksoplasmoze. Najozbiljniji oblik je kongenitalna toksoplasmoza koja često vodi k ozbiljnim malformacijama uključujući vodu u mozgu (hidrocefalus), unutar-cerebralnu kalcifikaciju i izuzetno smanjenu glavu (mikrocefalija). Drugi oblik je stečena akutna toksoplasmoza. Odlikuje se nazočnošću *T. gondii* tahizoita u krvi i drugim tkivima zaraženih osoba i složenim kliničkim simptomima koji variraju od groznice i glavobolje do ozbiljnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Ipak, u većini slučajeva akutna toksoplazmoza je samo blaga bolest koja se često pogrešno dijagnosticira kao obična bakterijska ili virusna infekcija. Rijetko akutna toksoplasmoza evoluira u kroničnu bolest u kojoj klinički simptomi kao i visoki titri specifičnih antitijela traju godinama. Uglavnom, svi simptomi akutne bolesti brzo nestaju, titri antitijela se smanjuju i toksoplazmoza evoluira u latentan oblik zaraze. Tijekom latentne toksoplasmoze parazit preživljava u dormantnom obliku bradizoita uglavnom u živčanom i mišićnom tkivu domaćina. Latentna toksoplasmoza vjerojatno traje cijeli život zaražene osobe i može se pretvoriti u akutnu toksoplasmozu samo nakon ozbiljnih oštećenja imunosnog sustava (AIDS, tretman imunosupresivnim lijekovima), (Flegr i Havliček, 1999.).

U istraživanje su uključeni različiti profili ljudi – studenti, donori krvi, pojedinci za koje se zna da su imali u jednom dijelu života simptomatsku toksoplazmozu, vojnici i žene testirane na toksoplazmozu tijekom trudnoće (Fleger, 2007.). U većini studija su pronađene razlike između inficiranih i zdravih osoba i te razlike nisu iste za muškarce i žene. Kod zaraženih muškaraca uočena je niža snaga superega i visoka budnost. Takvi muškarci su prije bili skloni zanemariti pravila i bili su sumnjičavi i ljubomorni. Zaražene žene se potpuno razlikuju od zaraženih muškaraca. Pokazuju veću srdačnost i imaju veću snagu super ega što govori da su savjesnije, uporne i moralnije. Zajedničko i za muškarce i žene je veći strah u usporedbi sa

zdravim ispitanicima. Također, razlike u osobnim faktorima su bile veće kod starijih dobnih skupina.

Smatra se da je infekcija zaslužna za 10% promjena osobnosti, a postavljalo se i pitanje ima li *T.gondii* utjecaja i na psihomotorne sposobnosti. Ispitivanje je provedeno na pacijentima praške bolnice koji su stradali u raznim prometnim nesrećama ili kao vozači ili kao pješaci i otkriveno je da su mnogi od njih imali infekciju *T.gondii*. Došlo se do zaključka da infekcija toksoplazmozom povećava šansu za prometnu nesreću za 2,65 puta više nego što bi se dogodilo kod zdravih ljudi. To opet ne mora biti 100% točno jer postoje i drugi čimbenici, ali i sama slučajnost za te nesreće. Isto istraživanje je provedeno i u bolnici u Turskoj i dobiveni su isti rezultati (Flegr, Klose, Novotná, Berenreitterová i Havlíček, 2009).

Druge pak studije pokazuju da latentna infekcija s *T.gondii* nema veze s inteligencijom, edukacijom i pamćenjem već samo s promjenom ljudskog ponašanja, ali i duševnim problemima.

Djelovanje parazita na ponašanje već je navedeno na primjeru štakora. Parazit upravlja ponašanjem prijelaznog domaćina da bi si povećao šansu za prijelaz u konačnog domaćina, mačku. Ljudi su u ovom slučaju slijepi domaćini jer parazit ostaje zauvijek „zatočen“u organizamu čovjeka jer u današnje vrijeme mala vjerojatnost da će čovijeka pojesti divlja mačka. Parazit ostaje „zarobljen“ u organizmu čovjeka i smrću čovjeka umire i sam parazit. Među našim precima primatima to nije bio uvijek slučaj, jer mnoge primate pojedu mačke i parazitu se omogući šansa da završi svoj životni ciklus.

Poznato je da *T.gondii* povećava razinu dopamina kod glodavaca, a dokazano je da se tretiranjem glodavaca selektivnim dopaminom (unesenim inhibitorom) diferencijalno mijenja ponašanje inficiranih i zdravih glodavaca. Mehanizam povećanja dopamina uz pomoć *T.gondii* nije poznat, ali to otpuštanje dopamina može povećati upale. Dopamin dovodi do neravnoteže između mezolimbičke i mezokortikalne regije u mozgu i sumnja se da ima ulogu u razvoju shizofrenije. I to ukazuje na povezanost između shizofrenije i toksoplazmoze.

Razlike u količini testosterona zdravih i inficiranih ljudi također mogu biti važan čimbenik u promatranju infekcije toksoplazmozom. Povećana razina testosterona kod inficiranih osoba uzrokuje duže trajanje trudnoće, povezana je s tjelesnom težinom muškaraca, ali i drukčijim omjerom spolova (rodi se više muškaraca). Visoka razina steroidnih hormona povezana je sa smanjenim imunitetom. U evolucijskom smislu se smatra da promjena ponašanja uzrokovana

s *T.gondii* može izazvati nuspojave kod domaćina, kao povećanje testosterona, jer se time narušava imunološki sustav domaćina i time se povećava šansa za preživljavanjem parazita u organizmu domaćina (Henriquez, Brett, Alexander, Pratt i Roberts, 2009.).

4.1 SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je težak i iscrpljujući psihički poremećaj koji ima 1% - tnu učestalost u ljudskoj populaciji i rangiran je kao deveti uzrok invaliditeta u svijetu. To je heterogena bolest obilježena raznolikim rasponom simptoma. Pozitivni simptomi (kao što su halucinacije) tretiraju se antipsihoticima, dok se negativni simptomi (kao što su anhedonia – nedostatak interesa, avolicija – nedostatak motivacije, osobno zanemarivanje, socijalno povlačenje, kognitivni deficiti) ne liječe lijekovima. Napad ove bolesti može varirati od kasne tinejđerske do rane odrasle dobi, a epizode psihoze se mogu pojaviti tijekom cijelog života bolesnika.

Uzroci shizofrenije su se tek nedavno počeli razjašnjavati. Čimbenici rizika za shizofreniju su genetska predispozicija, napadi na neurološki razvoj i čimbenici okoliša. Postaje jasno da ti potencijalni uzroci dovode do disfunkcije povezanih regija mozga koji uključuju kortikolimbotalamičku petlju i koja rezultira manifestacijom simptoma. Ovaj sklop koristi razne neurotransmitere, uključujući dopamin, 5 – HT i glutamat. Dopamin je glavni neurotransmiter koji utječe na shizofreniju. Pacijenti sa shizofrenijom imaju pojačanu koncentraciju dopamina u organizmu. Antipsihotici smanjuju halucinacije i zablude pacijenata blokiranjem dopaminskih receptora D2. Stoga se i pretpostavlja da dopamin ima važnu ulogu u shizofreniji. Učinci psihotičnih lijekova ketamina i phencyclidina, (koji su antagonisti receptora NMDA, podtipa receptora glutamata, koji razvijaju pozitivne i negativne simptome kao i kognitivne deficite povezane s bolešću), pružaju korisne alate u predkliničkoj studiji za upoznavanje mehanizma bolesti i pomažu u otkrivanju ciljanih terapija. Terapijski potencijal lijekova koji mijenjaju prijenos glutamata vrlo su učinkoviti u liječenju bolesti.

Kao što je već navedeno, genetska predispozicija je vrlo važna za nastanak shizofrenije. U nastanak shizofrenije upleteno je više od 100 gena, iako se samo nekoliko od njih replicira i udružuje. Uloga i interakcija ovih gena u odnosu patologije bolesti i simptoma tek su na početku otkrivanja. Zanimljivo je da ti geni imaju ključnu ulogu u neurološkom razvoju jer utječu na promjenu neurotransmisije glutamata ili/i dopamina.

Osim genetskih čimbenika, vrlo važnu ulogu u razvoju psihičkih poremećaja imaju i ekološki čimbenici. Neki od čimbenika okoliša komuniciraju s genetskim čimbenicima pri čemu se aktivira bolest.

Opstetričke posljedice kao što su prijevremeni porod, niska porođajna težina, preeklampsija (trudnoćom inducirana hipertenzija), Rhesus nepodudarnost, reanimacija kod rođenja i mnoge druge, smatra se da su ekološki faktori za razvoj shizofrenije.

U posljednje vrijeme porastao je interes za ulogu uzročnika kao faktora u razvoju psihičkih poremećaja. Imunološka, epidemiološka i neurološka istraživanja pokazala su interakciju i moguće sudjelovanje rubeole, influence, herpes simplex 1 i 2, citomegalovirusa, poliovirusa i parazita *T.gondii* u shizofreniji. Do danas su studije promatranja učinka uzročnika shizofrenije pokazala da su utjecaji infekcije tijekom postnatalnog i prenatalnog perioda različite. Za infekcije tijekom trudnoće se ne smatra da su neposredan uzrok oštećenju mozga, već se smatra da je za to odgovoran imunološki odgovor majke na infekciju. Reakcije koje uključuju citokin mogu utjecati na proces neurološkog razvoja, kao što je razvoj sinapsa, ali i na smrt stanica. Ovi smanjeni neurorazvojni procesi povećavaju rizik od razvoja bolesti u odrasloj dobi. Mehanizmi psihičkih posljedica zaraze tijekom postnatalnog perioda još uvijek nisu jasni. Međutim, nedavne studije govore o povezanost između disregulacije imunološkog sustava, metabolizma triptofana i shizofrenije. Osobe sa shizofrenijom su pokazale da imaju Th2 baziran imunološki odgovor. To dovodi do inhibicije enzima IDO ostavljajući triptofan da se metabolizira prvenstveno preko TDO. U središnjem živčanom sustavu to se događa samo u astrocitama gdje je KYNA konačni proizvod. KYNA je endogeni NMDA receptor i također blokira nikotinski acetilkolinski receptor. Akumulacija ovog metabolita može dovesti do smanjene funkcije glutaminskog sustava, koja može biti povezana s psihotičnim simptomima, kao i kognitivna disfunkcija (Henriquez, Brett, Alexander, Pratt i Roberts, 2009.).

4.2 T.gondii I SHIZOFRENIJA

Nedavna epidemiološka istraživanja pokazuju da infektivni čimbenici mogu pridonijeti nekim slučajevima shizofrenije. *T.gondii* u životinja mijenja njihovo ponašanje i djelovanje neurotransmitora, dok je u ljudi odgovorna za psihotične simptome slične onima koje imaju osobe oboljele od shizofrenije. U mnogim studijama je dokazano da neke osobe oboljele od shizofrenije imaju u organizmu *T.gondii* antitijela, dok druge studije govore kako je izloženost mačkama u djetinjstvu faktor rizika za nastanak shizofrenije.

Neki lijekovi koji se koriste u liječenju shizofrenije, inhibiraju replikaciju *T.gondii* u kulturi stanica. Utvrđivanjem uloge *T.gondii* u etiopatogenezi shizofrenije može dovesti do novih lijekova za prevenciju i liječenje.

Kod ljudi je toksoplazmoza, nakon primarne infekcije trudnica, važan uzrok pobačaja i mrtvorođene djece. Parazit može proći kroz placentu i inficirati fetus. Simptomi kongenitalne toksoplazmoze su abnormalne promijene u veličini glave (hidrocefalija i mikrocefalija), intrakranijalne kalcifikacije, gluhoća, napadaji, cerebralna paraliza, oštećenje mrežnice i mentalna retardacija. Neke posljedice prirođenih toksoplazmoza nisu vidljive pri rođenju i ne ispoljavaju se sve do drugog ili trećeg desetljeća života. Hidrocefalija, povećana ventrikularna površina i kognitivna oštećenja također su zabilježena kod osoba sa shizofrenijom i drugim oblicima psihoze. Neki slučajevi akutne toksoplazmoze u odraslih, povezane su sa psihičkim simptomima kao što su umišljanja i halucinacije.

Neki od slučajeva su i 22 – godišnjakinja koja ima paranoičan strah i bizarnu zabludu (uvjerena je da nema vene u rukama i nogama), ali i neorganizirano govori. Zatim 32 – godišnjakinja koja ima auditorne i vizualne halucinacije i 34 – godišnjakinja koja ima auditorne halucinacije i poremećaj misli. U sva tri slučaja je prvi put dijagnosticirana shizofrenija, ali kako su se kasnije razvijali neurološki simptomi, to je odvelo do točne dijagnoze Toxoplasma encefalitisa. Psihičke manifestacije *T.gondii* su istaknute i kod imunokompromitiranih osoba s AIDS – om u kojima latentne infekcije postaju ponovno aktivne. Recenzije takvih slučajeva AIDS – a s toksoplazmozom prikazuju da se takav izmjenjen mentalni status pojavljuje u čak 60% pacijenata, a simptomi mogu uključivati zablude, auditorne halucinacije i poremećaj mišljenja.

Dodatne studije su zabilježile da osobe sa serološkim dokazom toksoplazmoze imaju dokazane psihičke promijene, tj. da su protutijela *T.gondii* u serumu povezane s promijenama

u ponašanju i psihomotornim sposobnostima. Seropozitivnost toksoplazme povezana je i s nedostatkom energije i umorom kod školske djece.

Trenutno se provode ispitivanja antimikrobnih lijekova s anti-toksoplazmatskom aktivnošću kao što su trimethoprimsulfamethoxazol i azithromycin kao dopuna tretmana kod osoba sa shizofrenijom. Te studije mogu dovesti do novih metoda za liječenje shizofrenije i drugih psihičkih poremećaja koji mogu biti povezani s *T.gondii* i drugim srodnim organizmima (Fuller Torrey i Yolken†, 2003.).

5. LITERATURA

Jaroslav Flegr i Jan Havliček, 1999. Changes in the personality profile of young women with latent toxoplasmosis, *Folia parasitologica* **46**, 22-28

Jaroslav Fleger, 2007. Effects of Toxoplasma on Human Behavior, Schizophrenia Bulletin vol. 33 no. 3 pp. 757–760

M. Berdoy, J. P. Webster and D. W. Macdonald, 2000. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*, **267**, 1591-1594

Jaroslav Flegr, Jiří Klose, Martina Novotná, Miroslava Berenreitterová and Jan Havlíček, 2009. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study

S.A. Henriquez R. Brett J. Alexander J. Pratt C.W. Roberts, 2009. Neuropsychiatric Disease and*Toxoplasma gondii* Infection

E. Fuller Torrey, Robert H. Yolken†, 2003. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia, *Emerging Infectious Diseases*

David J P Ferguson, 2009. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore

Medicinska enciklopedija, Zagreb, 1970., Toksoplazmoza 244-246

Biserka Primc Habdija, 2006. Carstvo: Protista, Protozoa (praživotinje), interna skripta

http://en.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii

6. SAŽETAK

Toxoplasma gondii je parazitska praživotinja prisutna u organizmu toplokrvnih životinja. Da bi dovršila svoj životni ciklus mora dospjeti u organizam mačke jer se jedino u predstavnicima te porodice može razmnožavati. U svom životnom putu parazit nailazi na razne domaćine, od prijelaznih pa čak i slijepih. Da bi si povećao vjerojatnost prijelaza iz prijelaznog u konačnog domaćina, razvile su se određene evolucijske prilagodbe. Sposobnost kojom *T.gondii* raspolaže je sposobnost manipulacije ponašanjem domaćina. Parazit utječe na ponašanje miševa na taj način da ublaži njihov urođeni strah od mačaka i samim time miš postaje lak plijen, a parazit uspije prijeći u mačku.

Ljudi su slijepi domaćini za *T. gondii*. Parazit ostaje zauvijek „zarobljen“ u organizmu čovjeka jer gotovo da i ne postoji mogućnost da čovjek postane plijen divlje mačke, a samim time smrću čovjeka umire i parazit. Zadnjih godina otkriveno je da *T. gondii* ima utjecaj i na promijene u ponašanju čovjeka.

T. gondii je uzročnik raznih bolesti fetusa, pa može dovesti i do njihove smrti. Dokazano je da je toksoplazmoza povezana i sa shizofrenijom, jer su kod mnogih shizofreničara u serumu pronađena antitijela na *T. gondii,* a i mnogi shizofreničari su u dijelu svog života imali kontakt s domaćim mačkama.

Proučavanjem ovog parazita i njegovog utjecaja na čovjeka, razjašnjeni su mnogi mehanizmi bolesti i načini djelovanja lijekova.

7. SUMMARY

Toxoplasma gondii is a parasitic protozoa present in warm – blood animal organisms. To complete its life cycle, the parasite must come into the cat´s body, because it can multiply only in the members of the cat family. In its lifetime the parasite meets various hosts, like intermediate and even blind hosts. To ensure the possibility of its reproduction while it is in the intermediate host, the parasite had to develop some abilities. The ability which *T. gondii* has, is the ability to manipulate with the host´s behaviour. The parasite influences mice´s behavior, in the way that the parasite decreases their innate fear of cats and in this way, a mouse becomes an easy prey, and the parasite manages to get into the cat.

People are blind hosts for *T. gondii*. Parasite remains forever „ imprisoned“ in the human body because there is almost no possibility that the man. Recently, it has been also proved that it has an impact on changes of human behavior.

T. gondii is a cause of various diseases of fetuses, and even their deaths. It has been proved that toxoplasmosis is associated with schizofrenia, because in the serum of many schizophrenics *T. gondii* antibodies were found, and many schizophrenics at some period of their life had contacts with domestic cats.

The study of this parasite and its impact on humans, explained many mechanisms of diseases and the ways drugs act.