

***Toxoplasma gondii* u psihijatrijskim poremećajima**

/ Toxoplasma gondii in psychiatric disorders

Edita Šandrk, Marina Šagud¹, Suzana Vlatković², Mario Sviben³

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet u Zagrebu, ¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za psihijatriju, Zagreb, ²Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“ , Popovača i ³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za mikrobiologiju, Odsjek za parazitologiju, Zagreb, Hrvatska

University of Zagreb, School of Medicine, ¹Zagreb University Hospital Center, Department of Psychiatry, Zagreb, ²Dr Ivan Barbot Neuropsychiatric Hospital, Popovača and ³Croatian National Institute of Public Health, Microbiology Service, Parasitology Department, Zagreb, Croatia

Izmijenjena verzija diplomskog rada

Toxoplasma gondii je intracelularni parazit svih stanica s jezgrom, ali poseban afinitet ima prema endotelu i živčanom tkivu. U posljednje vrijeme infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* povezuje se s razvojem pojedinih psihijatrijskih poremećaja. Jedan od najčešće proučavanih psihijatrijskih poremećaja na ovom polju jest shizofrenija. Međutim, postoje podatci i o povezanosti toksoplazme s drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su opsesivno-kompulzivni poremećaj, te poremećaji raspoloženja, bipolarni poremećaj i depresivni poremećaj. Dobro je poznato kako bolesnici sa shizofrenijom imaju abnormalnu funkciju neurotransmitora, osobito dopamina, glutamata i GABA-e. Mogući mehanizam pomoću kojeg *Toxoplasma gondii* utječe na razinu dopamina je taj da *Toxoplasma gondii* posjeduje 2 gena koja kodiraju enzim tirozin hidroksilazu, važan enzim u sintezi dopamina. *Toxoplasma gondii* u tahizoitnom obliku sklona je izazvati intenzivan imunološki odgovor i posljedično oslobađanje velikog broja citokina. Upravo bi ruptura ciste ispunjene tahizoitima mogla biti potencijalni etiološki čimbenik razvoja psihijatrijske patologije. Izloženost infekciji toksoplazmom povezana je s kognitivnim deficitom u shizofrenih bolesnika, ali i u ostaloj populaciji. S obzirom na porast broja istraživanja na ovom polju medicine i na temelju rezultata koji su objavljeni, postoji vjerojatnost kako je infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* povezana s patološkim promjenama u mozgu. No, na brojna pitanja još uvijek nisu pronađeni odgovori.

/ Toxoplasma gondii is an obligate intracellular parasite which usually invades endothelial cells and neural tissue. Over the past years there has been an increasing interest in the possibility of an association of Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders. Schizophrenia is the most frequently analyzed in this field. However, Toxoplasma gondii infection can also be linked with other psychiatric disorders, such as obsessive-compulsive disorders and mood disorders, including bipolar disorder and depression. It is well known that individuals with schizophrenia have dysfunctional neurotransmitters, especially dopamine, glutamate and GABA. A possible mechanism by which Toxoplasma influences the function of the dopaminergic system is that the genome of Toxoplasma contains two genes for the enzyme tyrosine hydroxylase, the key enzyme for the synthesis of dopamine. Tachyzoites induce more intense inflammatory cytokine-mediated response. Cyst rupture in the brain could be related to the onset of mental diseases. Toxoplasma gondii exposure has been associated with cognitive impairment in both schizophrenic and non-schizophrenic subjects. Due to the growing interest in this subject in medicine, there the association between the exposure to Toxoplasma and neurodevelopment disorders can be considered likely. However, many of these questions are still unanswered.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Edita Šandrk, studentica 6. godine
Medicinski fakultet Zagreb
Šalata 3
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: edita.sandrk@yahoo.com.hr

KLJUČNE RIJEČI: / KEY WORDS:

Toxoplasma gondii / *Toxoplasma gondii*
psihijatrijski poremećaji / *psychiatric disorders*
shizofrenija / *schizophrenia*
kognitivni deficit / *cognitive impairment*

153

UVOD

U vremenu obilježenom rapidnim porastom noviteta tehnologije i znanstvene metodologije, još uvijek su veliki misterij brojne pojave na polju medicine. Svako novo otkriće mali je doprinos u stvaranju cjelokupne slike o području istraživanja, ali ujedno je i poticaj za sljedeća istraživanja. Proučavanje mehanizma nastanka psihijatrijskih poremećaja, koji su velik problem u svijetu zbog svoje učestalosti i utjecaja na sva područja života oboljelih osoba, česta je tema znanstvenih radova. Već godinama su u tijeku brojna istraživanja na polju neuropatologije, imunologije, a osobito na polju genetike. No, unatoč opsežnim istraživanjima, ne postoji sa sigurnošću dokazano znanje o genskom obrascu čija bi ekspresija mogla rezultirati razvojem psihijatrijskog poremećaja. Takav manjak otkrića preokrenuo je tematiku istraživanja u novom smjeru – u smjeru infektivnih patogena kao uzročnika psihijatrijskih poremećaja.

Popularnost istraživanja o infektivnim patogenima kao mogućim etiološkim čimbenicima u psihijatriji je zadnje vrijeme u porastu. Može li infekcija utjecati na razvoj mozga, jesu li zaražene osobe pod većim rizikom razvoja psihijatrijskih poremećaja poput shizofrenije ili opsesivno-kompulzivnog poremećaja, te kojim mehanizmom infekcija utječe na inteligenciju – samo su neka od pitanja o kojima se široko debatira u pojedinim studijama.

Desetljećima se latentna toksoplazmoza smatrala bezopasnom u imunokompetentnih osoba. Međutim, danas se pretpostavlja kako je latentna infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* najvjerojatnije povezana s patološkim procesima u mozgu i kako u određenim okolnostima može utjecati na ponašanje domaćina. Može li nam znanje o toksoplazmi rasvijetliti do sada nepoznate činjenice o etiologiji psihijatrijskih poremećaja, samo je pitanje vremena.

TOXOPLASMA GONDII

Povijesni pregled

Početak 20. stoljeća, Charles Nicolle i Louis Manceaux proučavali su faunu u sjevernom području Afrike. Vrhunac njihovog istraživanja bilo je otkriće protozoa u tkivima pustinskog glodavca *Ctenodactylus gundi*. Alfonso Splendore je iste godine (1908.) otkrio identičnog protozoa u tkivima kunića u Brazilu (1). Naziv „*Toxoplasma gondii*“ su predložili Nicolle i Manceaux prema mikroskopskom fenotipu parazita te prema zaraženom glodavcu u kojem su ga prvi put otkrili. Pod mikroskopom, *Toxoplasma gondii* podsjeća na srp (grč. toxon) s centralno položenom jezgrom (2). Naziv „*gondii*“ rezultat je pogrešnog prijevoda naziva afričkog glodavca *Ctenodactylus gundi* (3). Klinička važnost toksoplazmoze za ljude objavljena je 1920. kad je uočena povezanost razvoja korioretinitisa, encefalitisa i hidrocefa-

lusa u zaražene novorođenčadi (4). Proširivši dotadašnje znanje o parazitu, *Toxoplasma gondii* je okarakterizirana kao humani patogen, a ujedno je nastala i nova hipoteza o načinu prijenosa patogena - teorija o mogućnosti kongenitalne transmisije. Međutim, naknadna istraživanja otkrila su kako je infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* moguća ingestijom kontaminiranog mesa. Nova teorija o etiopatogenezi nastala je na temelju istraživanja oboljelih miševa koji su se hranili inficiranim leševima (5). S obzirom da su nove spoznaje o parazitu rapidno rasle, velika se pozornost usmjeravala prema otkriću adekvatne dijagnostičke metode. Zlatni dijagnostički standard za dijagnostiku toksoplazmoze, koji datira još iz 1948. godine, postao je Sabin & Feldman „dye test“. Karakteristika testa je mogućnost detekcije specifičnih protutijela kod zaraženih osoba (3). „Dye“ test je promijenio epidemiološku teoriju o toksoplazmozi kao rijetkoj bolesti, te je općeprihvaćena spoznaja kako je toksoplazma najraširenija zoonoza na svijetu (6).

Etiopatogeneza i epidemiologija

Uzročnik toksoplazmoze je sporozoon iz koljena *Sporozoa*, razreda *Coccidea*, red *Eimeriida*, vrsta *Toxoplasma gondii* (6). *Toxoplasma gondii* je intracelularni parazit svih stanica s jezgrom, ali poseban afinitet ima prema endotelu i živčanom tkivu.

U životnom ciklusu parazita postoje tri tipična stadija: stadij tahizoita u kojem se uzročnici brzo umnožavaju i razaraju stanice; stadij bradizoita u kojem se uzročnici sporo umnožavaju unutar cista smještenih u različitim tkivima prijelaznih nositelja; stadij sporozoita u oocistama koje mačke izlučuju fecesom. Kada mačka proguta oocistu sa sporozoitima ili ciste s bradizoitima, oslobođeni oblici parazita invadiraju epitel tankog crijeva mačke u kojem slijedi spolna faza životnog ciklusa: shizogonija, gamogonija i sporogonija. Iz razorenih epitel-

nih stanica oslobađaju se otporne oociste koje mačjim fecesom dospijevaju u vanjsku sredinu. Nakon nekoliko dana, sazrijevaju u infektivne, sporulirane ciste. Oociste su otporne na dezinficijense, smrzavanje i sušenje, a podložne su uništenju zagrijavanjem na temperaturama od 70 °C tijekom 10 minuta (1). Ljudi se mogu inficirati ingestijom nedovoljno opranog i sirovog povrća i voća kao i korištenjem kontaminirane vode za piće (7). Prema novijim saznanjima, smatra se kako oociste mogu preživjeti u morskoj vodi do pola godine, te je otkriveno kako je probavni sustav inćuna i sardina, koje žive u takvoj okolini, pun infektivnih oocista (8). Humane infekcije, koje su nastale ingestijom oocista, imaju težu kliničku sliku od infekcija nastalih zbog ingestije kontaminiranog mesa cistama s bradizoitima (7). Nakon ingestije oociste oslobođene toksoplazme invadiraju crijevni epitel, prodiru u submukozu, te se krvlju prošire po čitavom organizmu i razmnožavaju intracelularno – endodiogenijom (1).

U ranoj infekciji, prije sazrijevanja imunološkog odgovora, toksoplazme se brzo razmnožavaju i nazivaju se tahizoiti. Tahizoiti uzrokuju parazitemiju, diseminaciju i oštećenja tkiva. Mogu prodrijeti i kroz posteljicu te inficirati plod *in utero* zbog čega je opasna primoinfekcija trudnice. Mogućnost transmisije je najveća pri kraju trudnoće, čak i do 80 % (9). Razvojem imunološkog odgovora umnožavanje se usporava i smanjuje se broj endozoita u stanicama – kronična infekcija. Intracelularno se formiraju ciste sa sporoumnožavajućim bradizoitima. Ciste se mogu naći u skeletnim mišićima, miokardu, mozgu i oku (1). Bradizoiti mogu ostati vijabilni godinama u cistama, te su mogući izvor rekrudescencije i diseminacije toksoplazme kod imunokompromitiranih. Čovjek se može zaraziti ingestijom nedovoljno termički obrađenog mesa u kojima se nalaze ciste s bradizoitima. Smatra se da je oko 25 % svinjskog i janječeg mesa kontaminirano (6). Nakon ingestije ciste, proteolitički enzimi u že-

lucu razgrađuju cistu i oslobađaju bradizoite koji su otporni na proteolizu, stoga dospijevaju do tankog crijeva gdje započinju infekciju (4).

Postoji mogućnost parenteralne infekcije laboratorijskih radnika, koji si slučajnim ubodom inokuliraju organizam *Toxoplasma gondii*. Opisan je prijenos i preko transplantiranih organa (6).

Toxoplasma gondii pronađena je u svim dijelovima svijeta. Danas se procjenjuje da je oko 1/3 čovječanstva zaražena toksoplazmom. Smatra se kako na razlike u prevalenciji toksoplazmoze utječu rasprostranjenost mački iz porodice *Felidae*, klima, kultura i etnička obilježja određene zemlje. Zemlje s najvećom prevalencijom toksoplazmoze su zemlje Južne Amerike, Istočne i središnje Europe, Srednjeg Istoka, Jugoistočne Azije i Afrike (4).

Klinička slika

Stečena toksoplazmoza kod imunokompetentnih osoba

Infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* najčešće je asimptomatska. Međutim, kod 10-20 % ljudi se infekcija može očitovati kao limfoglandularni oblik bolesti. Uz subjektivne simptome, kao što su opća slabost, noćno znojenje, mialgije, grlobolja i glavobolja, često se nalaze povećani limfni čvorovi i subfebrilitet. Limfni čvorovi su povećani najčešće u vratnoj regiji, a ako su povećani abdominalno, retroperitonealno ili u mezenteriju, mogu biti popraćeni jakim abdominalnom boli. Rijetka je pojava osipa, hepatosplenomegalije, te oštećenja drugih organa. Limfoglandularni oblik može potrajati nekoliko mjeseci, benignog je tijeka i najčešće spontano prolazi (6).

Kongenitalna toksoplazmoza

Kongenitalna toksoplazmoza nastaje transplacentnom infekcijom ploda za vrijeme akutne infekcije trudnice ili rjeđe aktivacijom latentnog parazita kod trudnice s teškom imunode-

ficijenijom. Karakterističnu trijadu kongenitalne toksoplazmoze čine korioretinitis, hidrocefalus i intrakranijske kalcifikacije (9). Većina djece kod rođenja ne pokazuje znakove bolesti, a kasnije se može razviti blaga ili teška klinička slika. Kod prematurusa se u prva tri mjeseca života mogu uočiti oštećenja središnjeg živčanog sustava i oka. Donešena djeca obično imaju lakšu kliničku sliku koju karakterizira hepatosplenomegalija s limfadenopatijom do drugog mjeseca života, ali postoji mogućnost i kasnije pojave oštećenja središnjeg živčanog sustava i oka. Slične simptome i klinički nalaz uzrokuju i ostale kongenitalne infekcije, osobito rubeola, citomegalovirus (CMV), herpes simpleks, sifilis, listerioza i druge infekcije (6).

Stečena toksoplazmoza u imunokompromitiranih

1980-ih je opisana toksoplazmoza kao oportunistička infekcija kod bolesnika s AIDS-om, uzrokujući fatalni encefalitis kao rezultat reaktivacije latentne infekcije (10). Također se kod tih bolesnika može naći i korioretinitis, pneumonija ili orhitis. Patoanatomske promjene mogu biti opsežne na zahvaćenim organima. U mozgu nastaju nekroze i upalni infiltrati koji se klinički mogu očitovati hemiparezom, grčevima, mentalnom konfuzijom, letargijom ili smetnjama vida (6).

Nalaz likvora je okarakteriziran blagom pleocitozom, sniženom glukozom i povišenom razinom proteina. Na nalazu kompjutorizirane tomografije (CT) vidljive su multiple lezije na mozgu, moždanom deblu i malom mozgu. Obično je izražen edem mozga. Dodatnu pomoć u dijagnostici pruža i magnetna rezonanca (MR) mozga. No, sličnu radiološku sliku mogu dati tuberkuloza, gljivične promjene i maligni limfom. Danas se predlaže, kod sumnje na opisani encefalitis, provođenje liječenja zbog brzog i povoljnog reagiranja na terapiju (6).

Toksoplazmoza se javlja kao oportunistička infekcija i kod onkoloških pacijenata, kao i kod

pacijenata kod kojih je provedena transplantacija (4).

Očna toksoplazmoza

Diljem svijeta *Toxoplasma gondii* je važan uzročnik korioretinitisa. Najčešće je posljedica kongenitalne infekcije, a klinički se može očitovati čak i u drugoj ili trećoj dekadi života. Na fundusu se mogu naći fokalni nekrotizirajući retinitis i žučkasto-bijele uzdignute lezije. Liječenjem ove promjene blijede, atrofiraju i posljedično nastaje crni pigment. Najčešće je korioretinitis jednostran kod stečene toksoplazmoze, a obostran kod kongenitalne toksoplazmoze. Karakteristični nalazi pod oftalmoskopom su prisutnost korioretinalne degeneracije s izbočenim lezijama, bilateralno zahvaćanje makule, te atrofija optičkog živca uz bistru staklovinu i očnu vodicu. Simptomi vezani uz korioretinitis su bol u oku, fotofobija, skotomi ili zamućenje vida. Nakon što infekcija zahvati makulu, kao posljedica može se javiti i gubitak vida. Nažalost, intenzivna terapija omogućuje smanjenje upale i poboljšanje vida, ali često ne potpuno i trajno bolest može recidivirati (6).

Dijagnostičke metode

Dijagnostika toksoplazmoze može biti zahtjevna. Izbor dijagnostičkih metoda koje će se koristiti ovisi o kliničkoj slici bolesti, imunološkom stanju bolesnika, te financijsko-tehničkim mogućnostima laboratorija (6). U dijagnostici toksoplazmoze mogu se koristiti direktne metode detekcije parazita u koje spadaju mikroskopija, detekcija antigena, kultivacija i metode molekularne detekcije, odnosno, indirektne metode detekcije humoralnog imunološkog odgovora pacijenta u obliku detekcije specifičnih protutijela – serologija.

U današnje vrijeme u najviše korištene, najpraktičnije i najekonomičnije metode spadaju metode serološke dijagnostike specifičnih

protutijela iz krvi pacijenata, te molekularna detekcija nukleinske kiseline parazita najčešće metodom lančane reakcije polimerazom (PCR-om) iz različitih bioloških uzoraka.

Serološki testovi

Serološka dijagnostika radi se iz seruma ili plazme pacijentove krvi. Ponekad je za postavljanje dijagnoze potrebno testirati parne uzorke krvi uzete u razmaku od 2 do 3 tjedna.

Testovi koji se koriste u serološkoj dijagnostici su (11):

- Sabin-Feldman „dye test“ ili test „lize“ i danas zlatni standard u serološkoj dijagnostici. Zasniva se na zapažanju kako se žive toksoplazme lako oboje metilenskim plavilom, ali to svojstvo gube u prisutnosti specifičnih protutijela koja razaraju njihovu citoplazmu. „Dye test“ može detektirati protutijela već u prvom tjednu nakon infekcije. Tijekom akutne faze bolesti, vrijednost titra protutijela raste i do 1:6250, pa i više. U latentnoj infekciji titar protutijela se održava na niskoj razini (6)
- Reakcija vezanja komplementa (RVK) koristi kao antigen tahizoite parazita *Toxoplasma gondii* iz peritonealnog eksudata inficiranih miševa. Prije često korištena metoda u dijagnostici toksoplazmoze danas se rijetko koristi jer su se na tržištu pojavili osjetljiviji i tehnički manje zahtjevniji serološki testovi
- U testu indirektne imunofluorescencije (ITF) prisutna protutijela iz seruma pacijenata vežu se na antigene parazita (tahizoite) fiksirane na predmetnom stakalcu. Ako je došlo do navedene reakcije, odnosno u serumu pacijenata bilo je prisutnih protutijela na toksoplazmozozu, na taj kompleks veže se konjugat – sekundarno protutijelo obilježeno fluorkromom. Preparat se gleda pod fluorescentnim mikroskopom, čija ultraljubičasta (UV) svjetlost pobuđuje fluorkrom koji emitira svjetlost što dovodi

do toga da tahizoiti svijetle. Najveća vrijednost ITF-a je mogućnost diferenciranja pojedinih klasa protutijela (6)

- Testovi bazirani na imunoenzimskim reakcijama samim (ELISA ili EIA) ili u kombinaciji s fluorescencijom (ELFA) za dokazivanje specifičnih protutijela danas su najčešće izvođeni testovi za dokazivanje protutijela na toksoplazmu. Mogu biti manualni, polu ili potpuno automatizirani. Prisutnost protutijela detektira se enzimskom, moguće dodatno i fluorescentnom reakcijom što povećava osjetljivost testa.

I kod ovog testa upotrebom različitih konjugata mogu se detektirati protutijela klase IgM, IgG i IgA.

U serološkoj dinamici protutijela, u akutnoj fazi bolesti, prva protutijela koja se mogu detektirati su ona IgM i IgA klase. U većini slučajeva titar IgM i IgA protutijela nestaje nakon nekoliko mjeseci. Međutim, u pojedinim slučajevima, titar IgM protutijela se zadržava i duže od navedenog (12). IgG protutijela se javljaju nakon 7 do 14 dana od primoinfekcije, te najvišu razinu postižu nakon 1-2 mjeseca i perzistiraju do kraja života (11).

Upotrebom dodatnih seroloških testova aviditeta IgG protutijela može se pomoći u razlikovanju akutne od kronične infekcije, jer su u akutnoj infekciji IgG protutijela niskog, a u kroničnoj infekciji visokog aviditeta.

Lančana reakcija polimerazom (PCR)

PCR omogućuje detekciju deoksiribonukleinske kiseline (DNA) parazita *Toxoplasma gondii* u tkivima i u tjelesnim tekućinama. Danas se uspješno koristi pri dijagnostici kongenitalne toksoplazmoze, okularne, cerebralne i diseminirane toksoplazmoze. PCR iz amnijske tekućine je zamijenio ostale invazivnije metode za dijagnostiku intrauterine infekcije koje su zahtijevale uzimanje fetalne krvi. Ova metoda pomogla je i kod direktne detekcije parazita u

stanjima gdje serološka dijagnostika ne može biti uvijek pouzdana, npr. kod teških imunodeficijenција (11).

Patohistološka dijagnoza

U akutnoj fazi infekcije moguć je nalaz tahizoita u tkivima. Kako bi se tahizoiti lakše prikazali u preparatu, koriste se specifična bojenja bojama i enzimima. Pomoću opisane tehnike moguće je prikazati prisustvo parazita u neuralnom tkivu (13).

Liječenje

Terapija toksoplazmoze ovisi o kliničkoj slici i tijeku bolesti. Blagi oblik limfoglandularne bolesti najčešće nije potrebno liječiti. Liječenje se u takvih osoba provodi jedino u slučaju visceralnog ili teškog oblika bolesti, ili u slučaju laboratorijske inokulacije uzročnika ili kod posttransfuzijskih infekcija. U terapiji se pri tom najčešće koristi kombinacija pirimetamina i sulfadiazina. Liječenje treba trajati 2-4 mjeseca, a kod imunodeficientnih bolesnika i duže. Terapija kronične, latentne infekcije u imunokompetentnih ljudi se ne preporučuje. Pri liječenju korioretinitisa uspješnim se pokazao i klindamicin. Kada lezije zahvaćaju makulu ili očni živac, u terapiji se dodatno uvode i kortikosteroidi. Pri primoinfekciji trudnice, preporučuje se korištenje spiramicina u dozi od 3 g/dan do kraja trudnoće. Dijete rođeno s kongenitalnom infekcijom bez kliničkih simptoma potrebno je liječiti pirimetaminom 1 mg/kg svaka dva dana, sulfadiazinom 100 mg/kg/dan u dvije doze, a uz to davati folnu kiselinu 5 mg svaki drugi dan tijekom 21 dana. Ako se dijagnosticira samo infekcija bez znakova bolesti, preporučuje se terapija do 6. mjeseca života, a ako su prisutni znakovi bolesti potrebno je liječenje u trajanju od godinu dana. Pirimetamin je antagonist folne kiseline i zbog toga se folna kiselina uključuje u terapiju kako bi se preveniralo oštećenje hematopoeze (6).

Neurobiologija psihijatrijskih poremećaja

U posljednje vrijeme infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* povezuje se s razvojem pojedinih psihijatrijskih poremećaja. Jedan od najčešće proučavanih psihijatrijskih poremećaja na ovom polju jest shizofrenija. Međutim, postoje pojedini podatci o povezanosti toksoplazmoze s drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su opsesivno-kompulzivni poremećaj (14), te poremećaji raspoloženja, bipolarni poremećaj (15) i depresivna epizoda.

Shizofrenija

Shizofrenija je heterogeni poremećaj koji počinje u mlađoj životnoj dobi. U shizofreniji su poremećeni normalni mentalni procesi – prije svega mišljenje, ali i osjećaji, opažanja, govor, emocije i osobni odnosi. Kliničke simptome možemo podijeliti u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi su posljedica suviška normalne djelatnosti ili iskrivljenih normalnih djelatnosti, te obuhvaćaju halucinacije (najčešće slušne), sumanute misli, smeteni govor i bizarno, smeteno ponašanje. Negativni simptomi rezultat su sniženja ili gubitka normalnih djelatnosti i uključuju alogiju, osjećajnu zaravnjenost, anhedoniju i avoliciju (16). Kognitivni simptomi dovode do privremene ili trajne ometenosti mentalnih procesa. Riječ je o specifičnom kognitivnom deficitu od nižih razina procesiranja informacija kao što su pažnja i percepcija, te do najviših razina i najsloženijih intelektualnih funkcija. Najčešće je riječ o oslabljenoj koncentraciji, oštećenju koncentracije, učenja, apstraktnog mišljenja, opće inteligencije i nemogućnost zadržavanja pažnje. Oboljeli mogu pokazivati depresivne simptome ili tjeskobu, te različite tjelesne simptome i znakove kao što su različiti očni pokreti (abnormalan broj treptaja, blefarospazam, nistagmus, lateralni očni pokreti itd.), polidipsija, probavne tegobe,

interkurentne infekcije i metabolički sindrom (17).

Etiologija shizofrenije vrlo je složena i najčešće je prisutno više rizičnih čimbenika koji se međusobno isprepliću u različitim fazama razvoja. Naziva se još i „bolest tri udara“, u smislu pre i perinatalnih komplikacija, poremećaja razvoja, te neurodegenerativnih procesa tijekom kasnijih faza bolesti (18).

Genetika

Djeca roditelja oboljelih od shizofrenije su pod većim rizikom razvoja psihijatrijskog poremećaja s obzirom na ostatak populacije. Ako je jedan roditelj obolio od shizofrenije, dijete je pod rizikom od 7 % da oboli od shizofrenije, odnosno pod rizikom od 55 % da oboli od bilo kojeg psihijatrijskog poremećaja (19). Odustalo se međutim od ideje da je ta nasljednost definirana jednim ili čak malim brojem gena. Neki od najčešće isticanih gena su DISC1 (engl. *disrupted in schizophrenia 1*), BDNF (engl. *brain-derived neurotrophic factor*), disbindin i neuregulin koji utječu na formiranje sinapse i njenu plastičnost, te DAOA (engl. *D-amino acid oxidase activator*) ili RSG4 (engl. *regulator of G-protein signaling*) koji posredno utječu na glutamatnu neurotransmisiju, ali i drugi poput COMT (engl. *catechol-O-methyl transferase*) i MAO-A (engl. *monoamine oxidase A*) koji sudjeluju u regulaciji dopaminske neurotransmisije, te dopaminski DRD2 i DRD3 receptori. Polimorfizmi u ovim genima, međutim, samo malo povećavaju vjerojatnost obolijevanja, te sami nisu dovoljni da dođe do nastanka ovog poremećaja (20).

Dopaminska disfunkcija

Dopaminska hipoteza shizofrenije dominira unatrag 60-ak godina. Najnovija istraživanja povezuju pozitivne simptome s povećanom sintezom i otpuštanjem dopamina u asocijativnom strijatumu, a negativne simptome (uglavnom sekundarne) s hipodopaminergijom

u ventralnom strijatumu. Hipofunkcija dopaminskog sustava u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu povezuje se s kognitivnom disfunkcijom. Pri tome, povećana sinteza dopamina u asocijativnom strijatumu prethodi psihotičnoj epizodi, a prisutna je i tijekom daljnjeg tijeka bolesti. S obzirom da su razlike u raspoloživosti D2 i D3 receptora između zdravih i oboljelih male, smatra se kako je glavni uzrok dopaminske disfunkcije presinaptički: povećana sinteza i otpuštanje dopamina u asocijativnom strijatumu (18). Dopamin se otpušta u široki prostor i djeluje na specijalizirane postsinaptičke neurone.

Jedna od karakteristika dopaminskih receptora kod oboljelih od shizofrenije je povećana okupiranost i aktivacija postsinaptičkih D2 receptora kao i njihova povećana osjetljivost. Smatra se kako D2 receptori prema osjetljivosti mogu zauzeti dva različita stanja: stanje visoke osjetljivosti ili D2 „high“ i stanje niske osjetljivosti ili D2 „low“. Inače, D2 receptori u mozgu stalno prelaze iz jednog stanja u drugo (18). Blokada D2 receptora je stoga ključna u terapiji shizofrenije. Međutim, blokada D2 receptora u ventralnom strijatumu može pogoršati negativne simptome (21).

Estrogeni smanjuju osjetljivost dopaminskih receptora, imaju blagi antipsihotički učinak, povećavaju gustoću dopaminskog transportera, imaju zaštitni učinak u dopaminskim neuronima, povećavaju aktivnost serotoninskog sustava i sustava BDNFa (22).

Glutamatna disfunkcija

Bitnu ulogu na otpuštanje dopamina u strijatumu imaju glutamatni neuroni koji dolaze u strijatum iz korteksa, te djeluju na dopaminske neurone direktno i indirektno, putem GABA interneurona. Na GABA interneuronima se nalaze glutamatni NMDA receptori čija aktivacija stimulira GABA interneurone. Pojačana aktivnost GABA-e inhibira izlučivanje dopamina u strijatum u fiziološkim uvjetima.

No, istraživanja pokazuju hipofunkciju NMDA receptora kod shizofrenije koja rezultira nedovoljnom inhibicijom oslobađanja dopamina u strijatumu (18).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) se očituje prisutnošću prisilnih misli i radnji koje osoba doživljava kao nametnute (16). Obično se javlja oko 20-te godine života, najčešće nakon stresnog događaja (17). Poremećaj može započeti naglo ili postupno. U 90 % oboljelih prisutna je kombinacija prisilnih misli (opsesije) i prisilnih radnji (kompulzije), a u ostalih 10 % prisutne su opsesije bez kompulzija. Prisilne misli i radnje ometaju normalno funkcioniranje, te posljedično izazivaju nelagodu, distres i patnju (16). Prisilni se fenomeni nameću mimo bolesnikove volje i karakteristično je kako oboljeli shvaćaju njihovu besmislenost, ali im se ne mogu oduprijeti (17). U istraživanjima je uočen porast u pozitivnom afektu kod oboljelih prilikom iščekivanja kompulzija. Postoji mogućnost kako uočeni porast pozitivnog afekta prilikom iščekivanja kompulzija upućuje na nagrađujući učinak kompulzija (23). Nakon što učini prisilnu radnju bolesnik ne osjeća zadovoljstvo, ali je smireniji i anksioznost je manja. Ako se izbjegava ili odgađa prisilni fenomen, raste anksioznost, napetost i uznemirenost. Postoje različite teorije o mehanizmu nastanka OKP-a među kojima su najbrojnija biološka tumačenja (17).

Poremećaj bazalnih ganglija i amigdalofugalnih putova, metaboličke promjene i neurotransmitori

Po nekim hipotezama, OKP je primarno poremećaj bazalnih ganglija i amigdalofugalnih neuronskih putova. Istraživanja su pokazala kako su dvije strukture koje komuniciraju s bazalnim ganglijima izrazito aktivne kod oboljelih osoba. Te dvije strukture su orbitofrontalni korteks i prednji cingularni režanj (16).

Jedna od teorija o razvoju OKP-a govori o tome kako je OKP posljedica povećane stimulacije orbitofrontalnog korteksa i prednjeg cingularnog režnja. Njihova povećana stimulacija šalje „poruku“ bazalnim ganglijima o postojanju problema. Ovakvo stanje pacijenti opisuju kao strahovit i neukrotiv osjećaj kako „nešto nije u redu“ (24).

U bolesnika s OKP-om utvrđene su metaboličke promjene u području orbitofrontalnog korteksa i bazalnih ganglija i smanjena serotonergička i povećana glutamatergička aktivnost (17).

Genetika i nasljeđe

Nasljedni se čimbenik očituje u većoj učestalosti pojavljivanja poremećaja u jednojajčanih nego u dvojajčanih blizanaca i u češćoj pojavi OKP-a u rođaka bolesnika s ovim poremećajem (17).

Poremećaji raspoloženja

Pod poremećaje raspoloženja ubrajaju se psihijatrijski poremećaji u kojima se osnovne psihopatološke promjene zbivaju u raspoloženju, a prate ga i promjene u nekim drugim psihičkim i tjelesnim funkcijama. Kad teška klinička slika depresija ometa bolesnike u svakodnevnom funkcioniranju, riječ je o tzv. velikoj depresivnoj epizodi. U bolesnika kod kojih se pojavljuju epizode manije ili manije i depresije naizmjenično, dijagnosticira se bipolarni poremećaj (16).

Depresivni poremećaj se pojavljuje u dva oblika: kao depresivna epizoda i kao povratni depresivni poremećaj. Depresivna epizoda se javlja jednom, a povratni depresivni poremećaj je ponavljanje depresivnih epizoda. Depresivni poremećaj je najčešći od svih psihijatrijskih poremećaja. Broj novooboljelih od 1915. godine stalno raste, stoga se pretpostavlja kako će depresija do 2020. godine biti druga po učestalosti s obzirom na ostale bolesti. Najčešće

se javlja između adolescencije i 45-te godine života (17). Od simptoma je često prisutna psihomotorna usporenost, a u manjeg broja oboljelih agitiranost (starije osobe). Depresivni pacijenti doživljavaju sebe i okolinu izrazito negativno, većina oslabljeno komunicira s okolinom, može se javiti zaboravljivost, a u konačnici postoji i velik rizik od suicida (16). Tjelesni simptomi koji prate depresiju su glavobolja, vrtoglavica, probavne smetnje, bolni sindromi i umor (17). Međutim, manična epizoda je okarakterizirana kao stanje pretjerane euforije. Pacijenti imaju nizak prag tolerancije na frustraciju, stoga se kod njih često pojavljuje osjećaj ljutnje i neprijateljstva, a dio maničnih bolesnika može se ponašati prijeteći i napadački. Mišljenje maničnog bolesnika je ubrzano i odlikuje se prisutnošću ideja veličine i pretjeranog samopouzdanja (16). Kako bi se postavila dijagnoza manije, povišeno ili razdražljivo raspoloženje treba biti prisutno najmanje tjedan dana. Također bolesnik treba imati najmanje tri simptoma od nabrojanih simptoma: preuveličano samopouzdanje, smanjenu potrebu za spavanjem, potrebu da stalno govori, ubrzano mišljenje, rastresenost, pojačanu aktivnost i pretjerano sudjelovanje u ugodnim aktivnostima (17).

Bipolarni poremećaj najčešće počinje depresijom, te se kasnije izmjenjuju epizode manije i depresije, a isključivo manije samo u 10-20 % slučajeva (16). Te izmjene pokazuju individualne varijacije za svakog bolesnika. Ako dominiraju depresivne faze uz pojavu jedne faze manije ili obratno, tada je riječ o depresivnom ili maničnom podtipu bipolarnog poremećaja. No, ako je broj depresivnih i maničnih epizoda podjednak, radi se o mješovitom podtipu bipolarnog poremećaja (17). Bipolarni poremećaj često je veliki „teret“ oboljelima i njihovim bližnjima zbog svojeg rekurentnog tijeka. U jednom istraživanju je objavljeno kako se epizode manije, depresivne epizode ili miješane epizode ponavljaju u 25,7 % slučajeva tijekom

6 mjeseci, u 41 % slučajeva u godinu dana i 59,7 % slučajeva tijekom 4 godine (25). Etiologiju poremećaja raspoloženja karakterizira kompleksnost tema o mogućim mehanizmima razvoja opisanih poremećaja.

Genetika

Provedena genetička istraživanja u obiteljima bolesnika od velike depresije pokazala su 2-3 puta veći rizik obolijevanja od tog poremećaja nego što je to slučaj u općoj populaciji (16). Istraživanja pokazuju kako se poremećaji raspoloženja češće javljaju u nekim obiteljima. Oko 50 % bolesnika s bipolarnim poremećajem ima barem jednog roditelja s afektivnim poremećajem, najčešće s unipolarnom depresijom. Smatra se da ako oba roditelja boluju od bipolarnog poremećaja, izgledi da će dijete oboljeti od nekog poremećaja raspoloženja iznose 50-75 %, ako boluje samo jedan izgledi su 27 %.

Geni koji se povezuju s poremećajima raspoloženja su neurotrofični čimbenik moždanog podrijetla (BDNF) i gen koji kodira serotoninški transporter (SERT). S obzirom kako BDNF sudjeluje u regulaciji živčane plastičnosti, elastičnosti i neurogeneze, njegova niska razina prouzrokovana stresom i boli pridonosi atrofiji hipokampusa, a vjerojatno i kore medijalnog orbitalnog frontalnog režnja i prednjeg cingularnog režnja (26).

Monoaminska teorija

Monoaminska teorija objašnjava depresiju kao smanjenu aktivnost neurotransmitora noradrenalina, serotoninina i dopamina. Temelji se na spoznaji kako antidepresivni lijekovi povećavaju razinu neurotransmitora neposredno nakon uzimanja, međutim do poboljšanja kliničkih simptoma dolazi nakon nekoliko tjedana. Centralne i periferne razine navedenih neurotransmitora i njihovih metabolita su snižene u odnosu na zdrave osobe, iako neke studije nisu utvrdile razliku (16). Smatra se da serotonin modulira aktivnost drugih neu-

rotransmitorskih sustava, pa njegovo smanjeno lučenje može biti odgovorno i za maniju i za depresiju. Suprotno od depresije, u maniji je utvrđena visoka koncentracija noradrenalina (17).

Osim noradrenalina, serotoninina i dopamina, smatra se kako važnu ulogu u nastajanju depresije imaju i acetilkolin te GABA (16).

Hormonski disbalans

Danas se zna kako hormonski disbalans može utjecati na razvoj depresije. Poremećaj hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi za posljedicu ima porast razine kortizola, izostanak supresije oslobađanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u deksametazonskom testu supresije, te kronični porast razine hormona koji oslobađa kortikotropin. Opisani hormoni mogu utjecati na hipokampalnu neurogenezu. Spominje se i utjecaj hormona štitnjače kao i spolnih hormona na razvoj depresije (26).

Od endokrinoloških nalaza s manijom su povezane snižena razina kortizola i porast razine hormona štitnjače (17).

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE KOJE UKAZUJU U KORIST I PROTIV POVEZANOSTI TOKSOPLAZMOZE I SHIZOFRENIJE

Psihijatrijski poremećaji i izloženost mačkama

Mačke iz porodice *Felidae* su konačni domaćin toksoplazme. S obzirom da se čovjek može zaraziti toksoplazmom bez direktnog kontakta s mačkama, primjerice putem nedovoljno termički obrađene hrane koja sadrži ciste ili korištenjem kontaminirane vode za piće, postoji problem u proučavanju prevalencije anti-toksoplazmatskih protutijela i prethodne izloženosti mačkama. Izloženost mačkama u djetinjstvu je u većoj korelaciji s prisutnošću

anti-toksoplazmatskih protutijela, nego izloženost mačkama u odrasloj dobi (27). Mogući mehanizam povećane zaraze u djetinjstvu krije se u činjenici kako su djeca izložena infekciji igrajući se sa kontaminiranom zemljom i pijeskom. Tome u prilog govori jedno istraživanje o javnim pješčanicima za djecu u kojem je objavljeno kako svaki pješčanik učestalo koriste 4 do 24 mačke za defekaciju (28).

Prilikom istraživanja izloženosti mačkama u djetinjstvu kod oboljelih od shizofrenije, 58 % roditelja od pacijenata sa shizofrenijom izjavilo je kako je imalo mačku kao kućnog ljubimca tijekom trudnoće i prvih 10 godina života oboljelih od shizofrenije. Za razliku od opisanog, 38 % zdrave kontrole posjedovalo je mačku kao kućnog ljubimca u određenom razdoblju života. No, najveće razlike u razdoblju posjedovanja mačke kao kućnog ljubimca nisu uočene tijekom trudnoće, već u razdoblju kada su oboljeli i zdrava kontrola imali 6 do 10 godina (29).

Trend udomljavanja mački kao kućnih ljubimaca započinje sredinom 18. stoljeća pa se pretpostavlja kako je to jedan od razloga zašto je shizofrenija u prethodnim stoljećima bila rijetka bolest (27).

Obiteljski i genetski faktori

U brojnim je studijama objavljeno kako postoji povećani rizik za razvoj shizofrenije u osoba koje imaju oboljele srodnike od shizofrenije u obitelji, osobito srodnike u prvom koljenu. Smatra se kako je obiteljsko naslijeđe povezano s postojanjem gena koji uzrokuje shizofreniju. Međutim, brojne studije nisu mogle utvrditi koji točno gen nosi sa sigurnošću povećani rizik za razvoj shizofrenije u pojedinaca (30).

Jedna od karakteristika infekcije parazitom *Toxoplasma gondii* jest kako najčešće obuhvaća više članova obitelji. Naravno uzrok tome jest zajednička izloženost pojedinim izvorima infekcije. No, pojedine studije opisale su na

animalnim modelima uspješan prijenos infekcije na potomke i tijekom pet generacija. Pretpostavlja se kako toksoplazma preko pseudogenetskog obrasca nasljeđivanja omogućuje takvu svoju transmisiju (31).

Razdoblje javljanja bolesti, odnosno infekcije

Istraživanja su pokazala kako je najveća učestalost pojave shizofrenije u razdoblju između 20-te i 30-te godine. Postoje razlike u pojavi shizofrenije s obzirom na spol. Primijećeno je kako se shizofrenija javlja u prosjeku nekoliko godina ranije u muškaraca nego u žena (32).

Vrhunac serokonverzije, prilikom infekcije toksoplazmom, uočen je u razdoblju između 15-te i 35-te godine života, te slično kao i kod shizofrenije javlja se ranije u muškaraca nego u žena (27).

Sezonske razlike

Jedna od sličnosti u javljanju shizofrenije i toksoplazmoze jest da se obje češće javljaju kod osoba koje su rođene u zimsko doba ili u proljeće (33).

Socioekonomski status

Veću prevalenciju shizofrenije i infekcije toksoplazmom imaju zemlje nižeg socioekonomskog statusa (27).

Geografska povezanost prevalencije shizofrenije i parazita *Toxoplasma gondii*

Na izoliranim otocima na kojima nema mačaka, ne postoje ni infekcije parazitom *Toxoplasma gondii*. Dakle, u područjima gdje postoji malen broj mačaka ekvivalentno postoji i niska prevalencija infekcija toksoplazmom. Jedno od takvih područja je jedna od država Oceanije, Papua Nova Gvineja. Postotak sero-

pozitivnih ljudi u toj državi iznosi oko 2 %, te se pretpostavlja kako je to jedan od mogućih uzroka niske prevalencije shizofrenije u tamošnjih stanovnika (27).

Međutim, postoji razlika u korelaciji između zemalja s visokom prevalencijom toksoplazme i oboljelih od shizofrenije s obzirom na zemlje niske prevalencije. Riječ je o zemljama kao što su Francuska, Brazil i Etiopija. U navedenim zemljama nije uočena viša prevalencija shizofrenije od ostalih država svijeta (27). Isto nam ukazuje na veliku složenost etiologije shizofrenije, odnosno, kako je infekcija s toksoplazmom vjerojatno samo jedan od brojnih, još uvijek nedovoljno poznatih čimbenika koji su uključeni u etiologiju shizofrenije.

Promatrajući urbano-ruralne karakteristike prevalencije shizofrenije i infekcije toksoplazmom, znanstvenici nisu uočili proporcionalni odnos među promatranim varijablama. Naprotiv, pretpostavlja se kako su osobe koje su rođene ili koje su provele djetinjstvo u urbanoj sredini pod većim rizikom oboljenja od shizofrenije nasuprot osobama iz ruralne sredine. Međutim, prevalencija infekcije toksoplazmom „ne prati“ opisani obrazac. Prema pojedinim istraživanjima prevalencija toksoplazmoze je veća u ruralnoj sredini, a prema drugim istraživanjima u urbanoj sredini (27)

NEUROPATOLOŠKA POVEZANOST TOKSOPLAZMOZE I RAZVOJA PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA

Toxoplasma gondii se odlikuje izrazitim neurotropizmom (invadira neurone i glija stanice), te ima mogućnost široke distribucije u mozgu. S obzirom na činjenicu kako su različiti psihijatrijski poremećaji posljedica patološkog razvoja živčanih stanica i signalnih putova u mozgu, razvijene su brojne teorije o mogućem utjecaju infekcije toksoplazmom na razvoj psihijatrijskih poremećaja.

U ovom poglavlju su opisane najvažnije teorije o mogućim patološkim mehanizmima koji povezuju toksoplazmu i razvoj psihijatrijskih poremećaja.

Utjecaj parazita *Toxoplasma gondii* na neurotransmitore mozga

Dobro je poznato kako bolesnici sa shizofrenijom imaju poremećenu funkciju neurotransmitora, osobito dopamina, glutamata i GABA-e (27).

Dopamin

Proučavajući neurokemijske promjene središnjeg živčanog sustava zaraženih miševa parazitom *Toxoplasma gondii*, uočena je povišena razina dopamina do 14 % u kronično zaraženih miševa. Pretpostavlja se kako su upravo promjene u metabolizmu katekolamina potencijalni faktor za razvoj abnormalne psihološke i motoričke funkcije (34).

Dopamin je katekolaminski neurotransmitor koji sudjeluje u regulaciji različitih psiholoških procesa. Svoju funkciju ostvaruje preko dva tipa receptora: D1-tip (DRD1 i DRD5) i D2-tip (DRD2 i DRD4) receptora. Vežanje za D1-tip receptora aktivira adenilil ciklazu i povećava razinu cAMP-a i kalcija u stanici, dok vežanje za D2-tip receptora ostvaruje suprotan učinak. Međutim, pokazalo se kako infekcija toksoplazmom smanjuje ekspresiju D1-tipa receptora (DRD1 i DRD5) u živčanim stanicama. Utjecaj infekcije na D2-tip receptora nije uočen. Kako su D1 receptori uključeni u negativnu povratnu regulaciju oslobađanja dopamina, smanjenje njihove ekspresije rezultira povišenom razinom dopamina (35). Fosfoprotein reguliran dopaminom i cikličkim adenozin monofosfatom (DARPP-32) je ciljni protein adenilil ciklaze koju aktivira dopamin u strijatumu. Funkciju DARPP-32 proteina određuje stupanj fosforilacije na dva mjesta: treonin-34 (Thr34) i treonin-75 (Thr75). DARPP-32 ima svojstvo pre-

nositelja signala i mogućnost kontrole protein fosfataze 1 (PP1) i protein kinaze A (PKA).

Infekcija toksoplazmom uzrokuje pad fosforilacije DARPP-32 proteina na mjestima Thr34 i Ser97 u strijatumu mozga inficiranih miševa, ali cjelokupna količina DARPP-32 proteina ostaje nepromijenjena. U fiziološkim uvjetima aktivacija D1 receptora u strijatumu aktivira fosforilaciju DARPP-32 na mjestu Thr34. S obzirom na sniženu ekspresiju D1 receptora prilikom infekcije posljedično dolazi i do pada fosforilacije DARPP-32 proteina (35).

Mogući mehanizam pomoću kojeg *Toxoplasma gondii* utječe na razinu dopamina je taj da parazit posjeduje 2 gena koja kodiraju enzim tirozin hidroksilazu, važan enzim u sintezi dopamina (36). Bradizoiti, koji se nalaze u cistama u mozgu, oslobađaju ovaj enzim u živčano tkivo. Upravo bi razlike u lokalizaciji opisanih cista u mozgu mogle biti razlog zašto se shizofrenija razvija u manje od 3 % slučajeva u inficiranih toksoplazmom (37).

U strijatumu inficiranih miševa uočena je povišena koncentracija dopamina i njegovih metabolita, kao i serotonina i 5-hidroksiindolacetatne kiseline. Intraneuronalni i ekstraneuronalni metabolit dopamina, homovanilna kiselina pokazala je porast koncentracije oko 19 % uzrokovan smanjenim metabolizmom putem monoamino-oksidge A. Zaključno s time, smatra se kako toksoplazma interferira, za sad još nepoznatim mehanizmom, s genskom ekspresijom i na proteinskoj razini monoamino-oksidge A (35).

MicroRNA (miRNA) je mala nekodirajuća ribonukleinska kiselina (RNA) koja sudjeluje u regulaciji genske ekspresije. Dovoljna je disregulacija samo jedne miRNA kako bi se promijenila genska ekspresija i razvojni put stanice (38). U neuronima je zastupljeno 70 % miRNA i nazivaju se miR-132 (osim u neuronima zastupljene su i u imunološkom sustavu). MiR-132 povezuju s neuronskom diferencijacijom, neurogenezom i sinaptičkom plastičnosti.

Smatra se kako miR-132 regulira diferencijaciju dopaminskih neurona djelujući na transkripcijski faktor Nurr1 (39). U akutnoj infekciji toksoplazmom dolazi do indukcije miR-132 u mozgu i imunološkom sustavu što za posljedicu ima promijenjenu funkciju dopaminskih neurona (35). Opisano otkriće moglo bi razjasniti potencijalne mehanizme nastanka neuropsihijatrijskih simptoma u kongenitalnoj toksoplazmozi.

GABA

Toxoplasma gondii uzrokuje promjene u funkciji GABA-e, glavnog inhibicijskog neurotransmitora u mozgu. To omogućuje parazitu da se proširi po organizmu i preživi u nepovoljnim uvjetima. Promjene u funkciji GABA-e klinički se očituju kao agresivnost i impulzivnost, te se smatra kako interferira i s aktivacijom imunološkog odgovora (40).

Utjecaj parazita *Toxoplasma gondii* na metabolizam triptofana

Kinureninski metaboliti

Triptofan je esencijalna aminokiselina za brojne parazite, uključujući i za toksoplazmu (37). U imunokompetentnih domaćina, odgovor na infekciju je povećano stvaranje interferona γ (IFN- γ). IFN- γ aktivira indolamin 2,3-dioksigenu koja je odgovorna za konverziju triptofana u kinurenin koji inhibira rast toksoplazme (41). Osim porasta kinurenina, dolazi do porasta i njegovih metabolita: 3-hidroksikinurenina, kvinolinske kiseline i kinurenske kiseline koja je endogeni agonist NMDA-receptora. Postoji mogućnost kako kinurenska kiselina utječe na razvoj deficita pamćenja i ostale kognitivne simptome karakteristične za shizofreniju (37).

Serotonin

Manjak triptofana utječe i na sintezu serotonina – smanjuje njegovu koncentraciju. Naime, serotonin se sintetizira iz triptofana. Pretpo-

stavka je kako su niske koncentracije serotonina povezane s razvojem depresije i povećane iritabilnosti pacijenata (42).

Povezanost toksoplazmoze i testosterona

Testosteron je muški spolni hormon koji pripada u skupinu steroida. U ranijim istraživanjima je uočeno kako su povišene razine testosterona u zaraženih muškaraca toksoplazmom s obzirom na zdravu populaciju (43). Povišena razina testosterona u inficiranih je rezultat povećanog broja LH receptora na Leydigovim stanicama testisa. Dakle, pretpostavlja se kako toksoplazma, preko još nerazjašnjenog mehanizma, djeluje na porast LH receptora i posljedični porast koncentracije testosterona u muškaraca (37).

Imunološki odgovor na infekciju parazitom *Toxoplasma gondii*

IFN- γ , interleukin 12 (IL-12), faktor tumorske nekroze α (TNF- α), interleukin 4 (IL-4) i interleukin 10 (IL-10) skupa s interleukinom 1 (IL-1) i interleukinom 1 β (IL-1 β), interleukinom 2 (IL-2), interleukinom 6 (IL-6), interleukinom 17 (IL-17), interleukinom 23 (IL-23) i faktorom stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) utječu na raspoloženje i ponašanje mogućnošću moduliranja neurotransmisije. *Toxoplasma gondii* u tahizoitnom obliku može izazvati intenzivni imunološki odgovor i posljedično oslobađanje velikog broja citokina. Upravo bi ruptura ciste ispunjene tahizoitima mogla biti potencijalni etiološki čimbenik razvoja psihijatrijske patologije (44). Ovoj teoriji u korist doprinosi nalaz povišene razine IgG protutijela, te povećano stvaranje IL-6 i IL-1 β u pacijenata s prvom epizodom shizofrenije (45). Dakle, visoki titar protutijela povezan je s prvom epizodom shizofrenije, a dugotrajni porast titra protutijela može povećati rizik nastanka psihijatrijskih poremećaja. Naime, postoje brojne pretpostavke kako IgG protu-

tijela imaju sposobnost križne reakcije s epitopima na neuralnom tkivu što za posljedicu može imati razvoj psihijatrijskih poremećaja (46). Znanstvenici su predložili 9 molekula koje bi mogle poslužiti kao potencijalni prediktivni biljezi za razvoj psihoze: α -2-makroglobulin (α 2M), fibrinogen, IL-6R, faktor matičnih stanica (SCF), transformirajući čimbenik rasta α (TGF α), receptor 2 faktora tumorske nekroze (TNFR2), IL-8, monocitni kemotaksični protein 2 (MCP-2/CCL8) i testosteron (kod muškaraca) (47).

Hipometilacija i promjena ponašanja kod inficiranih štakora

Godine 2014. znanstvenici su proučavali „fomen fatalne privlačnosti“ kod zaraženih štakora toksoplazmom, prema mačjem mirisu tijela. Pretpostavili su kako mačji miris povećava aktivaciju vazopresinergičnih neurona u medijalnom dijelu amigdala. Istraživanje je pokazalo značajnu hipometilaciju arginin-vazopresin promotora, te posljedični porast ekspresije glasničke RNA (mRNA) i sinteze arginin-vazopresina (48).

Utjecaj infekcije majke parazitom *Toxoplasma gondii* na proteine akutne faze kod novorođenčadi

Proteini akutne faze su dio akutnog odgovora imunološkog sustava na infekciju ili oštećenje tkiva. Jedna od karakteristika proteina akutne faze jest da ne prolaze uteroplacentnu barijeru, stoga su dobar pokazatelj imunološkog odgovora novorođenčeta na moguću infekciju (49). Majčina infekcija toksoplazmom ili CMV-om djeluje na porast razine proteina akutne faze kod novorođenčadi. Međutim, kod pojedinaca kod kojih je dijagnosticirana psihoza retrogradnim istraživanjem, detektirane su niske razine proteina akutne faze (50). Dakle, postoji mogućnost kako je novorođenčad sa slabim imunološkim odgovorom pod većim

rizikom za razvoj patološkog odgovora u budućnosti.

Radiološka slika kod zaraženih toksoplazmom i oboljelih od shizofrenije

Dobrim pokazateljem povezanosti shizofrenije i infekcije toksoplazmom smatra se sličnost u radiološkom nalazu mozga. Radiološke slike MR-a (u oba slučaja) karakteriziraju razlike u morfologiji mozga u obliku smanjene gustoće sive tvari u pojedinim dijelovima mozga (37).

Klinički simptomi zaraženih toksoplazmom

„Fenomen fatalne privlačnosti“

Utjecaj toksoplazmoze na ponašanje je česta tema proučavanja posljednjih godina, osobito jer je toksoplazma klasični model proučavanja tzv. „manipulacijske hipoteze“ (51).

Životni ciklus parazita obuhvaća prijenos iz intermedijarnog domaćina (prenosioca), bilo koje toplokrvne životinje ili čovjeka, u konačnog domaćina – mačku iz porodice *Felidae*. Smatra se kako *Toxoplasma gondii* ima mogućnost manipuliranja ponašanjem domaćina u kojem se nalazi kako bi ostvarila svoj glavni cilj – završetak svog životnog ciklusa u konačnom domaćinu. Otkriveno je kako parazit produžuje vrijeme reakcije inficiranih prenosioca, te mijenja njihovu spontanu aktivnost, pažnju i mogućnost prepoznavanja novih podražaja. Opisane promjene povećavaju mogućnost da mačka pojede prenosioca, te da toksoplazma završi svoj životni ciklus (52).

Istraživanja su pokazala kako toksoplazma u inficiranih miševa i štakora mijenja njihov urođeni strah prema mirisu mačjeg urina. Inficirani miševi i štakori ne izbjegavaju mjesta mačjeg urina, naprotiv, zapaženo je kako se duže zadržavaju na takvim mjestima. Među-

tim, urin ostalih vrsta nema takav utjecaj na inficirane životinje (37). Nedavno je proučavan „fenomen fatalne privlačnosti“ i kod ljudi. Opisano je kako su u istraživanju zaraženi muški studenti ocijenili miris razrijeđenog mačjeg urina ugodnim, za razliku od zdrave kontrole. Naprotiv, zaražene žene ocijenile su miris odbojnim (53).

Veći broj muške novorođenčadi i kromosomskih abnormalnosti potomaka seropozitivnih majki

Uočeno je kako inficirane majke rađaju češće mušku djecu nego žensku djecu, kao i djecu s kromosomskim abnormalnostima. Mogući mehanizam koji utječe na rađanje takve novorođenčadi jest smanjena kontrola kvalitete embrija putem imunosupresije. Smanjena kontrola kvalitete embrija umanjuje mogućnost spontanih pobačaja i omogućuje rađanje djece s kromosomskim abnormalnostima (54).

Depresivno raspoloženje

Depresiju karakterizira patološko sniženo raspoloženje koje se ne može kontrolirati. Praćenje gubitkom interesa i osjećaja zadovoljstva. Godine 2013. znanstvenici su proučavali ponašanje inficiranih miševa toksoplazmom i miševa koji su predstavljali animalni model shizofrenije. Ono što je bilo zajedničko promatranim skupinama bila je smanjena voljna pokretljivost miševa. Gubitak volje za kretanjem interpretiran je kao ponašanje koje nalikuje depresiji. S obzirom kako je i depresija jedan od simptoma shizofrenije (najčešće kao depresija koja se javlja nakon akutne epizode bolesti), smatra se kako su simptomi infekcije toksoplazmom ekvivalentni simptomima shizofrenije. Smatra se da bi depresija izazvana infekcijom mogla biti čak i jedan od potencijalnih rizičnih čimbenika za razvoj suicidalnih misli (55).

Agresivno ponašanje, impulzivnost, suicidalne misli i pokušaji

U posljednje vrijeme latentna toksoplazmoza povezuje se sa suicidalnim mislima i pokušajima. U jednom istraživanju je objavljeno kako su u suicidalnih žrtava pronađene povišene vrijednosti IL-6 u krvi i cerebrospinalnoj tekućini, povećana genska ekspresija citokina i porast udjela mikroglije u središnjem živčanom sustavu pa se pretpostavlja kako je opisani neuroimunološki obrazac povezan s infekcijom toksoplazmom (56). U drugom istraživanju uočena je povezanost između porasta titra protutijela protiv toksoplazme i porasta incidencije pokušaja suicida kod žena u postmenopauzi, iako je uzročno posljedičnu vezu teško utvrditi. Činjenica je kako je za očekivati porast broja zaraženih toksoplazmom u starijoj populaciji s obzirom na dugačko razdoblje izloženosti brojnim mogućim izvorima zaraze. Međutim, razumljivo je kako u starijih osoba možemo očekivati veći rizik od suicidalnih pokušaja, zbog akumulacije osobne „tragedije“ kao što je gubitak voljene osobe, nezaposlenost, usamljenost, bolest itd. (57). No, pretpostavlja se kako su agresivnost, impulzivnost, te suicidalne misli i pokušaji dio kliničke slike koja se može pripisati infekciji parazitom *Toxoplasma gondii*. Međutim, uočene su razlike u očitovanju simptoma s obzirom na spol zaražene osobe. Zaražene žene pokazale su viši stupanj agresije s obzirom na zaražene muškarce, dok se kao glavna karakteristika zaraženih muškaraca pokazala impulzivnost (58).

Stereotipno ponašanje

Stereotipno ponašanje je karakteristika psihijatrijskih poremećaja kao što su shizofrenija i OKP. Stereotipno ponašanje podrazumijeva velik broj ponavljanja abnormalnih pokreta i radnji. U animalnom modelu opaženo je kako su inficirani miševi pokazali opsežno stereotipno ponašanje u obliku konstantnog njuškanja, lizanja i grickanja u odnosu na zdravu kontrolu (55).

Promjena osobnosti

Iako se prije smatrala popuno bezopasnom, danas se pretpostavlja kako infekcija toksoplazmom može utjecati na promjenu osobnosti. Kao mogući uzrok smatra se kako su inficirane osobe sklone impulzivnom, nepromišljenom i rizičnom ponašanju. Pretpostavlja se da je to razlog zašto su zaraženi ljudi česti sudionici prometnih nesreća. Zaključno s prethodno opisanim uzrocima povećanog sudjelovanja u prometnim nesrećama, potencijalnim uzročnim čimbenikom smatra se i oslabljena koncentracija zaraženih osoba (27).

Što se tiče ostalih odlika osobnosti, uočene su razlike u karakteristikama s obzirom na spol. Inficirani muškarci imaju nisko samopouzdanje, teško poštuju zadana pravila, više su sumnjičavi i ljubomorni. Za razliku od njih, zaražene žene su više prijateljski nastrojene, osjetljivije i rezervirane u određenim situacijama (59).

Kognitivni deficit

Kvocijent inteligencije (IQ) jest omjer između umnog uzrasta (u mjesecima dobivenih testom) i kalendarskog uzrasta (životna dob u mjesecima) pomnožen sa 100 (16). Mozak je veliki potrošač energije u tijelu. U novorođenčeta mozak troši 87 % od cjelokupne energije (60). No, infekcija parazitom može utjecati na razvoj i funkciju mozga smanjenjem udjela energije koja je potrebna za normalnu funkciju mozga. Naime, u zaraženom organizmu velike količine energije se troše za obranu domaćina od infekcije, odnosno u imunološkom odgovoru protiv infekcije, kao i na obnavljanje tkiva oštećenog infekcijom. Dakle, manjak energije ima negativan utjecaj na razvoj mozga (61).

Izloženost infekciji uzrokovanoj toksoplazmom povezana je s kognitivnim deficitom u oboljelih od shizofrenije, ali i u ostaloj populaciji. U jednom istraživanju znanstvenici su objavili kako je 89 % toksoplazma seropoziti-

tivnih psihijatrijskih pacijenata u promatra-
noj bolnici imalo teško kognitivno oštećenje,
te kvocijent inteligencije (IQ) ispod 70 (62). U
drugom, sličnom istraživanju u kojem su pro-
učavana djeca s kongenitalnom toksoplazmo-
zom, uočena je niska razina inteligencije (97-
74) u 25 % djece, a teško kognitivno oštećenje
u 17 % s kvocijentom inteligencije nižim od 62
(63). Međutim, provedene studije nisu odgo-
vorile na pitanje u kojem je razdoblju nastala
infekcija. Mogućnost vertikalne transmisije je
varijabilna tijekom trudnoće. U prvom trime-
stru trudnoće ta mogućnost iznosi oko 25 %,
ali se smatra kako je stečena infekcija upravo
u tom razdoblju povezana s razvojem mental-
ne retardacije, a infekcija u kasnijem razdoblju
trudnoće rezultira minimalnim kognitivnim
deficitom (9). U jednom istraživanju su liječili
kongenitalno zaraženu djecu pirimetaminom
i sulfadiazinom tijekom prvog mjeseca živo-
ta kako bi spriječili negativan učinak infekcije
na kognitivni sustav. IQ liječene djece, u raz-
doblju između druge i četvrte godine života,
bio je jednak kvocijentu inteligencije zdrave
djece njihovih godina (64). Opisani podatci
mogu poslužiti kao nit vodilja u novim istraži-
vanjima o prevenciji razvoja mentalne retar-
dacije kod zaraženih toksoplazmom

Prostorno učenje i memorija

Prostorno učenje i memorija zahtijevaju obra-
du vanjskih signala kako bi se izvršio zadatak.
Proučavanje prostornog učenja i memorije u
glodavaca moguće je korištenjem različitih ti-
pova labirinta – Y labirint, radijalni labirint i
Morrisov vodeni labirint. Proučavajući ženske
miševu u Y labirintu, u zaraženih ženskih mi-
ševa (adultna infekcija) uočen je deficit u pro-
stornoj radnoj memoriji (kratkotrajno pamće-
nje). No, nisu uočene promjene u dugotrajnoj
memoriji. Međutim, proučavanje ponašanja
ženskih miševa u radijalnom labirintu poka-
zalo je kako u inficiranih ipak postoji deficit i
u dugotrajnoj memoriji. Proučavanjem pona-

šanja zaraženih muških miševa u Morrisovom
vodenom labirintu nije dokazan memorijski
deficit. U drugoj studiji u kojoj je proučavana
kongenitalna infekcija u albino miševa uočeno
je kako se zaraženi miševi duže zadržavaju na
poznatom dijelu labirinta što je interpretirano
kao „toksoplazmom inducirana neofobija“ (62).

Modulacija straha i anksioznost

Pojedina istraživanja pretpostavljaju kako in-
fekcija toksoplazmom prilikom koje nastaju ci-
ste u mozgu, lokalizirane u području amigdala
i prefrontalnom korteksu, utječe na modula-
ciju straha. Latentna infekcija toksoplazmom
uzrokuje retrakciju dendrita u opisanim po-
dručjima koja potencijalno pridonosi umanje-
nju straha i anksioznosti. Naprotiv, uočeno je
kako zaraženi imaju povećanu želju za pretra-
živanjem noviteta (58).

ANTIPROTOZOALNI UČINAK ANTIPSIHOTIKA I STABILIZATORA RASPOLOŽENJA

Antipsihotici i stabilizatori raspoloženja su li-
jekovi koji se koriste u terapiji shizofrenije i
bipolarnog poremećaja. Pacijentima, koji nisu
postigli adekvatan terapijski odgovor monote-
rapijom, preporučuje se dodatak drugog lijeka
različite klase ili promjena terapije, kako bi se
postigao povoljan farmakološki učinak (65).

Antipsihotici

Antipsihotici su lijekovi koji ublažavaju ili u
potpunosti otklanjaju sumanute ideje i haluci-
nacije, te imaju povoljan učinak na simptome
poput dezorganiziranog mišljenja i ponašanja
i omogućuju povratak psihotičkog bolesnika
u stvarnost (16). Antipsihotički učinak koji se
ogleda u smanjenju ili otklanjanju sumanutih
ideja i halucinacija povezuje se s blokadom DA
receptora, sedativni učinak s blokadom NA i

H receptora, a povoljan učinak na negativne simptome shizofrenije (apatija, abulija, aplani-rana afektivnost) je povezan s blokadom 5-HT receptora. U brojne učinke antipsihotika pripadaju i sedativni, anksiolitički, antidepresivni, antimanični učinak, te stabilizacija raspoloženja, antiagresivni, antiemetički i antivertiginozni učinak. Međutim, antipsihoticima se pripisuje i antiprotozoalni učinak (65).

Stabilizatori raspoloženja

Stabilizatori raspoloženja (litij, karbamazepin, valproat i lamotrigin) su lijekovi koji se primjenjuju u bipolarnom afektivnom poremećaju. Pretpostavlja se kako bi i stabilizatori raspoloženja mogli imati potencijalan antiprotozoalni učinak (65).

Antiprotozoalni učinak

Podatci o antiprotozoalnom učinku antipsihotika datiraju još iz 1891. godine kada je zapaženo kako je metilensko plavilo (fenotiazinski derivat) uzrokovalo smrt uzročnika malarije vrste *Plasmodium vivax*. Kasnija *in vitro* istraživanja su dokazala kako fenotiazini inhibiraju rast i ostalih protozoa kao što su *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania donovani* i *Toxoplasma gondii* (65). Nedugo nakon toga uočen je povoljan terapijski učinak klorpromazinske masti u liječenju kutane leishmanioze (66). No, proučavajući učinke stabilizatora raspoloženja, znanstvenici su pretpostavili kako bi lamotrigin mogao imati antiprotozoalni učinak jer je derivat antimalarika, pirimetamina (67).

Međutim, pokazalo se kako litij nema inhibirajući učinak na toksoplazmu, karbamazepin ima vrlo slab antiprotozoalni učinak, a najbolji učinak, ekvivalentan trimetoprimu, ostvario je valproat. Valproat, na još uvijek nepoznat način, interferira s transportom kalcija u intracelularni prostor. Posljedično tome, valproat smanjuje razinu kalcija u stanici. Jednak uč-

nak kao i valproat ima antipsihotik prve generacije, haloperidol. Pretpostavlja se kako je upravo blokada kanala kalcija i njegov posljedični pad koncentracije u stanici mehanizam na kojem se temelji antiprotozoalni učinak antipsihotika i stabilizatora raspoloženja. Naime, kalcij je potreban tahizoitima toksoplazme kako bi bili u mogućnosti invadirati stanice domaćina, stoga manjak kalcija onemogućuje njihovu daljnju invaziju (65).

Antiprotozoalni učinak antipsihotika i stabilizatora raspoloženja još uvijek je nedovoljno istraženo područje. Nove bi spoznaje u ovom području mogle otvoriti vrata novim terapijskim mogućnostima na polju shizofrenije i bipolarnog poremećaja.

ANTIPROTOZOALNI LIJEKOVI U TERAPIJI PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA

Etiologija psihijatrijskih poremećaja je danas još uvijek nedovoljno razjašnjena. S obzirom kako se jednim od uzročnika smatra i infekcija toksoplazmom, brojna su istraživanja fokusirana na nove terapijske metode liječenja određenih psihijatrijskih poremećaja. Vodeći se hipotezom kako je shizofrenija bolest povezana s infekcijom parazitom *Toxoplasma gondii*, novi terapijski pravci u liječenju shizofrenije mogli bi možda u budućnosti uključivati i terapiju antiprotozoalnim lijekovima.

U jednom istraživanju znanstvenici su se fokusirali na istraživanje seropozitivnih pacijenata koji su imali samo jednu epizodu psihoze i nisu koristili antipsihotike. Proučavali su utjecaj antimalarika artemetera u kombinaciji s antipsihotikom risperidonom na kognitivni deficit sudionika. Artemeter je polusintetski derivat artemisinina. U *in vitro* uvjetima ima dokazan anti-toksoplazmatski učinak i manju citotoksičnost od trimetoprima i liposolubilna je, stoga dobro prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Terapija artemeterom i risperidonom uzrokovala je pad specifičnih anti-toksoplazmatskih protutijela. Pretpostavka je da je pad protutijela rezultat inhibicije aktivnosti cista toksoplazme. No, što se tiče utjecaja na kognitivni deficit, artemeter, kao dodatak u terapiji, nije značajno umanjio kognitivni deficit shizofrenije (68).

Međutim, znanstvenici u drugom istraživanju su proučavali postoji li povezanost između antiprotozoalnog lijeka trimetoprima i mogućeg poboljšanja simptoma shizofrenije u seropozitivnih pacijenata. Trimetoprim je relativno siguran lijek koji se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa sulfmetoksazolom (kotrimoksazol) u profilaksi i terapiji toksoplazmoze. No, pacijenti koji su u terapiji dodatno koristili trimetoprim, nisu pokazali značajnije poboljšanje simptoma. Smatra se kako slab odgovor na terapiju ne isključuje uzročno-posljedičnu povezanost infekcije toksoplazmom i razvoja shizofrenije, nego treba uzeti u obzir činjenicu kako su sudionici ispitivanja bili oboljeli od shizofrenije u kojih je bolest trajala minimalno 13 godina. S obzirom na pretpostavku kako na razvoj shizofrenije utječu promjene u razvoju mozga u mlađoj životnoj dobi, ostaje otvoreno pitanje može li liječenje antiprotozoalnim lijekovima postići povoljniji učinak u opisanom razdoblju života (69).

U tijeku su istraživanja koja pokušavaju napraviti novi lijek s jačim anti-toksoplazmatskim učinkom (27). Opisane studije imaju mogućnost otkrića novih smjernica prevencije i liječenja shizofrenije.

NEGATIVNI REZULTATI O POVEZANOSTI INFEKCIJE TOKSOPLAZMOM I PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA

Unatoč velikom broju istraživanja na ovom polju medicine postoje istraživanja koja opovrgavaju hipotezu o uzročno-posljedičnoj

povezanosti infekcije parazitom *Toxoplasma gondii* i razvoja psihijatrijskih poremećaja. Nakon testiranja opisane hipoteze promatrajući dobno standardiziranu kohortu, rezultati nisu pokazali uzročno-posljedičnu povezanost između pozitivnih protutijela protiv toksoplazme i psihijatrijskih poremećaja i oštećene kognitivne funkcije. Istraživači smatraju kako su dosadašnja ispitivanja na ovom polju imala loše postavljen plan istraživanja. Prethodne studije su uzimale u obzir pojedine kliničke entitete (nasilje, shizofreniju, suicidalno ponašanje itd.), a ne cjelokupne psihijatrijske poremećaje. Ujedno studije nisu uzele u obzir različit imunološki odgovor zaraženih osoba i raznolikost sojeva toksoplazmi koje su uzrokovale infekcije u ispitivanih osoba, stoga su potrebne buduće studije koje će uključivati i navedene parametre (70).

ZAKLJUČAK

Ljudi su u prošlosti neprekidno bili izloženi velikom broju infektivnih patogena i pretpostavlja se kako su upravo pojedine crte osobnosti oblikovane pod njihovim djelovanjem. S obzirom na porast u broju istraživanja na ovom polju medicine i na temelju rezultata koji su objavljeni, ne može se potpuno sa sigurnošću isključiti hipoteza o uzročno-posljedičnoj vezi između infekcije toksoplazmom i nastanka psihijatrijskih poremećaja. Posljednja otkrića na polju genetike i neurobiologije toksoplazme objavila su kako infekcija parazitom može interferirati s ponašanjem domaćina. Upravo je ovakva manipulacijska hipoteza u središtu interesa u posljednje vrijeme. Postoji li povezanost između manipulacije ponašanja i razvoja psihijatrijskih poremećaja – još uvijek je nepoznanica. No, jedno je sigurno – u budućnosti je potrebno preciznije formiranje plana istraživanja koji će se posvetiti ovoj temi.

1. Uzunović-Kamberović S. Krvno-tkivni protisti. U: Uzunović-Kamberović S, ur. Medicinska mikrobiologija. Fojnica: Štamparija Fojnica, 2009.
2. Bandur B, Janković-Brmbolić A, Berger-Jekić O i sur. Krvne i tkivne protozoe. U: Branković Z, ur. Mikrobiologija sa parazitologijom – praktikum. Beograd: Štampa „Novi dani“, 1976.
3. Ferguson DJP. Toxoplasma gondii: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 133-48.
4. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Hndb Clin Neurol 2013; 114: 125-45.
5. Sabin AB, Olitsky PK. Toxoplasma and obligate intracellular parasitism. Science 1937; 85: 336-338.
6. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Bolesti uzrokovane protozoama. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil International, 2006.
7. Dubey JP, Rajendran C, Ferreir LR i sur. A new atypical highly mouse virulent Toxoplasma gondii genotype isolated from a wild black bear in Alaska. J Parasitol 2010; 96: 713-16.
8. Massie GN, Ware MW, Villegas EN i sur. Uptake and transmission of Toxoplasma gondii oocysts by migratory filter-feeding fish. Vet Parasitol 2010; 169: 296-303.
9. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol Surv 2001; 56: 296-305.
10. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992; 15: 211-22.
11. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Toxoplasma gondii Infection and Toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185(Suppl 1): S73-S82.
12. Bobić B, Sibalic D, Djurković-Djaković O. High levels of IgM antibodies specific for Toxoplasma gondii in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. Gynecol Obstet Invest 1991; 31: 182-4.
13. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. Toxoplasma gondii infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate Toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue section. Hum Pathol 1981; 12: 690-8.
14. Miman O, Mutlu EA, Ozcan O, Atambay M, Karlidag R, Unal S. Is there any role of Toxoplasma gondii in the etiology of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2010; 177: 263-5.
15. Hinze-Selch D. Infection, treatment and immune response in patients with bipolar disorder versus patients with major depression, schizophrenia or healthy controls. Bipolar Disord 2002; 4: 81-3.
16. Hotujac Lj. i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
17. Begić D. Psihopatologija, drugo, dopunjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
18. Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Neurobiologija shizofrenije. Voditelji tečaja: Medved V, Jukić V, Rojnić-Kuzman M. Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
19. Davidsen KA, Harder S, MacBeth A, Lundy JM, Gumley A. Mother-infant interaction in schizophrenia: transmitting risk or resilience? A systematic review of the literature. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2015; 50: 1785-98.
20. Savić A. Pravci istraživanja neurobiologije shizofrenije. Voditelji tečaja: Medved V, Jukić V, Rojnić-Kuzman M. Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
21. Laruelle M. The second revision of the dopamine theory of schizophrenia: implications for treatment and drug development. Biol Psychiatry 2013; 74: 80-1.
22. Sinclair D, Purves-Tyson TD, Allen KM, Weickert CS. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. Psychopharmacology 2014; 231: 1581-99.
23. Fontenelle LF, Oostermeijer S, Ferreira GM, Lorenzetti V, Luigjes J, Yücel M. Anticipated reward in obsessive-compulsive disorder: are compulsions rewarding? J Clin Psychiatry 2015; 76: e 1134-5.
24. OC & Spectrum Disorders Research: Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. Westwood Institute for Anxiety Disorders: <http://www.hope4ocd.com/neurobiology.php>
25. Nierenberg AA, Sylvia LG, Ellard KK, Ghaznavi S, Deckersbach T. What happens now? The importance of naturalistic course after first mania. J Clin Psychiatry 2015; 76: e 1161-3.
26. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Jedanaesto izdanje. Zagreb : Medicinska naklada, 2012.
27. Yolken RH, Dickerson FB, Torrey EF. Toxoplasma and schizophrenia. Parasite Immunol 2009; 31: 706-15.
28. Uga S, Minami T, Nagata K. Defecation habits of cats and dogs and contamination by Toxocara eggs in public park sandpits. Am J Trop Med Hyg 1996; 54: 122-6.
29. Torrey EF & Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats. Schizophr Bull 1995; 21: 167-71.
30. Burmeister M, McInnis MG, Zollner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. Nat Rev Genet 2008; 9: 527-40.
31. Beverley JKA. Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generations of mice. Nature 1959; 183: 1348-49.
32. Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. Schizophr Bull 2011; 37: 504-13.
33. Brown AS. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. Am J Psychiatry 2008; 165: 7-10.
34. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in Toxoplasma gondii infected mice. Ann Trop Med Parasitol 1985; 79: 153-7.
35. Xiao J, Li Y, Prandovszky E, Karuppagounder SS, Talbot CC Jr, Dawson TM, Yolken RH. MicroRNA-132 dysregulation in Toxoplasma gondii infection has implications for dopamine signaling pathway. Neuroscience 2014; 268: 128-38.
36. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii. PLoS One 2009; 4: e4801.

37. Flegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy . Trends Parasitol 2013; 29: 156-63.
38. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P i sur. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Native 2005; 433: 769-73.
39. Yang D, Li T, Wang Y i sur. MiR-132 regulates the differentiation of dopamine neurons by directly targeting Nurr1 expression. J Cell Sci 2012; 125: 1673-82.
40. Fuks JM, Arnighi RB, Weidner JM i sur. GABAergic signaling is linked to hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathol 2012; 8: e1003051.
41. Notarangelo FM, Willsoa EH, Harning KJ i sur. Evolution of kynurenine pathway metabolism in *Toxoplasma gondii*-infected mice: Implications for schizophrenia. Schizopur Res 2014; 152: 261-7.
42. Russo Set i sur. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. Psychosom Med 2005; 67: 773-7.
43. Flegr J, Lindova J, Kodym P i sur. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. Parasitology 2008; 135: 427-31.
44. Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. J Neurol Sci 2015; 351: 3-8.
45. Wang HL, Li QY, Shu C i sur. Prevalence of *Toxoplasma*, infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2006; 44: 40-8.
46. Rice JS, Kowal C, Vale BT, DeGiorgio LA, Diamcund B. Molecular mimicry: anti-DNA antibodies bind microbial and non nucleic acid self-antigens. Curr Top Microbiol Immunol 2005; 296: 137-51.
47. Hayes LN, Severance EG, Leek JT i sur. Inflammatory Molecular Signature Associated With Infectious Agents in Psychosis. Schizophr Bull 2014; 40: 963-72.
48. Flegr J, Markoš A. Masterpiece of epigenetic engineering - how *Toxoplasma gondii* reprogrammes most brains to change fear to sexual attraction. Molecular Ecology 2014; 23: 5934-6.
49. de Villers WJ, Louw JP, Strachan AF, Etseneth SM, Shephard EH, de Beer FC. C-reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and labour. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 725-30.
50. Blomström A, Gardner RM, Dalman C, Ydkeu RH, Karlsson H. Influence of maternal infections on necrated active phase proteins and their interaction in the development of non-affective psychosis. Transl Psychiatry 2015; 5:e502;doi:10.1038/tp2014.142.
51. Barnard CJ, Behnke JM. Parasitism and Host Behaviour. London: Taylor and Francis, 1990.
52. Webster JP, McConkey GA. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. Folia Parasitol 2010; 57: 95-104.
53. Flegr J, Lenochova P, Hody Z, Vondrova M.. Fatal attraction phenomenon in humans cat odour attractiveness increased for *Toxoplasma*-infected men while decreased for infected women. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5:e1389.
54. Kankova Š, Šulc J, Nauzova K, Fajfrlik F, Flegr J. Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. Naturwissenschaften 2007; 94: 122-7.
55. Wang T, Taug ZH, Li JF, Wang X, Zliao ZJ. A potential association between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia in mouse models. Exp Parasitol 2013; 135: 497-502.
56. Pederson MC, Mortensen PB, Norgaard-Pederson B, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* infection and self-directed violence in mothers. Arch Gen Psychiatry 2012; 69: 1123-30.
57. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* seropositivity and suicide rates in women. J Nerv Ment Dis 2011; 199: 440-4.
58. Cook TB, Brenner LA, Cloninger CR i sur. „Latent“ infection with *Toxoplasma gondii* : Association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. J Psychiatr Res 2015; 60: 87-94.
59. Thomas F, Daust SP, Raymond M. Can we understand modern humans without considering pathogens? Evol Appl 2012; 5: 368-79.
60. Holliday MA. Body composition and energy needs during growth. U: Falkner F, Tanner JM, ur. Human Growth: A Comprehensive Treatise. New York: Plenum, 1986.
61. Eppig C, Fincher CL , Thornhill R. Parasite prevalence and the worldwide distribution of cognitive ability. Proc Roy Solitay London 2010; B6: 1-8.
62. Kannan G, Pletnikov MV. *Toxoplasma gondii* and Cognitive Deficits in Schizophrenia: an Animal Model Perspective. Schizophr Bull 2012; 38: 1155-61.
63. Wilson CB, Remington JS, Stagnu S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. Pediatrics 1980; 66: 767-74.
64. Saxon SA, Knight W, Reynolds DW, Stagnic S, Alford CA. Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis: A preliminary report. J Pediatr 1973; 82: 792-97.
65. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. Schizophr Res 2003; 62: 237-44.
66. Henriksen TH, Lende S. Treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis with chlorpromazin ointment. Lancet 1983; 1: 126.
67. Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD, Kujawa M, Kimmel SE. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. Neuropsychobiology 1998; 38: 185-91.
68. Wang HL, Xiang YT, Li QY i sur. The effect of artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naive persons with schizophrenia seropositive to *Toxoplasma gondii*. J Psychiatr Res 2014; 53: 119-24.
69. Shibre T, Alem A, Abdulani A i sur. Trimethoprim as adjuvant treatment in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Schizophr Bull 2010; 36: 846-51.
70. Sugden K, Moffitt TE, Pinto L, Poulton R, Williams BS, Caspi A. Is *Toxoplasma gondii* infection related to brain and behavior impairments in humans? Evidence from a population-representative birth cohort. PLoS One 2016; 11: e0148435.