

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/um:nbn:hr:217:172366>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI CI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

U INCI INFKEKCIJE PRAŽIVOTINJOM *Toxoplasma gondii* NA SISAVCE

EFFECTS OF INFECTION WITH PROTOZOA *Toxoplasma gondii* IN MAMMALS
SEMINARSKI RAD

Ana Drempti

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: Doc. dr. sc. Renata Matoni kin Kep ija

Zagreb, 2010.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. APICOMPLEXA (SPOROZOA, TRUSKOVCI).....	2
2.1 FUNKCIONALNA GRA A.....	2
2.2 RAZMNOŽAVANJE I ŽIVOTNI CIKLUS.....	2
2.3 TAKSONOMSKA RAZNOLIKOST.....	3
2.4 RAZRED COCCIDEA (ŠTITARCI).....	3
3. <i>Toxoplasma gondii</i>	4
3.1 ŽIVOTNI CIKLUS.....	5
3.2 EPIDEMIOLOGIJA I RAŠIRENOST.....	6
3.3 <i>T.gondii</i> I DOMAINI.....	7
4. UTJECAJ <i>T.gondii</i> NA OVJEKA.....	9
4.1 SHIZOFRENIJA.....	11
4.2 <i>T.gondii</i> 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 sjevernoafri kog 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 doma ina, 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.

Dalnjim 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 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, karakteristični za aglomeraciju 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 pri vrsti za njezinu površinu. Proces invazije nametnika u stanicu i njegovo zatvaranje u parazitoforni mjeđuhuri traje oko 10 sekundi. Budući da membrana parazitofornog mjeđuhuri a nema intramembranozne dijelove i markere membrane stanice domadara, ne može se stopiti s drugim membranama pa je tako spriječeno i stapanje s lisosomima.

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

2.2 Razmnožavanje i životni ciklus

Životni ciklus truskovaca je složen. Većinom imaju dvofaznu (gamagonija i sporagonija) ili trofaznu (shizogonija, gamagonija i sporagonija) izmjenu generacija. Životni ciklusi različitih rodova mogu se znatno razlikovati. Proces infekcije započinju sporozoiti. Oni su nastali umnožavanjem nakon mejotičke redukcione diobe (sporagonija). 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 sporagonije i gamagonije imaju uključen i dodatni stadij nespolnog razmnožavanja – shizogonija, koje dovodi do stvaranja mnogobrojnih merozoita. Ovu fazu potiče trofozoiti preobrazbom u shizonte. Oni rastu u velike mnogojezgrene ili visoko poliploidne stanice unutar stanica domadara. Obitelj ih karakterizira redukcija apikalnog kompleksa te razvoj dodatnih mikrospora ili oralnog aparata za uzimanje hrane. Na kraju rasta dolazi do

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

2.3 Taksonomska raznolikost

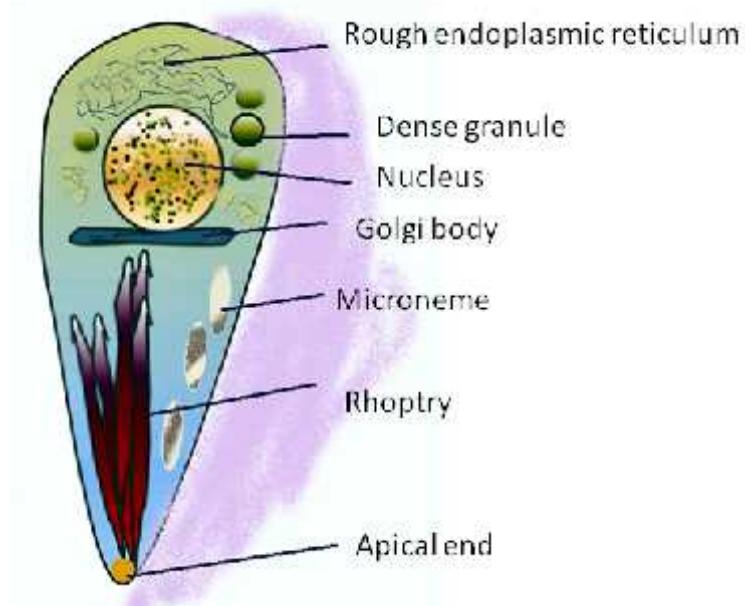
Do danas je otkriveno oko 4800 vrsta. Raspoređeni su u tri razreda: Gregarinea, Coccidea i Haematozoea (Primc Habdija,2006)

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 izlaze i se ovojnica (oocista). Sporogenija teže u dvije faze: prvo iz svake zigote nastane 4-32 sporoblasta, a zatim svaki sporoblast unutar vlastite ovojnica (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 sjevernoafri kom 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 stанице. Taj parazit živi, razvija se i razmnožava samo u živim stanicama, najčešće u retikuloendoteljnog 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 klorovodi ne 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).



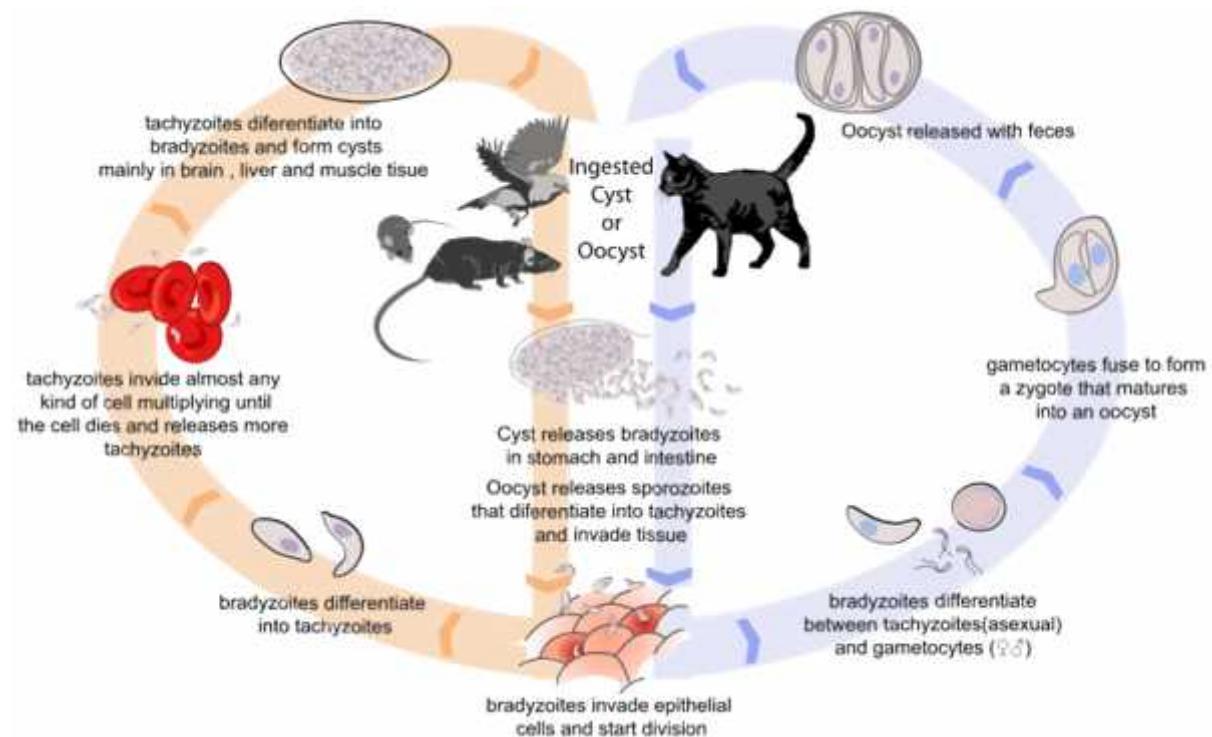
Slika 1. Struktura - *Toxoplasma gondii*

(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 laničkim porodicama 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 domaćem inu (kao i u konja, domaćem inu, mačka), parazit napada stanice tvore i tzv. intracelularne parazitoforme vakuole koje sadrže bradizoite, sporo repliciraju u formu parazita. Vakuolni oblik cističnih tkiva je najčešći u mišu, nomu, 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 nije 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)

Ma ka se zarazi tako da pojede cistu (hrane i se inficiranim mišem). Ciste preživljavaju prolaz kroz probavni trakt ma ke. 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 unose i oociste u organizam, naj eš e preko neopranog povr a ili nedovoljno kuhanog mesa. Parazit ulazi u krvni sustav preko crijevnog epitela.

3.2 EPIDEMIOLOGIJA I RAŠIRENOST

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

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

Infekcija *Toxoplasmom gondii* je vrlo uobi ajena, kako kod životinja tako i kod ovjeka, ali je incidencija vrlo varijabilna od regije do regije, što je povezano s brojnim ambijentalnim i socio-ekonomskim imbenicima. U zemljama s najve im dohotkom, u kojima se prehrana ma aka temelji na upakiranim proizvodima koji nisu inficirani, a podloge od sterilnih materijala se mijenjaju svaki dan, te životinje nisu onaj rezervoar parazita koji ina e ine u siromašnjim podru jima. Iako je ma ka važan izvor infekcije toksoplazmom, u razli itim se podru jima ta infekcija doga ala ak i bez prisutnosti te životinje. Ipak, misli se da 1% odraslih osoba ima barem jednu priliku godišnje da budu inficirane, zbog ega je iznad 35 - 40 godina ne manje od 40% populacije bilo inficirano, sa stopom od jedne infekcije na svakih 500 - 1000 trudno a (Berdoy, Webster i Macdonald, 2000.).

3.3 Toxoplasma gondii I DOMA INI

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

Jedan od prijelaznih doma ina *T.gondii* su i glodavci, miševi i štakori. Budući da parazit ne može završiti svoj životni ciklus u prijelaznim doma inima, evolucijskim se procesima olakšao šansu da dođe u organizam ma ke i uspije se razmnožiti.

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

Za takvo netipično, i za život opasno ponašanje štakora odgovorna je *T.gondii*. Parazit manipulira s mijenjanjem štakorove percepcije o opasnosti ma ke 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 domu inu jer u prijelaznom domu inu, štakoru, nema te mogućnosti i sa smrću u štakora umire i sam parazit. Budući da su miševi i štakori glavna prehrana ma ke, ova sposobnost manipulacije, koja je isprva bila nusprodot infekcije, evolucijski se održila (Berdoy, Webster i Macdonald, 2000.).

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

Ma ka može biti zaražena na dva moguća načina: ingestijom oocista neke druge ma ke koje su u okolišu dospjeli fecesom ili hrane i se nekim inficiranim prijelaznim oblikom.

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

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 mame, kao kona nog 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 znati da je pod utjecajem parazita.

Mali sisavci koji su pod pritiskom predadora imaju veliku selektivnu prednost. Štakori imaju prirodnu obrambenu reakciju, koja je evolucijski stvorena i uključuje i to što osjećaju miris mame. Iako i naivni laboratorijski štakori koji nisu bili u kontaktu s mamicama već nekoliko stotina generacija, i dalje imaju veliku averziju prema mamicama. Takvo prirodno antipredatorsko ponašanje i prirodna anksioznost koja izlazi na vidjelo u prisustvu mame, prepreka je parazitu da prijeđe na mamacu i time nastavi i završi svoj životni ciklus.

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

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

4. UTJECAJ *T.gondii* NA OVJEKA

T.gondii je naj eš i praživotinjski parazit u razvijenim zemljama. Slijede i inicijalnu akutnu fazu infekcije parazit poprima latentni oblik. Više od 80% populacije može biti inficirano ovim parazitom, što ovisi o prehrambenim navikama i izloženosti ma kama. 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 prepostavke.

Postoje 4 zasebna oblika toksoplasmoze. Najozbiljniji oblik je kongenitalna toksoplasmoza koja esto vodi k ozbiljnim malformacijama uklju uju i vodu u mozgu (hidrocefalus), unutar-cerebralnu kalcifikaciju i izuzetno smanjenu glavu (mikrocefalija). Drugi oblik je ste ena akutna toksoplasmoza. Odlikuje se nazo noš u *T. gondii* tahizoita u krvi i drugim tkivima zaraženih osoba i složenim klini kim simptomima koji variraju od groznice i glavobolje do ozbiljnih neuroloških i psihijatrijskih poreme aja. Ipak, u ve ini slu ajeva akutna toksoplazmoza je samo blaga bolest koja se esto pogrešno dijagnosticira kao obi na bakterijska ili virusna infekcija. Rijetko akutna toksoplasmoza evoluira u kroni nu bolest u kojoj klini ki simptomi kao i visoki titri specifi nih 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 živ anom i miši nom tkivu doma ina. Latentna toksoplasmoza vjerojatno traje cijeli život zaražene osobe i može se pretvoriti u akutnu toksoplasmozu samo nakon ozbiljnih ošte enja imunosnog sustava (AIDS, tretman imunosupresivnim lijekovima), (Flegr i Havli ek, 1999.).

U istraživanje su uklju eni razli iti 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 trudno e (Fleger, 2007.). U ve ini studija su prona ene razlike izme u inficiranih i zdravih osoba i te razlike nisu iste za muškarce i žene. Kod zaraženih muškaraca uo ena je niža snaga superega i visoka budnost. Takvi muškarci su prije bili skloni zanemariti pravila i bili su sumnji avi i ljubomorni. Zaražene žene se potpuno razlikuju od zaraženih muškaraca. Pokazuju ve u srda nost i imaju ve u snagu super ega što govori da su savjesnije, uporne i moralnije. Zajedni ko i za muškarce i žene je ve i strah u usporedbi sa

zdravim ispitanicima. Tako er, razlike u osobnim faktorima su bile ve e 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 prške bolnice koji su stradali u raznim prometnim nesre ama ili kao voza i ili kao pješaci i otkriveno je da su mnogi od njih imali infekciju *T.gondii*. Došlo se do zaklju ka da infekcija toksoplazmom pove ava šansu za prometnu nesre u za 2,65 puta više nego što bi se dogodilo kod zdravih ljudi. To opet ne mora biti 100% to no jer postoje i drugi imbenici, ali i sama slu ajnost za te nesre e. Isto istraživanje je provedeno i u bolnici u Turskoj i dobiveni su isti rezultati (Flegr, Klose, Novotná, Berenreitterová i Havlí ek, 2009).

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

Djelovanje parazita na ponašanje ve je navedeno na primjeru štakora. Parazit upravlja ponašanjem prijelaznog doma ina da bi si pove ao šansu za prijelaz u kona nog doma ina, ma ku. Ljudi su u ovom slu aju slijepi doma ini jer parazit ostaje zauvijek „zato en“ u organizamu ovjeka jer u današnje vrijeme mala vjerojatnost da e ovjeka pojesti divlja ma ka. Parazit ostaje „zarobljen“ u organizmu ovjeka i smr u ovjeka umire i sam parazit. Me u našim precima primatima to nije bio uvijek slu aj, jer mnoge primate pojedu ma ke i parazitu se omogu i šansa da završi svoj životni ciklus.

Poznato je da *T.gondii* pove ava razinu dopamina kod glodavaca, a dokazano je da se tretiranjem glodavaca selektivnim dopaminom (unesenim inhibitorom) diferencijalno mijenja ponašanje inficiranih i zdravih glodavaca. Mechanizam poveanja dopamina uz pomo *T.gondii* nije poznat, ali to otpuštanje dopamina može pove ati upale. Dopamin dovodi do neravnoteže izme u mezolimbi ke i mezokortikalne regije u mozgu i sumnja se da ima ulogu u razvoju shizofrenije. I to ukazuje na povezanost izme u shizofrenije i toksoplazmoze.

Razlike u koli ini testosterona zdravih i inficiranih ljudi tako er mogu biti važan imbenik u promatranju infekcije toksoplazmom. Pove ana razina testosterona kod inficiranih osoba uzrokuje duže trajanje trudno e, povezana je s tjelesnom težinom muškaraca, ali i drugi ijjim 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 doma ina, kao pove anje testosterona, jer se time narušava imunološki sustav doma ina i time se pove ava šansa za preživljavanjem parazita u organizmu doma ina (Henriquez, Brett, Alexander, Pratt i Roberts, 2009.).

4.1 SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je težak i iscrpljuju i psihi ki poreme aj koji ima 1% - tnu u estalost 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 povla enje, kognitivni deficiti) ne lije e lijekovima. Napad ove bolesti može varirati od kasne tinej erske do rane odrasle dobi, a epizode psihote se mogu pojavititi tijekom cijelog života bolesnika.

Uzroci shizofrenije su se tek nedavno po eli razjašnjavati. Imbenici rizika za shizofreniju su genetska predispozicija, napadi na neurološki razvoj i imbenici okoliša. Postaje jasno da ti potencijalni uzroci dovode do disfunkcije povezanih regija mozga koji uklju uju kortikolimbotalami ku petlju i koja rezultira manifestacijom simptoma. Ovaj sklop koristi razne neurotransmitere, uklju uju i dopamin, 5 – HT i glutamat. Dopamin je glavni neurotransmiter koji utje e na shizofreniju. Pacijenti sa shizofrenijom imaju poja anu koncentraciju dopamina u organizmu. Antipsihotici smanjuju halucinacije i zablude pacijenata blokiranjem dopaminskih receptora D2. Stoga se i prepostavlja da dopamin ima važnu ulogu u shizofreniji. U inci psihoti nih lijekova ketamina i phencyclidina, (koji su antagonisti receptora NMDA, podtipa receptora glutamata, koji razvijaju pozitivne i negativne simptome kao i kognitivne deficite povezane s boleš u), pružaju korisne alate u predklini koj studiji za upoznavanje mehanizma bolesti i pomažu u otkrivanju ciljanih terapija. Terapijski potencijal lijekova koji mijenjaju prijenos glutamata vrlo su u inkoviti u lije enju bolesti.

Kao što je ve 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 po etku otkrivanja. Zanimljivo je da ti geni imaju klju nu ulogu u neurološkom razvoju jer utje u na promjenu neurotransmisije glutamata ili/i dopamina.

Osim genetskih imbenika, vrlo važnu ulogu u razvoju psihi kih poreme aja imaju i ekološki imbenici. Neki od imbenika okoliša komuniciraju s genetskim imbenicima pri emu se aktivira bolest.

Opstetri ke posljedice kao što su prijevremeni porod, niska poro ajna težina, preeklampsija (trudno om inducirana hipertenzija), Rhesus nepodudarnost, reanimacija kod ro enja i mnoge druge, smatra se da su ekološki faktori za razvoj shizofrenije.

U posljednje vrijeme porastao je interes za ulogu uzro nika kao faktora u razvoju psihi kih poreme aja. Imunološka, epidemiološka i neurološka istraživanja pokazala su interakciju i mogu e sudjelovanje rubeole, influence, herpes simplex 1 i 2, citomegalovirusa, poliovirusa i parazita *T.gondii* u shizofreniji. Do danas su studije promatranja u inka uzro nika shizofrenije pokazala da su utjecaji infekcije tijekom postnatalnog i prenatalnog perioda razli ite. Za infekcije tijekom trudno e se ne smatra da su neposredan uzrok ošte enju mozga, ve se smatra da je za to odgovoran imunološki odgovor majke na infekciju. Reakcije koje uklju uju citokin mogu utjecati na proces neurološkog razvoja, kao što je razvoj sinapsa, ali i na smrt stanica. Ovi smanjeni neurorazvojni procesi pove avaju rizik od razvoja bolesti u odrasloj dobi. Mehanizmi psihi kih posljedica zaraze tijekom postnatalnog perioda još uvijek nisu jasni. Me utim, nedavne studije govore o povezanost izme u disregulacije imunološkog sustava, metabolizma triptofana i shizofrenije. Osobe sa shizofrenijom su pokazale da imaju Th2 baziran imunološki odgovor. To dovodi do inhibicije enzima IDO ostavljaju i triptofan da se metabolizira prvenstveno preko TDO. U središnjem živ anom sustavu to se doga a samo u astrocitama gdje je KYNA kona ni proizvod. KYNA je endogeni NMDA receptor i tako er blokira nikotinski acetilkolinski receptor. Akumulacija ovog metabolita može dovesti do smanjene funkcije glutaminskog sustava, koja može biti povezana s psihotni simptomima, kao i kognitivna disfunkcija (Henriquez, Brett, Alexander, Pratt i Roberts, 2009.).

4.2 T.gondii I SHIZOFRENIJA

Nedavna epidemiološka istraživanja pokazuju da infektivni imbenici 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 maternosti 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 mrtvorođenja djece. Parazit može preći kroz placentu i inficirati fetusa. Simptomi kongenitalne toksoplazmoze su abnormalne promjene u velini glave (hidrocefalija i mikrocefalija), intrakranijalne kalcifikacije, gluhoće, napadaji, cerebralna paraliza, oštete enje mrežnice i mentalna retardacija. Neke posljedice prirođenih toksoplazmoza nisu vidljive pri rođenju i ne ispoljavaju se sve do drugog ili trećeg desetljeća života. Hidrocefalija, površana ventrikularna površina i kognitivna oštete enja 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 zabluđujuću (uvjerenu je da nema vene u rukama i nogama), ali i neorganizirano govor. 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 to da ne 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 toksoplazmom prikazuju da se takav izmjenjen mentalni status pojavljuje u okviru 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 promjene, 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 trimethoprim-sulfamethoxazol 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 Havlíček, 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 Princ 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 dosjeti u organizam ma ke jer se jedino u predstavnicima te porodice može razmnožavati. U svom životnom putu parazit nailazi na razne doma ine, od prijelaznih pa ak i slijepih. Da bi si poveao vjerljivost prijelaza iz prijelaznog u kona nog doma ina, razvile su se odreene evolucijske prilagodbe. Sposobnost kojom *T.gondii* raspolaze je sposobnost manipulacije ponašanjem doma ina. Parazit utječe na ponašanje miševa na taj način da ublaži njihov urojeni strah od mačaka i samim time miš postaje lak plijen, a parazit uspije prije i u mačku.

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

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

Proučavanjem ovog parazita i njegovog utjecaja na ovjeka, 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 schizophrenia, 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.