

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
VPLIV PARAZITA TOXOPLASMA GONDII NA
VEDENJE LJUDI IN ŽIVALI

ANJA BREGAR

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Vpliv parazita *Toxoplasma gondii* na vedenje ljudi in živali

(The influence of the *Toxoplasma gondii* parasite on the human and animal
behavior)

Ime in priimek: Anja Bregar
Študijski program: Biodiverziteta
Mentor: doc. dr. Vladimir Ivović

Koper, februar 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Anja BREGAR

Naslov zaključne naloge: Vpliv parazita *Toxoplasma gondii* na vedenje ljudi in živali

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 24

Število slik: 9

Število referenc: 34

Mentor: doc. dr. Vladimir Ivović

Ključne besede: *Toxoplasma gondii*, parazit, vedenje

Izvleček: V zaključni nalogi je predstavljen parazit *Toxoplasma gondii*, njegove življenjske oblike, življenjski krog, možne poti prenosa in bolezen toksoplazmoza, ki se lahko pojavi ob okužbi. *T. gondii* je obligatorni intracelularni protozojski parazit in ena najbolj znanih zoonoz na svetu. Spada v debla Apicomplexa in podrazred Coccidia. Glavni cilj naloge je spoznati možne vplive parazita na vedenje živali in ljudi. Pri živalih so opisane predvsem raziskave vedenja pri glodavcih, pri ljudeh pa se osredotočam na nekatere mentalne bolezni, kot so shizofrenija in depresija, ki jih povezujejo s parazitom. Gre za kompleksen organizem, in čeprav spada med najbolj raziskane parazite, o njem še vedno ne vemo dovolj. Njegovo delovanje in predvsem vplive na živa bitja je potrebno bolje raziskati, saj ima v primeru okužbe zelo velik vpliv na človeka in njegovo kakovost življenja. Gradivo za pregledno zaključno nalogo je pridobljeno iz znanstvenih baz strokovnih člankov.

Key words documentation

Name and SURNAME: Anja BREGAR

Title of the final project paper: The influence of the *Toxoplasma gondii* parasite on the human and animal behavior

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 24 Number of figures: 9

Number of references: 34

Mentor: Assist. Prof. Vladimir Ivović, PhD

Keywords: *Toxoplasma gondii*, parasite, behavior

Abstract: This work focuses on the parasite *Toxoplasma gondii*, its life forms, life cycle, possible transmission pathways and the disease of toxoplasmosis that can occur at the time of infection. *T. gondii* is an obligate intracellular protozoan parasite and one of the world's most prominent zoonoses. It belongs to the phylum of Apicomplex and subclass Coccidia. The main objective of this study is to highlight the potential effects of the parasite on the animal and human behavior. In animal studies, rodent behavior studies are mainly described, and in human studies, the focus is on some mental illnesses, such as schizophrenia and depression, which are associated with the parasite. It is a complex organism, and although it is one of the most studied parasites, we still do not know enough about it. Its life strategies and, above all, the effects on living organisms need to be explored better, since it has a significant impact on the humans and their quality of life. The data for this work was acquired from available internet databases and scientific articles.

ZAHVALA

Za pomoč pri izdelavi zaključne naloge, za vse nasvete, razlage in predlagano ter poslano literaturo se v prvi vrsti zahvaljujem mentorju dr. Vladimirju Ivoviću. Malokateri študent ima takšno srečo pri izbiri mentorja.

Nazadnje se zahvaljujem še družini in fantu Aljažu, ki so me ves čas študija podpirali in spodbujali ter poslušali moje navdušenje in novo pridobljeno znanje o *Toxoplasmi gondii*.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	ZGODOVINA RAZISKOVANJA PARAZITA.....	2
3	ŽIVLJENJSKE OBLIKE PARAZITA.....	3
3.1	Trofozoit.....	3
3.2	Bradizoit in tkivne ciste.....	4
3.3	Oociste.....	7
4	ŽIVLJENJSKI KROG.....	9
5	POTI PRENOSA PARAZITA.....	11
6	TOKSOPLAZMOZA.....	13
6.1	Pridobljena toksoplazmoza.....	13
6.2	Prirojena toksoplazmoza.....	13
7	VPLIV NA VEDENJE ŽIVALI.....	14
8	VPLIV NA VEDENJE LJUDI.....	16
9	ZAKLJUČEK.....	20
10	LITERATURA IN VIRI.....	21

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1: Zgradba trofozoita (Rigoulet in sod. 2014).....	4
Slika 2: Tkivne ciste z bradiozoiti v notranjosti (Dubey in sod. 1998).....	5
Slika 3: Pogostost tkivnih cist v mesnih izdelkih (Tenter in sod. 2000).....	6
Slika 4: Zgradba oocite od nesporulirane do sporulirane (Dubey in sod. 1998).....	8
Slika 5: Življenjski krog <i>T. gondii</i> (Robert-Gangneux in Darde 2012).....	10
Slika 6: Urbano – ruralni gradient (Gilot-Fromont 2012).....	11
Slika 7: Poti prenosa <i>Toxoplasme gondii</i> (Robert-Gangneux in Darde 2012).....	12
Slika 8: Povprečje obiskov okuženih in neokuženih podgan štirih prostorov, odišavljenih z urinom (Berdoy in sod. 2000).....	15
Slika 9: Odstotek seroprevalence pri kontrolnih osebah in udeležencih v nesrečah (Flegr in sod. 2002).....	19

SEZNAM KRATIC

PVM: parazitoformna vakuola.

IgG: imunoglobulin G, prevladujoče protitelo v serumu človeka in predstavlja pomembno obrambo pred bakterijam, virusom, toksinom. Edino protitelo, ki prehaja skozi placento.

IgM: imunoglobulin M, prvo protitelo, ki nastane po antigenski stimulaciji.

IL-6: interleukin-6, del imunskega odziva, ki stimulira rast belih krvničk.

TNF- α : kratica za tumor nekrotizirajoči faktor. Spada med citokine in je vključen v reakcijo imunskega odziva na akutno fazo okužbe.

Th: oznaka za celice pomagalke oz. limfocit T, ki pomaga limfocitu B pri sintezi protiteles.

Limfociti B: limfocit, ki je del kostnega mozga in pomaga pri imunskem odzivu.

1 UVOD

Toxoplasma gondii je obligatorno intracelularni parazit (Hsu in sod. 2014) in je eden najboljše raziskanih in razširjenih kokcijev (Dubey 2008; Dubey 2010). To je podrazred mikroskopskih, enoceličnih zajedavskih praživali iz reda trosovcev (Banič in sod. 2013). Približno tretjina človeške populacije je okužena s to zoonozo, ki jo imenujemo toksoplazmoza (Elmore 2010). Bolezen je za ljudi z zdravim imunskim sistemom ponavadi asimptomatska, medtem ko je za ljudi z oslabljenim imunskim sistemom smrtna (Tenter in sod. 2000; Dubey 2010). Okužijo se lahko vse homeotermne živali, ki so vmesni gostitelji, medtem ko so mačke končni gostitelji. Znan je po svojem kompleksnem prenosu iz organizma v organizem (Gilot-Fromont in sod. 2012). Človeka lahko prizadene z obilico simptomov, od minimalnih do smrtonosnih, odvisno od imunskega odziva vsakega posameznika (Pedersen in sod. 2012). Najnovejše študije se večinoma ukvarjajo z raziskavami sprememb vedenja pri okuženih ljudeh (Flegr 2007), na primer shizofrenija, depresija in samomorilnost (Hsu in sod. 2014).

Glavni namen naloge je spoznati razsežnosti vpliva parazita *T.gondii* na vedenje gostiteljev in zakaj do tega pride. Želim ugotoviti tudi ali do vedenjskih motenj pride samo zaradi povečane možnosti prenosa parazita ali je razlog kje drugje. Za boljše razumevanje tega področja sem v nalogi podrobneje opisala življenjske oblike parazita, njegov krog, poti prenosa in bolezen toksoplazmozo.

Zaključna naloga je preglednega tipa. Literaturo sem večinoma iskala v elektronskih zbornikih znanstvenih gradiv, kot so Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, nekaj literature pa mi je priskrbel mentor. Za lažje razumevanje nekaterih terminov sem si pomagala z internetnima stranema English Encyclopedia in Termania. V nalogi so zajete zgodovina raziskovanja, življenjske oblike parazita in poti prenosa. Del je posvečen bolezni toksoplazmoza, ki lahko z blažjimi ali hujšimi simptomi prizadene človeka. Glavni del naloge je namenjen vplivom parazita na vedenje tako živali kot ljudi.

2 ZGODOVINA RAZISKOVANJA PARAZITA

Parazita *Toxoplasma gondii* sta po naključju odkrila raziskovalca Charles Nicolle in Louis Manceaux leta 1908, in sicer v severnoafriškem glodavcu *Ctenodactylus gundi*. Poimenovala sta ga po tej gostiteljski vrsti, prišlo pa je do manjše napake pri črkovanju (Ferguson 2009; Dubey 2010). Sprva sta *T. gondii* zamenjala za piroplazmid, nato z bičkarjem iz rodu *Leishmania*, šele kasneje sta ugotovila, da gre za nov organizem (Dubey 2008). Istega leta ga je na območju Brazilije v zajcu odkril še Alfonso Splendore, a ga ni poimenoval. Odkritje parazita je povzročilo pravo znanstveno evforijo, saj je vodilo v številne raziskave znotraj mnogih znanstvenih disciplin: epidemiologija, imunologija, človeška psihologija, celična biologija in človeške bolezni (Ferguson 2009; Dubey 2010).

V naslednjih desetletjih so poleg glodavcev odkrili številne druge gostitelje tega parazita, in sicer ptice (Dubey 2008), človeka ter njegove domače živali (Ferguson 2009). Prva sta viabilno *T. gondii* iz živali izolirala znanstvenika Albert B. Sabin in Peter K. Olitsky leta 1937, dve leti kasneje pa jo je Abner Wolf s sodelavci izoliral še iz človeka. Sabin je leta 1941 ugotovil, da sta izolata identična, torej gre tako pri živalih kot pri ljudeh za identičnega parazita (Dubey 2008). Sabin in Olitsky sta v svoji raziskavi ugotovila, da je parazit obligatorno intracelularen. V laboratorijskih razmerah se je prenašal, ko so okužen možganski homogenat vstavili v možgane, pod kožo ali v trebušno mreno živali. Laboratorijske opice, ki so okrevale po okužbi, so imele v telesu protitelesa. Ugotovila sta še, da če se miši prehranjujejo z mesom okužene miši, tudi one postanejo okužene (Ferguson 2009; Dubey 2010).

Sledile so raziskave morfologije in življenjskega kroga parazita. V drugi polovici 20. stoletja sta k razumevanju morfologije, življenjskih oblik in življenjskega kroga parazita največ doprinesla Jacob K. Frenkel in Jitender P. Dubey. Znanstveniki so velik del raziskav takrat namenili prenosu parazita iz osebka na osebek. Razkrili so prirojen prenos pri različnih organizmih, prenos ob uživanju okuženega mesa in prenos prek mačjih iztrebkov. Tako so določili tudi vmesnega gostitelja, torej vse homeotermne živali, in končnega gostitelja, ki so predstavniki družine *Felidae* (Dubey 2008).

Konec 20. stoletja so raziskali tudi genetiko in različne seve parazita. Ker ima parazit precej velik vpliv na človeka in njegovo zdravje, je bila večina raziskovalnega dela namenjena prav temu. Pri že okuženih osebkih so našli protitelesa, kar je pomenilo, da se telo do neke mere pred parazitom lahko brani. Obolenje, ki ga parazit povzroči, imenujemo toksoplazmoza, katero so znanstveniki že v prvi polovici 20. stoletja delili na prirojeno in pridobljeno. Prvi dokazani primer prirojene toksoplazmoze je s sodelavci opisal Wolf leta 1939, medtem ko je prvi primer pridobljene toksoplazmoze v otroku našel Sabin leta 1941. Živalsko toksoplazmozo so našli nekaj desetletji pred človeško, in sicer v psu, kasneje pa v še kar nekaj drugih živalskih vrstah (Dubey 2008).

Po odkritju toksoplazmoze so sledile raziskave za preprečevanje in zdravljenje okužbe. Za ugotavljanje diagnoze sta Albert B. Sabin in Harry A. Feldman iznašla test, ki je po njima imenovan in se uporablja še danes. Za zdravljenje toksoplazmoze je bilo nato odkritih kar nekaj učinkovitih spojin, kot preventivni ukrep pa so znanstveniki predlagali testiranje nosečnic in tako zmanjšali prirojeno toksoplazmozo. Konec 90-ih so odkrili tudi ustrezna cepiva za zaščito vmesnih gostiteljev in preprečevanje mačkam, da bi okužbo prenašale z oocistami (Dubey 2008).

3 ŽIVLJENJSKE OBLIKE PARAZITA

Parazit se pojavlja v treh infektivnih oblikah: trofozoit ali tahizoid, tkivne ciste in oociste (Dubey in sod. 1998).

3.1 Trofozoit

Trofozoit, tahizoid ali endozoid (Slika 1) je faza parazita, ki je bila odkrita leta 1908 v glodavcu *Ctenodactylus gundi* (Dubey 2008). Ime za tahizoid izhaja iz grške besede »tachos«, kar pomeni hitrost. Za to obliko je značilno hitro podvojevanje, ki lahko poteka v kateri koli celici vmesnega gostitelja, pri končnem gostitelju, mački, pa je podvojevanje onemogočeno le v epiteljskih črevesnih celicah (Dubey in sod. 1998).

Imajo značilno lunasto obliko, s koničasto oblikovanim anteriornim in zaobljenim posteriornim delom. Obdani so s parazitoformo vakuolo, ki jih varuje pred celičnim imunskim sistemom in omogoča lažje premikanje (Dubey in sod. 1998). Anteriorni del parazita je sestavljen iz apikalnih sekretornih organov, ki so odgovorni za prodiranje ali penetracijo parazita v gostiteljsko celico (Alexander 2005; Weiss in Kim 2007). Posebnost je še jedro, ki je za razliko od bradizoita na sredini trofozoita (Dubey in sod. 1998).



Slika 1: Zgradba trofozoita (ASO: apikalno sekretorni organi, NU: jedro, PVM: parazitoforna vakuola) (Rigoulet in sod. 2014).

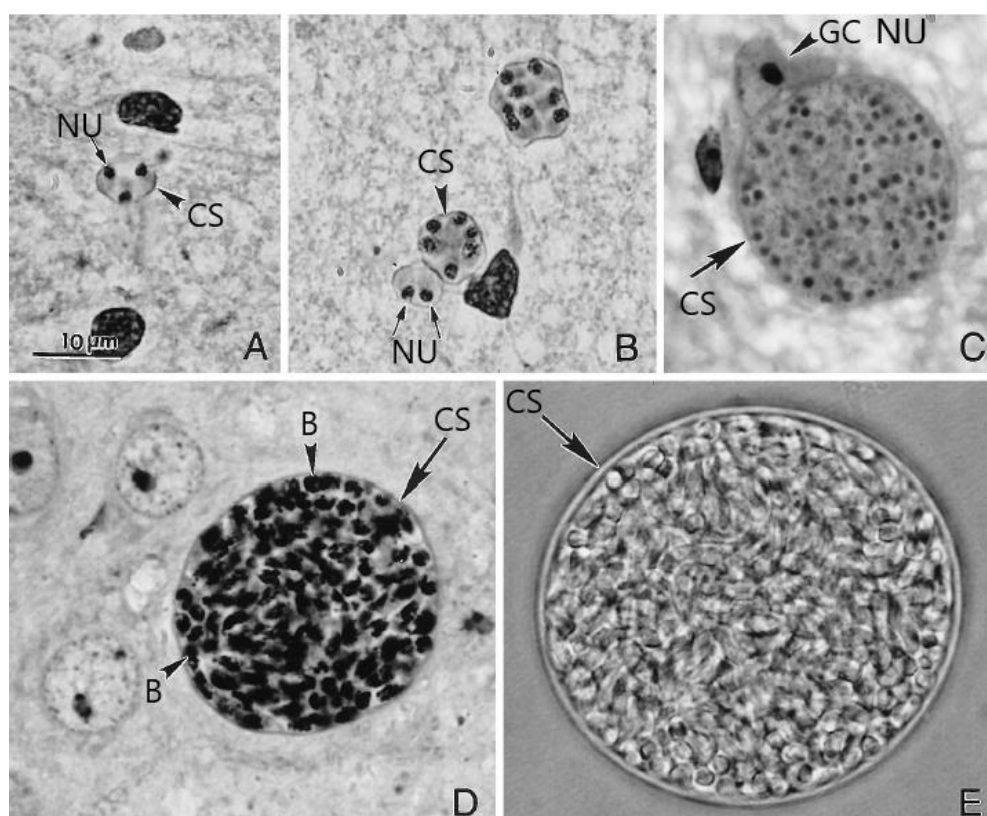
Trofozoit je značilen za akutno infekcijo, kar pomeni, da je prva razvojna oblika parazita, ki se razvija v telesu po okužbi. Razlog, da je prenos in razvoj trofozoitov tako hiter pripisujemo temu, da se večinoma pojavljajo v telesnih tekočinah (Da Silva in Langoni 2009). Poleg v krvi in mleku so lahko prisotni še v ostalih telesnih tekočinah: v slini, urinu, solzah in spermi. Zaenkrat še ni dokazano, da bi se preko teh tekočin tudi dejansko prenašal (Tenter in sod. 2000, Dubey 2010).

Zunaj gostitelja je trofozoit zelo občutljiv na okoljske dejavnike in hitro propade. Horizontalen prenos zato ni mogoč, zgodi se lahko le redko. Prav tako so občutljivi na protolitične encime, ki se izločajo ob želodčni prebavi, zato gostitelja s penetracijo v tkiva, kri ali limfo, najverjetneje okuži še preden pride do želodca in encimov v njem. Kljub temu, da jih zunanji dejavniki ponavadi uničijo, lahko ostanejo prisotni v hrani, npr. v jajcih ali mleku. Te lahko uničimo s segrevanjem ali soljo (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007).

3.2 Bradizoit in tkivne ciste

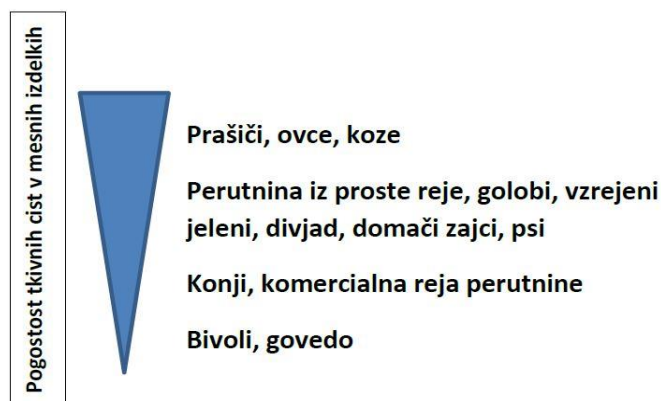
Ime bradizoit (Slika 2) izhaja iz grške besede »počasi«, saj je znotraj tkivnih cist podvajanje te oblike parazita počasno. Poimenujemo jih tudi cistozoit (Dubey in sod. 1998). Najdemo jih znotraj tkivnih cist, ki so značilne za kronično infekcijo (Da Silva in Langoni 2009). Podvajajo se v procesu, imenovanem endodigenija. To je proces nespolnega razmnoževanja, značilen za nekatere kokcidije, pri katerem znotraj matrine celice nastane dve hčerinski celici (Dubey 2010; Malhotrain sod. 2013). Bradizoit se od

trofozoita anatomsko razlikuje bolj malo (Dubey 2008), po obliki pa so bradiozoiti tanjši (Dubey in sod. 1998). Ta infektivna faza je bistvena, saj ni odvisna od gostiteljevega imunskega odziva. Tkivne ciste se znotraj celice tvorijo tri dni po okužbi s trofozoiti (Dubey 2008). Najpogosteje se pojavljajo v mišičnem ali možganskem tkivu, torej v centralnem živčnem sistemu, skeletnih in srčnih mišicah ter v očesih. Manj pogoste so v visceralnih organih, torej v pljučih, jetrih in ledvicah (Weiss in Kim 2007; Malhotra in sod. 2013). V gostitelju najverjetneje ostanejo celo življenje (Tenter in sod. 2000).



Slika 2: Tkivne ciste z bradiozoiti v notranjosti. (Slika A) Vidni trije bradiozoiti z jedri (NU) in cistično steno (CS). (Slika B) Tri tkivne ciste, vidna jedra (NU) in cistična stena (CS). (Slika C) Zrelejša tkivna cista z številnimi bradiozoiti v notranjosti. Obdaja jo cistična stena (CS), vidno tudi jedro gostiteljske celice (GCNU). (Sliki D in E) Veliki tkivni cisti, z dobro vidno cistično steno (CS) in številnimi bradiozoiti v notranjosti (B). (Dubey in sod. 1998).

Tkivne ciste lahko vsi homotermni organizmi zaužijejo z okuženim mesom (Slika 3). Človek se največkrat okuži z mesom svinjine, jagnjetine in kozjim mesom, manj pogosto je parazit prisoten v perutnini, zajčjem in konjskem mesu, le redko pa je okuženo goveje ali bivolje meso. To dokazuje tudi prisotnost protiteles, ki je pri ovcah okoli 92-odstotna, pri bivolu pa 20-odstotna (Tenter in sod. 2000). Podatki o okuženosti ljudi se močno razlikujejo glede na države, torej prehranjevalno kulturo, in tudi glede na to, iz kje je meso uvoženo (Tenter in sod. 2000).



Slika 3: Pogostost tkivnih cist v mesnih izdelkih (Tenter in sod. 2000).

Problematika parazita je zaradi vpliva na človekovo zdravje vedno bolj prepoznavna, zato so se v zadnjih desetletjih pri reji farmnih živali razvili številni upravljalški ukrepi, ki so pripomogli k manjšemu številu okužb. Mednje prištevamo predvsem: živali, ki so namenjene mesni predelavi, so za čas življenja zaprte v hlevih, v hlev je preprečen vstop podganam, pticam in insektom, saj lahko prenašajo parazita. Farmne živali se hrani s sterilizirano hrano, vstop v hlev in skladišča hrane je nadzorovan, hišni ljubljenci imajo vstop v hlev onemogočen. Tkivne ciste so lahko prisotne tudi v divjačinskem mesu, poljskih zajcih, divjih svinjah, jelenjadi, medvedu in kenguruju. Vse to so poleg rejnih živali potencialni viri okužb za človeka. Do okužbe ne pride samo ob uživanju mesa, ampak tudi pri odiranju živali za krzno, kar se je pri Inuitih izkazalo za vir okužb pri nosečih ženskah. Ta primer kaže, da je kljub majhni prisotnosti okužb v hladnem območju infekcija s parazitom možna (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey 2010).

Bradizit je odpornejši na prebavne encime kot trofozoit, zato njegovo zaužitje pri gostitelju privede do okužbe. Odpornost na zunanje razmere pa je še vedno manjša kot pri oocistah. Tkivne ciste relativno dobro prenašajo temperaturne spremembe, saj v truplih, ki so shranjena pri 1–4 °C preživijo do 3 tedne, pri temperaturah do –8 pa do enega tedna. Nižje temperature redko preživijo. Zgornja meja preživetja bradizitov je okoli 67 °C, torej če meso segrevamo nad to temperaturo, možnosti okužbe ni. Pri nižjih temperaturah kuhanja je ključno, da okuženo meso segrevamo dovolj časa. V laboratorijskih pogojih na primer tkivne ciste ostanejo viabilne, če jih 4 minute segrevamo na 60 °C in 10 minut na 50 °C. Ubijemo jih tudi z nekaterimi tehnikami konzerviranja, npr. soljenje, prepariranje s saharozo ali dimljenje. Vse je seveda odvisno od koncentracije teh sestavin in od temperature shranjevanja. V laboratorijskih pogojih je bilo ugotovljeno, da 6-odstotna koncentracija NaCl ubije cisto pri vseh temperaturah, pri nižjih koncentracijah pa še nekaj časa ostanejo viabilne. Mesa med pripravo ne smemo pokušati, najbolj se morajo tega ukrepa držati nosečnice. Prav tako je pomembna higiena v kuhinji. Na Norveškem je raziskava pokazala, da je čiščenje nožev, potem ko smo jih uporabljali za rezanje mesa,

velik faktor tveganja pri nosečih ženskah. Zato je pomembno, da ob kontaktu s surovim mesom roke in pribor, ki smo ga pri pripravi mesa uporabljali, umijemo z vodo in milom, saj to uniči tako trofozoite kot tkivne ciste (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey 2010).

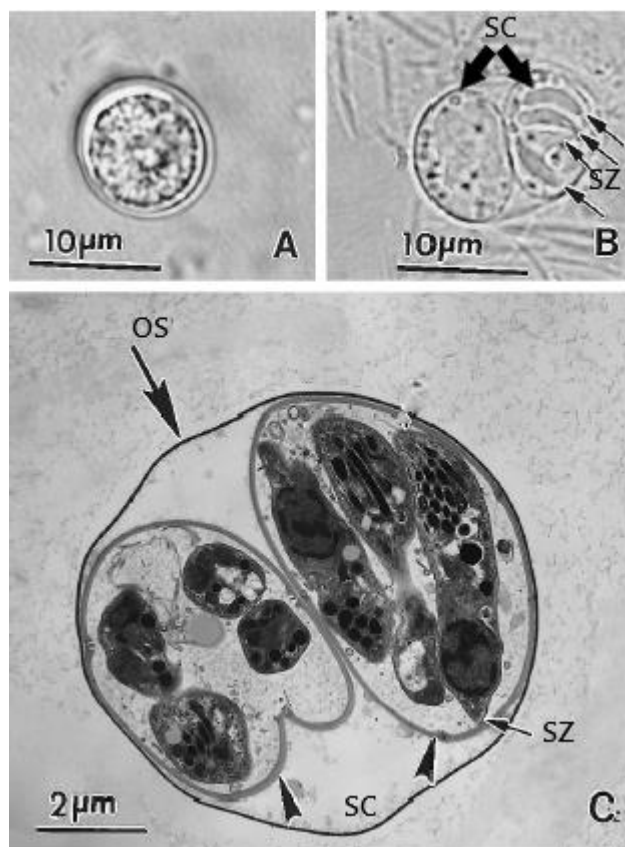
V človeški populaciji se verjetnost okužbe in razvoja toksoplazmoze razlikuje glede na različne kulture in prehranjevalne navade. Pomembno je, katero meso za prehranske namene prevladuje, ali se populacija prehranjuje s surovim mesom, higienske razmere in odstotek okuženih farmnih živali. Za primerjavo razlik med državami in njihovimi kulturnimi in prehranjevalnimi navadami bomo vzeli Francijo, Norveško in Poljsko. V Franciji je prehranjevanje s surovo govedino močnejši faktor tveganja kot uživanje jagnjetine, na Norveškem je prehranjevanje s surovo jagnjetino večji faktor tveganja kot uživanje surove svinjine, medtem ko je na Poljskem surova svinjina največji faktor tveganja. Za primer različne okuženosti živali lahko vzamemo Norveško, kjer je okuženih okoli 18 % ovc in le 3 % prašičev, medtem ko je na Poljskem okuženih 36 % prašičev (Tenter in sod. 2000).

3.3 Oociste

Oocista je najbolj odporna in nezrela oblika parazita (Da Silva in Langoni 2009) in za razvoj potrebuje končnega gostitelja, torej mačke. Do sedaj so zabeležili 17 vrst divjih mačk, ki parazitu služijo kot končni gostitelj. Pri populaciji domačih mačk so zabeležili kar 75-odstotno prisotnost protiteles, odvisno od tipa prehranjevanja in življenjskega prostora, torej ali so notranje ali zunanje mačke. Okuženost potepuških in divjih mačk je ponavadi višja kot okuženost mačk v urbanem in suburbanem okolju. Mačke so najpomembnejši gostitelj za prenos parazita, kar dokazuje dejstvo, da je *T. gondii* na izoliranih otokih, kjer mačk ni, odsotna (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey 2010).

Mačke po prvi okužbi v okolje prek iztrebkov izpustijo velike količine oocist, tudi do 100 milijonov. Sprva so znanstveniki verjeli, da je izpuščanje oocist po sekundarni okužbi redko, novejša raziskava pa kažejo na to, da mačka po primarni okužbi ni imuna na parazita in lahko oociste izpušča čez približno 6 let. seveda pa je za to potrebna ponovna okužba s parazitom. Znani pa so tudi redki primeri, ko mačka ponovno izpušča oociste, čeprav ni prišlo do sekundarne okužbe. Kaj sproži ta proces, še ni znano. Domače mačke so ključni prenašalci med vsemi predstavniki družine *Felidae*. Okužene mačke, ki živijo kot hišni ljubljenci, lahko z izpuščanjem oocist v hišo ogrozijo svoje lastnike in jih izpostavijo okužbi. Potepuške mačke in zunanje mačke, ki so prisotne na kmetijah, pa človeka ogrožajo posredno prek živine, ki je namenjena prehrani. Oociste so infektivne šele, ko v okolju poteče sporulacija (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey

2010). Nesporulirane oociste (Slika 4, A) so kroglaste oblike, medtem ko je sporulirana lahko elipsoid. Vsaka sporulirana oocista (Slika 4, B in C) vsebuje po dve sporociti in te po štiri sporozoite. Sporociti obdaja zelo odporna oocistična stena (Dubey in sod. 1998). Stik z mačko še ne pomeni tveganja za okužbo, sploh če dosledno upoštevamo preventivne ukrepe in mačje iztrebke dnevno odstranjujemo iz bivalnih prostorov. Sporulirane oociste predstavljajo potencialni vir okužbe tudi za vmesne gostitelje (Tenter in sod. 2000).



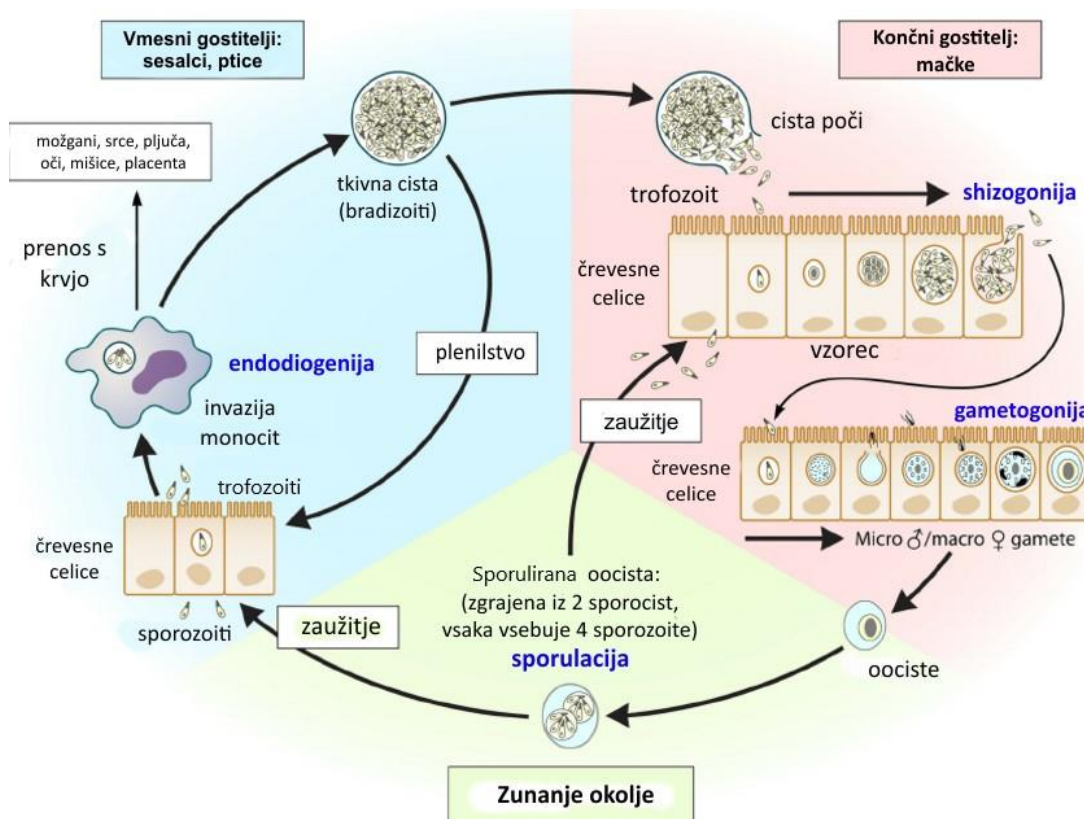
Slika 4: Zgradba oocite od nesporulirane do sporulirane (SC – sporociti, SZ – sporozoiti, OS – oocistična stena) (Dubey in sod. 1998).

Preživetje oocist v okolju je odvisno od okoljskih dejavnikov: UV- radiacije, vlage in temperature. Uniči jih močnejše UV valovanje in sušna ter ekstremno vroča ali mrzla obdobja, disperzija pa je odvisna od premikov vode in prsti ter od akumulacije v nevretenčarjih (Gilot-Fromont in sod. 2012). Oociste so najodpornejša razvojna faza parazita, saj preživijo kratka obdobja mraza, dehidracije in ostanejo infektivne v vlažni zemlji ali pesku do 18 mesecev. Pod laboratorijskimi pogoji lahko preživijo na 4 °C do 54 mesecev in na 10 °C do 106 dni. S segrevanjem med 55–60 °C so jih uničili v 1–2 minutah. Stena oocist je zelo neprepusta in oocisto varuje pred večino dezinfektivnih sredstev (Tenter in sod. 2000).

4 ŽIVLJENJSKI KROG

T. gondii je množično prisotna po večjem delu Zemlje (Tenter in sod. 2000; Dubey 2010); od Arktike, vročih puščav, do izoliranih otokov in mest (Gilot-Fromont 2012). Ima tudi nenavadno široko stopnjo organizmov in različnih gostiteljskih celic, ki jih lahko okuži. Zaradi svoje velike razširjenosti spada med najuspešnejše parazite na svetu, saj lahko okuži vse toplokrvne organizme, vključujoč človeka. Oociste se lahko prenašajo tudi prek nekaterih invertebratov, kot so ostrige in druge filtratorske školjke (Weiss in Kim 2007; Gilot-Fromont 2012). Po ocenah naj bi bila kar tretjina človeške populacije okužena s tem parazitom, razlog za tako široko razširjenost pa so gotovo poti prenosa. Najenostavnejša razlaga za ta kompleksni življenjski krog (Slika 5) je, da se končni gostitelj – mačka, okuži takrat, ko upleni okuženega vmesnega gostitelja. V mački nato poteka spolni del razmnoževanja, kjer kot produkt nastanejo oociste, ki v okolju spolulirajo in tako postanejo infektivne. Te lahko v okolju preživijo kar nekaj let in se zaradi svoje odpornosti prenašajo s premiki prsti, po vodnih telesih in z mikrofavno. Že ena sama zaužita oocista pa je lahko dovolj, da okuži vmesnega gostitelja, kjer poteka nespolno razmnoževanje. Ta osnovni krog parazita, ki temelji na odnosu plen – plenilec in okoljski kontaminaciji, dopolnjujejo še ostale poti prenosa, kot je na primer vertikalni prenos (Dubey 2010; Gilot-Fromont 2012). V vmesnem gostitelju po okužbi potekata dve fazi nespolnega razmnoževanja. Prvi del poteka s hitro deljivimi trofozoiti, ki se s krvjo in monocitami prenašajo po telesu (Robert-Gangneux in Darde 2012). Zadnja generacija le-teh nato vstopi v drugo fazo, kjer nastanejo tkivne ciste, v katerih se podvajajo bradizoiti. Te se največkrat zadržujejo v možganih, pljučih, placenti, srcu in v očeh (Tenter in sod. 2000; Dubey 2010).

Tkivne ciste nato razpadajo periodično, bradizoiti so tako osvobojeni in se transformirajo nazaj v trofozoite. Ti napadejo novo gostiteljsko celico in se transformirajo nazaj v bradizoite ter novo tkivno cisto. Če tkivno cisto zaužije mačka, se cistična stena razgradi s protolitičnimi encimi v želodcu in malem črevesju (Dubey in sod. 1998). Bradizoiti vstopijo v epitel tankega črevesja, kjer se začnejo številni cikli endodiogenije in shizogonije, ki sta del nespolnega razmnoževanja. Pri endodiogeniji znotraj celice nastaneta dve hčerinski celici, medtem ko pri shizogoniji po množični delitvi jeder znotraj materinske celice nastane enako število hčerinskih celic. Hčerinske celice oz. merozoite se po delitvi premaknejo v novo gostiteljsko celico in proces nespolnega razmnoževanja ponavljajo nekaj generacij. Ob spremembi merozoite v mikrogameto in makrogameto in z nastankom zigote pa se začne spolno razmnoževanje oz. gametogenija (Dubey in sod. 1998; Tenter in sod. 2000). Nastanejo nesporulirane oociste, ki vstopijo v lumen in se z iztrebki prenesejo v okolje. V zunanjem okolju nato poteka sporogonija in iz nesporulirane oociste se razvije infektivna oblika oociste (Malhotra in sod. 2013).

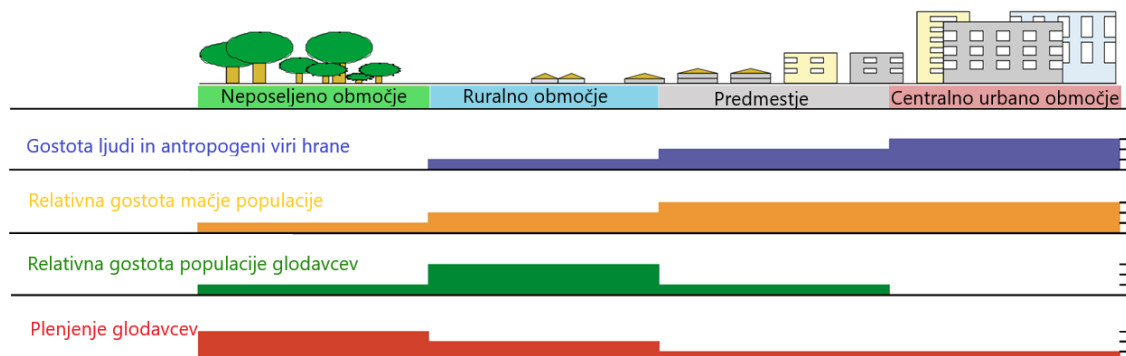


Slika 5: Življenjski krog *T. gondii* (Robert-Gangneux in Darde 2012).

T. gondii je obligatorni endoparazit, ki v celico vstopi s posebno obliko invaginacije v gostiteljsko celično membrano, imenovano struktura premečnega spoja (ang. junction). Ta se prične na anteriorni strani parazita in se pomika posteriorno. Preden vstopi v celico, se pomika po površini gostiteljske celice in išče primerno vstopno mesto, nato z apikalnimi sekretornimi organi vzpostavi povezavo s celico in vanjo izloči svojo vsebino. Spoj je tako ustvarjen in je viden kot zoženje med celico in parazitom. Ob vstopu v celico okoli parazita nastane parazitoforna vakuola, ki ga ščiti pred gostiteljskimi proteini in posledično pred uničenjem (Alexander 2005; Weiss in Kim 2007).

Prenos *T. gondii* je v živalski populaciji in v okolju zelo razgiban, eden izmed ključnih dejavnikov razgibanosti je okolje, ki je lahko ruralno ali urbano. Okužba pri človeku je odvisna predvsem od intenzivnosti in številčnosti stikov z rezervoarjem okužb, ki ga za nas predstavlja okolje. Veliko je odvisno tudi od življenjskega kroga in od populacij vmesnih in končnih gostiteljev ter od stopnje plenjenja med njima. (Gilot-Fromont 2012).

Preseljevanje ljudi v preteklosti je povzročilo tudi migracije ostalih organizmov, na primer domačih mačk, končnih gostiteljev *T. gondii*. Te so kolonizirale večji del sveta, od urbanih in agrikulturnih področij do nenaseljenih otokov. Gostota naseljenosti mačk je odvisna od abundance in distribucije hrane ter zavetij, ki so jim na voljo. Številčnost mačk se torej razlikuje glede na urbano – ruralni gradient (Slika 6). V mestih, kjer je prisotna domača vrsta mačk in ima zaradi prisotnosti človeka hrane veliko, je gostota zelo velika, kar 1000 mačk/km². Plenjena je v mestih malo, zato je tu značilen okoljski prenos z oocistami. Mačke so omejena na majhna fragmentirana območja, kjer tudi iztrebljajo, zato je tu koncentracija oocist nakopičena. Na podeželju ima večina mačk lastnika, ki jim zagotavlja hrano in zavetje, a so te vseeno večino časa proste v zunanjem okolju. Gostota le teh je okoli 100–300 mačk/km², odvisno od poseljenosti človeka. Pomemben vir prehrane je tudi plenjenje, ki je 15–90-odstotno, odvisno od načina življenja, saj se nekatere prehranjujejo le s hrano, ki jo priskrbi lastnik, druge, npr. potepuške domače mačke, pa so odvisne samo od plenjenja, zato je tu za prenos pomemben klasični plen - plenilec razmnoževalni krog. Končni gostitelji so poleg domačih tudi divje mačke, ki živijo na nenaseljenih območjih. Te so večinoma samotarji, zato je njihova gostota majhna – od 1 do 10 mačk/km² (Lelu in sod. 2007; Gilot-Fromont 2012).



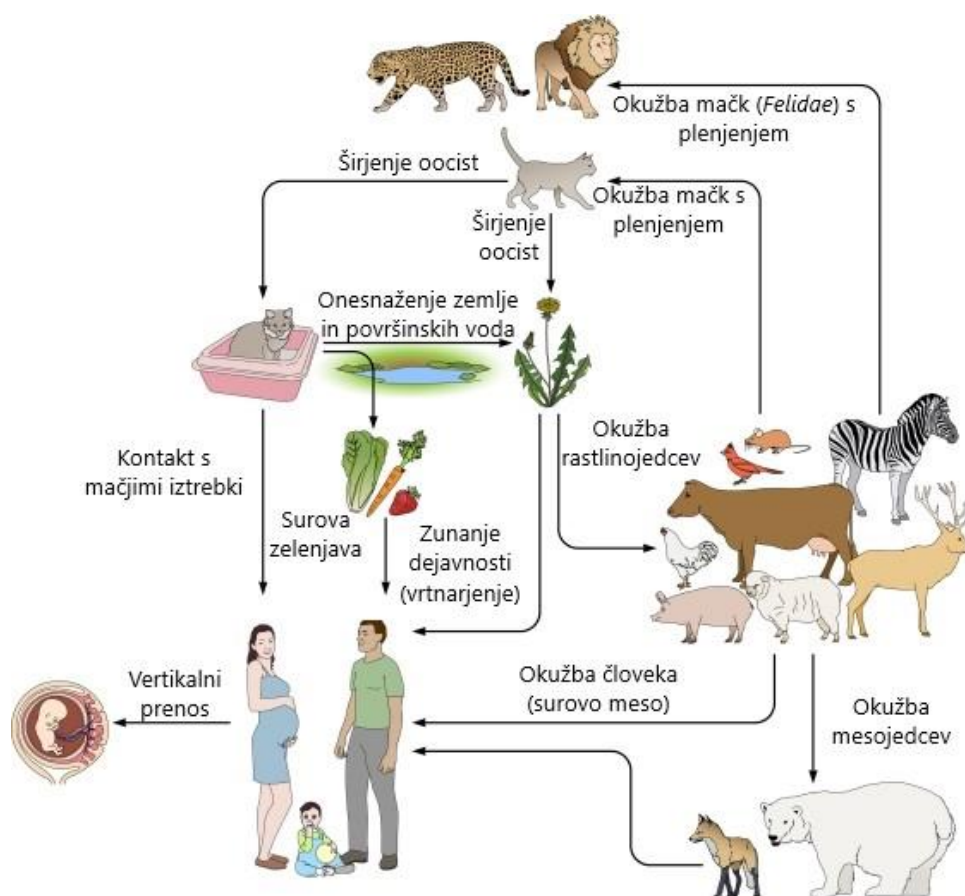
Slika 6: Urbano – ruralni gradient (Gilot-Fromont 2012).

5 POTI PRENOSA PARAZITA

Prenos je lahko horizontalen ali vertikalni (Slika 7). Vertikalni ali prirojen prenos poteka s trofozoiti, ki se prek placente prenašajo do potomca (Tenter in sod. 2000). Poznamo tudi navidezni vertikalen prenos; ta poteka po rojstvu otroka prek materinega mleka, ki ga otrok zaužije. Možen je še spolni prenos parazita, saj so trofozoiti lahko prisotni tudi v spermi (Lelu in sod. 2007; Gilot-Fromont 2012). Pri vertikalnem prenosu trofozoiti okužene matere vdrejo v placento, kjer se podvajajo. Sčasoma jih nekaj preide v placento, v otrokov obtok ali tkiva (Tenter in sod. 2000; Dubey 2010). Prenos je ob zaužitju tkivne ciste ali

oociste lahko tudi horizontalen. Tkivne ciste so največkrat prisotne v možganih in mišičnih tkivih, ki pa so del prehrane karnivorov. Ena bolj razširjenih oblik prenosa je torej okužba preko okuženega surovega mesa (Dubey 2008), ta pot naj bi tudi povzročila največ okužb pri človeški populaciji (Gilot-Fromont 2012). Poleg že prej omenjenjih načinov okužb s tkivnimi cistami, je možen prenos parazita tudi pri transplantaciji organov in transfuziji. Vseeno pa pridobljen prenos in karnivorizem ne moreta razložiti okuženosti herbivorov in široke razširjenosti parazita (Dubey 2008). Za to je odgovoren prenos preko oocist, ki jih mačke preko iztrebkov puščajo v okolju. Do okužbe pride ob kontaktu z onesnaženo zemljo, vodo, zelenjavo ali pri čiščenju mačjega stranišča (Gilot-Fromont 2012). Oociste se lahko zadržujejo tudi v pridelani krmilni, senu, slami ali krmilih, ki se uporabljajo pri živinoreji. Prenašalec oocist je tudi pasja dlaka, ki pride v stik z mačjimi iztrebki (Tenter in sod. 2000).

Vse različice poti prenosa parazitu omogočajo, da preživi vsaj nekaj generacij, tudi če je končni gostitelj odsoten. Poti prenosa so odvisne od prisotnosti omnivorih vrst (karnivorizem), populacijske dinamike vmesnih gostiteljev (vertikalen prenos) in od socialne strukture (spolni prenos in prenos preko materinega mleka) (Gilot-Fromont 2012).



Slika 7: Poti prenosa *Toxoplasme gondii* (Robert-Gangneux in Darde 2012).

6 TOKSOPLAZMOZA

Toksoplazmoza je ena najpogostejših parazitskih zoonoz, torej bolezen, ki se prenaša iz živali na človeka. Seroprevalenca se razlikuje med državami, geografskimi področji znotraj države in med etničnimi skupinami. Pri človeku so jo odkrili konec leta 1930. Danes jo delimo na prirojeno in pridobljeno toksoplazmozo (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey 2010).

6.1 Pridobljena toksoplazmoza

Čeprav je okužba s *T. gondii* zelo pogosta, je pri ljudeh z dobrim imunskim odzivom večinoma asimptomatska, sčasoma pa se razvije imunost na parazita, ki traja celo življenje. Najpogosteje se okužba kaže z blagimi znaki, kot na primer otečeni limfni vozli. Resnejši, a redkejši simptomi so encefalitis, sepsa, miokarditis oz. vnetje srčne mišice in hepatitis. Pri pridobljeni toksoplazmozi so značilne tudi nekatere očesne bolezni, najpogostejša je vnetje mrežnice, ki se lahko razširi vse do žilnice. Pojavi se lahko tudi pri prirojeni okužbi. Resnejše težave se pojavijo pri gostiteljih z oslabljenim imunskim sistemom, npr. obolelim za aidsom. Pri kar 40 % pacientov obolelih za aidsom se pojavi huda oblika encefalitisa, od tega jih 10–30 % bolezni podleže. Ta odstotek v mnogih državah zaradi močnih protivirusnih terapij in ponovne vzpostavitve imunskega odziva, pada. Pri imunsko oslabljenih pacientih je znanih veliko primerov, ko se asimptomatsko pridobljena toksoplazmoza čez čas reaktivira in se razvijejo še hujši simptomi, kot je encefalitis. Najpogosteje to prizadene bolnike z rakom, vpliva pa lahko tudi na bolnike s transplantacijami organov in kostnega mozga (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007; Dubey 2010).

6.2 Prirojena toksoplazmoza

Vertikalni prenos iz matere v otroka je najverjetnejši, če se mati okuži 4–6 mesecev pred spočetjem otroka, in v času nosečnosti narašča, torej je največji proti koncu. Večja možnost, da bo okužba na otroku pustila posledice, pa so na začetku nosečnosti, medtem, ko ta možnost proti koncu pada. Najpogostejše manifestacije pri zarodku so encefalomyelitis, ta se konča kot splav ali smrt. Če se tak otrok rodi, je nepravilno razvit in kaže klinične znake toksoplazmoze, njegova kakovost življenja pa je močno zmanjšana. Ti otroci so duševno zaostali in so potrebni posebnega izobraževanja in nege. Najpogostejši simptomi pri novorojenčkih so: vnetje mrežnice, možganska kalcifikacija, hidrocefalus (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007), slepota, oglušelost, epilepsija (Sorlozano-Puerto in Gutierrez-Fernandez 2016). Možna je tudi kombinacija simptomov, ki dosežejo centralni živčni sistem, ali pa so to povsem nespecifični simptomi akutne okužbe: vnetje mrežnice, vrtoglavice, glavoboli, anemija, prehladi, povečanje vranice in jeter. V zadnjem

trimesečju nosečnosti je infekcija otroka po navadi asimptomatska, obstaja pa možnost, da se simptomi razvijejo kasneje v življenju. Najpogosteje se pojavijo težave pri sluhu in vidu, torej vnetje mrežnice, škiljenje ali celo slepota. Prizadet je lahko centralni živčni sistem v obliki psihomotoričnih in ostalih nevroloških pomanjkljivosti ter duševno zdravje (Tenter in sod. 2000; Weiss in Kim 2007).

7 VPLIV NA VEDENJE ŽIVALI

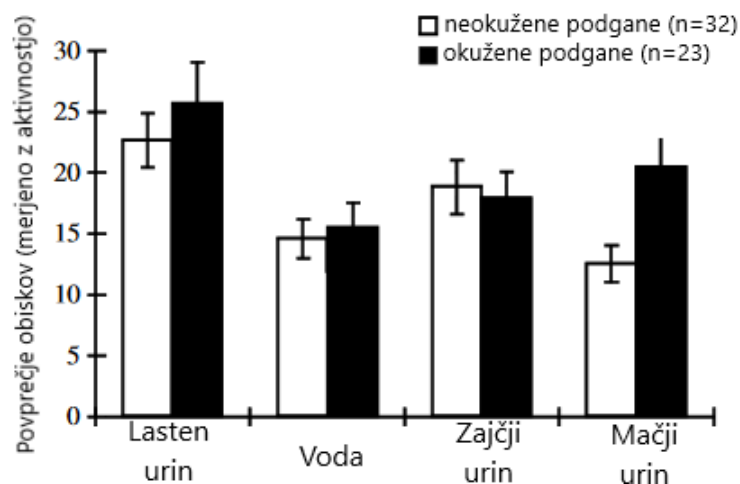
Parazit si z vplivom na vedenje gostitelja poveča možnost prenosa (Webster 2001). Ta vpliv imenujemo »hipoteza manipulacije«, ki parazitu omogoča daljše življenje in zaključitev življenjskega kroga (Da Silva in Langoni 2009) in je najverjetneje produkt evolucije parazita (Bernard in Behnke 1990). Za primer lahko vzamemo prenos preko mesa oz. prehranske verige. *T. gondii* lahko krog zaključi le, če doseže končnega gostitelja. Z vplivom na vedenje vmesnih gostiteljev se ta možnost močno poveča. Miši in voluharji so nekakšen rezervoar okužb, pri njih dominira vertikalni prenos, zato se pri ulovljenih miših, ki z oocistami nimajo stika, okužba ohranja skozi generacije (Webster 2001).

Vpliv na vedenje je bil največkrat raziskovan pri miših in podganah, ki so pogost vmesni gostitelj. Skupaj s kolegi sta ga prikazala Hey in Hutchinson (1983). Pri akutno in kronično okuženih miših sta opazovala aktivnost in vedenje. Opazovala sta vstopanje v kletko, ki je bila razdeljena na kvadratke, v labirint in aktivnost na vrtečem kolesu. Ugotovila sta, da so okužene miši aktivnejše, ne kažejo strahu oz. se večkrat pojavljajo na novih, neznanih področjih. Manj časa posvečajo tudi urejanju dlake. Zaradi parazita okolje in novi dražljaji na miši vplivajo drugače kot pri neokuženih osebkih (Webster 2001).

Podobno raziskavo sta skupaj s kolegi na laboratorijskih podganah naredila Piekarski (1978) in Witting (1979). Ugotovila sta, da so vidni vplivi manj pogosti in milejši kot pri miših, najbolj je pri njih opazna zmanjšana zmožnost učenja. Podgane na videz niso kazale zdravstvenih in očitnih vedenjskih sprememb, na miših pa je akutna toksoplazmoza puščala posledice, saj so z nagnjeno glavo tekale v krogih. Za razliko med vrstama je kriva višja stopnja možganske okužbe pri miših. Ker so podgane odpornejše na vpliv toksoplazmoze, so tudi boljši model raziskav (Webster 2001).

Študije sta na divje ujetih podganah in hibridih med divjimi in laboratorijskimi podganami izvedla Webster (2001) in Berdoy in sod. (2000). S hibridi sta izključila nekatere možnosti, ki bi lahko tudi vplivale na vedenje. Zaradi umetne okužbe laboratorijskih osebkov bi na primer lahko prišlo do splošnega encefalitisa, različna zgodovina okužb in različno vedenje pri divjih in laboratorijskih podganah. Vsak osebek je imel kvadratni meter veliko ogrado s prostorom za spanje, hrano in vodo. Podgane so nočne živali, zato so ogrado vsako noč snemali 10 ur. Posnetki so pokazali, da so bili okuženi osebki veliko aktivnejši (Berdoy in sod. 2000). Podgane so ene najbolj neofobičnih sesalcev, novim stvarjem se približujejo

previdno in se jih celo izogibajo. (Da Silva in Langoni 2009). Pri okuženih podganah je bil strah pred novimi stvarmi močno zmanjšan. V raziskavi so jim najprej ponudili tri novosti, povezane s hranjenjem, in sicer nove sestavine, posodo in nov vonj. Merili so čas do zaužitja in primerjali podatke o osebkih med sabo. Okužene podgane so bile mnogo manj pozorne na novosti. Pri divjih okuženih in neokuženih podganah so merili tudi nagnjenost k ulovu v pasti. Okuženi osebki so bili v pasti ujeti veliko prej in so se novim predmetom približali prej, kot neokuženi. Dejstvo, da naj bi podgane, okužene s *T. gondii* bile pogosteje plen mačk kot neokuženi osebki, so dokazali z naslednjo raziskavo. Vsak hibridni osebek je bil nastanjen v 2×2 metra veliki ogradi in sneman 10 ur dnevno (Slika 8). V vsaki ogradi je imela podgana pripravljeno navadno ležišče in za kontrolo prvi nastilj s kapljico navadne vode, drugi s kapljico lastnega urina, tretji s kapljico mačjega urina in četrti s kapljico zajčjega urina.. Neokuženi osebki so se mačjega urina močno izogibali, okuženi osebki pa niso imeli le zmanjšane odpornosti do ležišča z mačjim urinom, ampak jih je ta del ograde celo privlačil (Berdoj in sod. 2000). Tudi premikanje okuženih podgan je bilo specifično, saj so nova območja pogosto raziskovala stoje (Da Silva in Langoni 2009). Ta raziskava potrjuje dejstvo, da *T. gondii* na vmesnega gostitelja vpliva na ta način, da poveča možnost plenjenja končnemu gostitelju, torej mački, in si tako poveča možnost, da dokonča svoj krog (Berdoj in sod. 2000).



Slika 8: Povprečje obiskov okuženih in neokuženih podgan štirih prostorov, očiščenih z urinom (Berdoj in sod. 2000).

Zadnji del raziskave je bil namenjen ugotavljanju, ali je vpliv parazita na vedenje podgan generalen, torej ali vpliva na vse tipe vedenja ali pa je specifičen ter vpliva le do te mere, da se poveča možnost plenjenja mačk (Berdoj in sod. 1995). Opazovali so socialni status živali in uspešnost razmnoževanja, ki je dober pokazatelj generalnega zdravstvenega stanja populacije. Ta dva parametra nimata očitnega vpliva na stopnjo plenjenja mačk in posledično tudi na prenos parazita ne. Ograda, v kateri je bila opazovana populacija, je bila

velika 266 m². V ogradi so bili omogočeni vsi potrebni dejavniki za uspešno razmnoževanje, torej naravno prisotna hrana, primeren prostor in raznoliko socialno okolje. O posameznem osebku so imeli zabeležene tudi podatke pred potekom te raziskave. Populacijo so opazovali s pomočjo daljnogledov, tako človeškega vpliva na raziskavo ni bilo. Rezultati niso pokazali posebnosti pri socialni strukturi med okuženimi in neokuženimi osebki, niti pri uspešnosti razmnoževanja. Ugotovili so, da je vpliv *T. gondii* specifično usmerjen na vedenje, ki povečuje prenos in ne vpliva na generalno stanje populacije (Berdoy in sod. 2000).

Okužbe s parazitom so bile zabeležene tudi pri nekaterih morskih sesalcih, kot na primer pri nekaterih vrstah delfinov, pliskavk, kitih in morskih vidrah (Van De Velde in sod. 2016). Pri slednjih so bile zabeležene tudi spremembe vedenja. Te zaradi okužbe pogosto zbolijo za encefalitisom. To povzroči abnormalno vedenje, npr. epileptične napade, tresavico, neobičajno motorično funkcijo. Takšno vedenje pritegne pozornost plenilcev. Na območjih kjer je seroprevalenca okuženih vider visoka, je tudi plenjenja več, saj so s svojim abnormalnim vedenjem lahek plen morskim psom (Kreuder in sod. 2003).

8 VPLIV NA VEDENJE LJUDI

Raziskave vedenja pri glodavcih so številne znanstvenike spodbudile k podobnim študijam tudi pri ljudeh. Primerjave neokuženih in okuženih ljudi so pokazale številna odstopanja tako v vedenju in psihomotoričnih sposobnostih, kot tudi na nivoju imunskega odziva. Posebnosti v vedenju okuženih posameznikov so ugotavljali s posebnimi vprašalniki. Anketirali so osebe, ki so bile kronično ali akutno okužene, ter osebe brez protiteles, torej neokužene osebe. Ugotovili so, da so osebnostne razlike odvisne od spola. Okužene ženske so bolj samozavestne, prijazne, sproščene, družabne, natančne, vztrajne in moralne, medtem ko so moški bolj ljubosumni, ne upoštevajo pravil, so nezaupljivi in sebični. Poleg vprašalnikov so se znanstveniki osredotočili še na preproste osebnostne teste. Nezaupljivost so na primer testirali z okušanjem čudnih pijač ali z odvzemom denarnice. Samokontrolo so testirali tako, da so preverjali, ali je oseba na test prišla pravočasno, in ugibali, koliko denarja ima v denarnici. Psihomotorične sposobnosti so testirali s pomočjo računalniškega testa, in sicer s pojavljanjem belega kvadrata na zaslonu in merjenjem reakcijskega časa. Na testu so posamezniki z latentno okužbo hitreje izgubili koncentracijo, pri reakcijskem času pa razlik ni bilo (Flegr 2007; Dubey 2010).

Okuženost s *T. gondii* pri ljudeh vse bolj povezujejo z vedenjskimi spremembami, kot so shizofrenija, nagnjenost k nesrečam (Malhotra 2013), v zadnjem času pa še z depresijo in samomori (Hsu in sod. 2014). Za razvoj vedenjskih bolezni je kriv direkten vpliv

bradizoitov na možgane in posledično na imunski sistem. Vplivajo še genetska dovzetnost za okužbo, genotip parazita in čas ter način okužbe. Telo okužbo s parazitom najprej zazna s pomočjo IgM-protiteles. Približno dva tedna po tvorbi IgM-protiteles se v serumu pojavijo še IgG-protitelesa, ki maksimalno vrednost dosežejo dva do tri mesece po okužbi in v telesu ostanejo doživljenjsko. S testi seruma lahko tako ugotovimo, ali gre za nedavno okužbo ali je ta prisotna že dlje časa (Weiss in Kim 2007; Sorlozano-Puerto in Gutierrez-Fernandez 2016). Možgani torej ob zaznavi antigena v telesu sprožijo imunski odziv, natančneje s produkcijo citokinov (Jones-Brando in sod. 2003), npr. IL-6 in TNF- α , ki aktivirajo limfocite. Sintetizirane celice Th limfocitom B pomagajo pri produkciji protiteles (Weiss in Kim 2007; Hsu in sod. 2014). Parazit vpliva na neuravnovešenost monoaminskih nevrotansmitorjev, kot so serotonin, dopamin, epinefrin in norepinefrin, kar vodi do novih oblik vedenjskih bolezni (Hsu in sod. 2014). Povečane vrednosti dopamina vodijo v razvoj shizofrenije (Weiss in Kim 2007; Flegr 2007), medtem ko so zmanjšane vrednosti serotonina v možganih vzrok za depresijo (Hsu in sod. 2014). Vedenjske motnje lahko v veliki meri omilimo z zdravili, antipsihotiki, ki naj bi pri okuženih pacientih celo inhibirali replikacijo parazita. Nekatere sestavine antipsihotikov, kot so valprojska kislina in haloperidol, inhibirajo transport kalcija po celičnih ionskih kanalčkih. Ta je za vstop trofozoita v celico ključen, zdravila pa nanj delujejo kot blokada (Jones-Brando in sod. 2003).

Mentalna bolezen, ki jo najbolj povezujejo s parazitom, je prav gotovo shizofrenija. Simptomatski znaki za shizofrenijo so delirij, halucinacije, dezorganiziranost, nekatere kognitivne motnje, kot so izguba orientacije, težave z abstraktnim razmišljanjem, motnje pozornosti. Pri osebah, okuženih pred rojstvom, torej z vertikalnim prenosom preko matere, je možno, da se shizofrenija pojavi desetletja po rojstvu, saj so ob okužbi zarodka možne poškodbe možganskih tkiv (Sorlozano-Puerto in Gutierrez-Fernandez 2016). Močno okužene noseče ženske imajo tako veliko možnost, da rodijo bodočega shizofrenika (Ling in sod. 2011; Malhotra in sod. 2013). Pri raziskovanju povezav med *T. gondii* in shizofrenijo je bilo odkritih kar nekaj povezav. Delež mrtvorojencev je pri obeh velik, manjša pa je pojavnost okužb na geografskih območjih z malimi populacijami mačk. Simptomi se tako pri toksoplazmozi kot pri shizofreniji pojavijo med drugim in tretjim desetletjem življenja. Pojavnost obeh je večja pri populacijah z nižjim socioekonomskim položajem in v natrpanih populacijah. Znano je še, da je odstotek oseb, ki imajo protitelesa, pri shizofrenih osebah višji kot pri ostali populaciji. Pa vendar večina shizofrenih oseb nima protiteles in večina okuženih oseb ni shizofrenih. Povezanost med toksoplazmozo in shizofrenijo lahko torej opišemo pri manjšini primerov. Na razvoj shizofrenije pri ljudeh s toksoplazmozo lahko vplivajo še drugi faktorji, kot so: genetska dovzetnost okužbam,

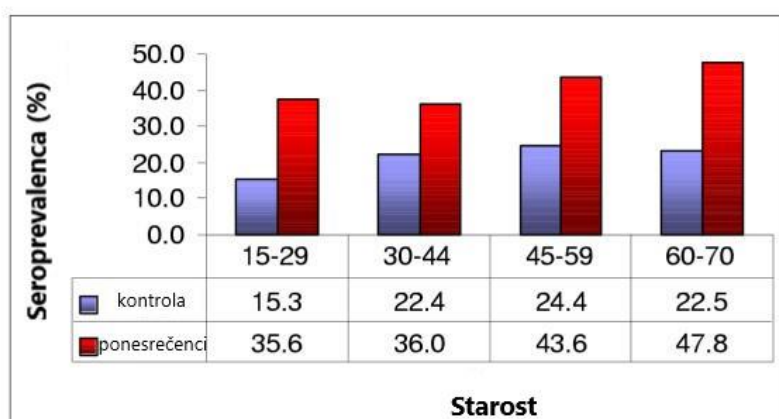
genotip parazita in kako in kdaj se je osebek okužil (Da Silva in Langoni 2007; Sorlozano-Puerto in Gutierrez-Fernandez 2016; Eshili in sod. 2016).

Eshili in sod. (2016) so v svoji raziskavi primerjali pogostost okužb s *T. gondii* med shizofreniki in zdravimi osebami ter primerjali klinične posebnosti med okuženimi in neokuženimi shizofreniki. Preučevali so dve populaciji iz centralne Tunizije, in sicer vse podtipe pacientov s shizofrenijo in zdravo populacijo. Vzorce krvi so jemali pred in po zaužitju predpisanih antipsihotikov in jih testirali na IgG-protitelesa. Kontrolna skupina zdravih krvodajalcev je bila brez resnejših osebnih ali družinskih zdravstvenih težav. V povezavi med shizofrenijo in okužbo s parazitom je bila okužba diagnosticirana pri 74,8 % shizofrenikov in 53,8 % v kontrolni populaciji, kar kaže, da z okužbo s *T. gondii* 2,5-krat bolj tvegamo, da zbolimo za shizofrenijo. Dotična populacija je imela dosti višjo stopnjo okuženih shizofrenikov kot evropske, azijske ali ameriške populacije. Razlog je manjša osebna higiena, pogosto uživanje surovega mesa in slabo očiščene zelenjave. Pri analizi spola pa so ugotovili, da shizofrenija pri okuženih moških nastopi veliko kasneje kot pri okuženih ženskah. Ugotovljeno je bilo tudi, da se pri okuženih moških shizofrenija pojavi v povprečju 2 leti pozneje kot pri neokuženih, razlog je verjetno v tem, da je okužba povečala delovanje imunskega sistema. Raziskave na miših so pokazale, da imajo samci pri akutni okužbi hitrejši imunski sistem kot samice, kar omogoča boljše kontrolo razmnoževanja parazita. Celotna povezava med okužbo in shizofrenijo še ni povsem raziskana (Eshili in sod. 2016).

S *T. gondii* lahko povežemo še eno vedenjsko motnjo – depresijo in z njo povezano nagnjenost k samopoškodbam oz. samomoru. Depresija je ena najpogostejših čustvenih motenj, odraža se v spremembah razpoloženja, nezainteresiranosti, nezadovoljstvu, manjši kognitivni funkciji, nespečnosti, neješčosti, pomanjkanju energije, in celo v samomorilnih mislih in poskusih samomora. Več kot polovica oseb, ki storijo samomor, trpijo tudi za depresijo. Stopnja obolenj za depresijo je med okuženimi ljudmi visoka. Depresija je kompleksna vedenjska motnja in na njen razvoj vplivajo vnetni procesi, torej imunski odziv, genetika in psihosocialno okolje (Hsu in sod 2014). Alvarado-Esquivel in sod. (2016) so v svoji študiji iskali povezave med parazitom in depresijo. V raziskavo je vključil paciente z depresijo, starejše od 17 let, ki so v to privolili. Seroprevalenca je bila pri pacientih mnogo višja kot pri kontrolnih osebkih, ni pa variirala med posameznimi tipi depresije. Pacienti, mlajši od 30 let so imeli znatno višjo seroprevalenco kot kontrolni osebki. Pri pacientih, ki trpijo za depresijo, je seroprevalenca višja kot pri starejših osebkih, torej seroprevalenca z leti pada, kar je netipično za okužbo s parazitom. Odgovora na ta nenavaden pojav še nimamo (Alvarado-Esquivel in sod. 2016).

Ljudem z mentalnimi boleznimi, kot je depresija, se možnost za samomor znatno poveča. Ženske s toksoplazmozo imajo na primer 54 % več možnosti, da storijo samomor in dvakrat več možnosti, da jim uspe (Ling in sod. 2011; Malhotra in sod. 2013). Možnost samopoškodbe narašča z vsebnostjo protiteles (Pedersen 2012). Ženske z visoko stopnjo protiteles imajo 91 % več možnosti, da storijo samomor kot neokužene. Ljudje, nagnjeni k samomoru, so pogosto nevrotični, negativno nastrojeni, depresivni, negotovi in čutijo krivdo. Toksoplazmoza nevrotičnost samo še poveča, zato je stopnja samopoškodb pri teh ljudeh še višja (Ling in sod. 2011; Malhotra in sod. 2013).

Sprememba psihomotoričnih sposobnosti lahko vpliva tudi na vedenje. To so s serološkimi raziskavami poskusili dokazati v bolnišnici v Pragi. Vzorce krvnega seruma so vzeli udeležencem v prometnih nesrečah in zdravim posameznikom z istega območja. Pri ljudeh, vključenih v prometne nesreče, je bila seroprevalenca mnogo višja kot pri kontrolni populaciji. Če povemo drugače, je pri okuženih ljudeh 2,65-krat večja možnost, da so kakorkoli udeleženi v prometni nesreči. Ob primerjavi zdravih in okuženih posameznikov po starostnih skupinah (Slika 9), ugotovimo tudi, da se s starostjo pri okuženih osebkih možnost za prometno nesrečo močno poveča (Flegr in sod. 2002; Kocazeybek in sod. 2009).



Slika 9: Odstotek seroprevalence pri kontrolnih osebkih in udeležencih v nesrečah (Flegr in sod. 2002)

9 ZAKLJUČEK

Delovanje in vpliv *T. gondii* je del zelo kompleksnih procesov. Evolucijsko je *T. gondii* eden najbolj dovršenih organizmov, ki se je s svojim načinom razmnoževanja in prenosa iz organizma v organizem razširil po vsem svetu. Najodmevnejše so raziskave vpliva parazita na človeka, njegovo zdravje in vedenje. Toksoplazmoza pri človeku povzroča nemalo bolezni, vpliva tudi na vedenje in razvoj psihičnih bolezni. Menim, da procesa delovanja *T. gondii* še ne poznamo dovolj in ima parazit na človeka še večji vpliv kot vemo do sedaj. Čeprav parazit spada med najbolj raziskane, je po mojem mnenju še veliko nedorečenega. V vsaki do sedaj narejeni študiji se ob na novo pridobljenem znanju pojavi še kar nekaj novih vprašanj, ki se jih še nihče ni lotil. Potrebno bi bilo raziskati še, zakaj obstajajo razlike v vplivih na vedenje med gostiteljskimi vrstami in med posamezniki znotraj vrste. Ali na to vplivajo genetske predispozicije gostitelja, čas in dolžina okužbe, kateri del možganov je okužbi najbolj podvržen, ali je razvoj bolezni po okužbi odvisen le od stanja imunskega sistema? Morda na razvoj bolezni vpliva tudi to, s katero razvojno fazo parazita se okužimo? Več raziskav bi bilo potrebno nameniti tudi genotipom parazita, vemo sicer, da so nekateri nevarnejši za človeka kot drugi, ampak ali imajo različni genotipi različne vplive na gostiteljske vrste? Je za določeno vrsto nevarnejši določen genotip in za drugo spet drugi?

10 LITERATURA IN VIRI

Alexander D. L., Mital J., Ward G. E., Bradely P., Boothroyd J. C. 2005. Identification of the Movinh Junction Complex of *Toxoplasma gondii*: A Collaboration between Distinct Secretory Organells. PLoS Pathogens 1: 0137–0149.

Alvarado-Esquivel C., Sanchez-Anguiano L., Hernandez-Tinoco J., Berumen-Segovia L. O., Torres-Prieto Y. E., Estrada-Martinez S., Perez-Alamos A.R., Ortiz-Jurado M. N., Molotla-de-Leon G., Bristain-Garcia I., Rabago-Sanchez E., Liesenfeld O. 2016. *Toxoplasma gondii* infection and depression: A Case-Control Seroprevalence Study. European Journal of Microbiology and Immunology 6: 85–89.

Banič I., Batis J., Böhm O., Brglez I., Ferjančič M., Gregorović V., Kogovšek J., Osredkar M., Riger F., Šenk L., Veble F., Zavrnik F. I. 2013. Veterinarski terminološki slovar. Ljubljana, Založba ZRC

Berdoy M., Webster J. P., Macdonald D. W. 2000. Fatal Attraction in Rats Infected with *Toxoplasma gondii*. The Royal Society 267: 1591–1594.

Berdoy M., Webster J. P., Macdonald D. W. 1995. Parasite – altered behaviour: is the effect of *Toxoplasma gondii* on *Rattus norvegicus* specific? Parasitology 111: 405 - 409

Bernard C. J., Behnke J. M. 1990. Parasitism and host behaviour. London, UK: Harwood Academic Publishers

Da Silva R. C., Langoni H. 2009. *Toxoplasma gondii*: Host-Parasite Interaction and Behavior Manipulation. Parasitol Res 105: 893–898.

Dubey J. P. 2010. Toxoplasmosis of animals and humans. New York, CRS press

Dubey J. P. 2008. The History of *Toxoplasma gondii*—The First 100 Years. J. Eukaryot. Microbiol. 55 (06): 467–475 .

Dubey J., Lindsay D. S., Speer C. A. 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Review 11(2): 297–299.

Elmore S. A., Jones J. L., Conrad P. A., Patton S., Lindsay D. S., Dubey J. P. 2010. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects and prevention. Trends in Parasitology 26 (4): 190 - 196

Esshili A., Thabet S., Jemli A., Trifa F., Machri A., Zaafrane F., Gaha L., Juckel G., Babba H., Hadj Jrad B. B. 2016. *Toxoplasma gondii* Infection in Schizophrenia and Associated Clinical Features. Psychiatry research 245: 327–332.

Ferguson D. J. 2009. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, Homage to Nicolle, Manaceauy and Splendore. Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz 104 (2): 133–148.

Flegr J., Havlicek j., Kodym P., Maly M., Samhel Z. 2002. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case – control study. BMC Infectious Diseases 2 (11)

Flegr J. 2007. Effects of *Toxoplasma* on Human Behavior. Schizophrenia Bulletin 33(3): 757–760.

Gliot-Fromont E., Lelu M., Darde M. L., Richomme C., Aubert D., Alfonso E., Mercier A., Gotteland C., Villena I. 2012. The Life Cycle of *Toxoplasma gondii* in the Natural Environment. Toxoplasmosis – Recent Advances.

Hay J., Hutchison W.M., Aitken P.P., Graham D.I. 1983. The Effect of Congenital and Adult Acquired *Toxoplasma* Infections on the Motor Performance of Mice, Ann. Trop. Med. Parasitol 77: 261–277.

Hsu P.C., Groer M., Beckie T. 2014. New Findings: Depression, Suicide, and *Toxoplasma gondii* Infection. Journal of the American Association of Nature Practitioners 26: 629–637.

Jones-Brando L., Fuller Torrey E., Yolken R. 2003. Drugs Used in the Treatment of Schizophrenia and Biopolar Disorder Inhibit the Replication of *Toxoplasma gondii*. Schizophrenia research 62: 237–244.

Kocazeybek B., Oner Y.A., Turksoy R., Babur C., Cakan H., Sahip N., Unal A., Ozaslan A., Kilic S., Saribas S., Aslan M., Taylan A., Koc S., Dirican A., Uner H. B., Oz V., Ertekin C., Kucukbasmaci O., Torun M. M. 2009. Higher prevalence of toxoplasmosis in

victims of traffic accidents suggest increased risk of traffic accident in *Toxoplasma*-infected inhabitants of Istanbul and its suburbs. *Forensic Science International* 187 (1-3)

Kreuder C., Miller M. A., Jessup D. A., Lowenstine L. J., Hariss M. D., Ames J. A., Carpenter T.E., Conrad P. A., Mazet J. A., 2003 Patterns of mortality in southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) from 1998 - 2001. *Journal of Wildlife Diseases* 39: 495 - 509.

Lelu M., Langlais M., Pouille M. L., Gilot - Fromont E. 2010. Transmission dynamics of *Toxoplasma gondii* along an urban - rural gradient. *Theoretical Population Biology* 78: 139 - 147

Ling V. J., Lester D., Mortensen P. M., Landenberg P. W., Postolache T. T. 2011 *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Suicide rates in Women. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 199 (7): 440 - 444

Malhotra S., Kaur N., Kumar P., Charu H., Bhatia M. S. 2013. Toxoplasmosis and Suicidal Tendencies: Is there an Association. *Delhi Psychiatry Journal* 16: 160–164.

Pedersen M. G., Mortensen P. B., Norgaard-Pedersen B., Postolache, T. T. 2012. *Toxoplasma gondii* Infection and Self-directed Violence in Mothers. *Arch gen Psychiatry* 69 (11): 1123–1130.

Piekarski G., Zippelius H.M., Witting P.A. 1979. Auswirkungen einer latenten *Toxoplasma*-Infektion auf das Lernvermögen von weiblichen Laboratoriumsratten und Mäusen, *Z.Parasitenkd.* 57: 1–15.

Rigoulet J., Hennache A., Lagourette P., George C., Longeart L., Le Net J. L., Dubey J.P. 2014. Toxoplasmosis in a bar-shouldered dove (*Geopelia humeralis*). *Parasite* 21.

Robert-Gangneux F., Darde M. L. 2012. Epidemiology of and Diagnostic strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiological Review* 25: 264–296.

Sorlozano-Puerto A., Gutierrez-Fernandez J. 2016. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. *Schizophrenia Treatment - The New Facets*: 59–75.

Tenter A. M., Heckeroth A. R., Weiss L. M. 2000. *Toxoplasma gondii*: from Animals to Humans. *International Journal for Parasitology* 30: 1217–1258.

Van de Velde N., Develleeschauwer B., Leopold M., Begeman L., IJsseldijk L., Hiemstra S., Ijzer J., Brownlow A., Davison N., Haelters J., Jauniaux T., Siebert U., Dorny P., De Craeye S. 2016. *Toxoplasma gondii* in stranded marine mammals from North Sea and Eastern Atlantic Ocean: Findings and diagnostic difficulties. *Veterinary Parasitology* 230: 25-32

Webster J. P. 2001. Rats, Cats, People and Parasites: the Impact of Latent Toxoplasmosis on Behavior. *Microbes and Infections* 3: 1037–1045.

Weiss L.M., Kim K.2007. *Toxoplasma gondii*: The Model Apicomplexan. Perspectives and methods. Academic Press.

Witting P.A. 1979. Learning Capacity and Memory of Normal and *Toxoplasma*-infected Laboratory Rats and Mice. *Zeit. Parasit.* 61: 29–51.