

Michał Wiciński^{1,2*}, Bartosz Malinowski¹, Elżbieta Grześk¹, Katarzyna Szadujkis-Szadurska¹,
Anna Czeczuk³, Agnieszka Michalska², Joanna Klonowska², Katarzyna Wójtowicz-Chomicz³,
Julia Ostrowska¹, Wioleta Stolarek¹, Grzegorz Grześk¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Wyższa Szkoła Infrastruktury i Zarządzania w Warszawie, Wydział Nauk o Zdrowiu

³Katedra Wychowania Fizycznego, Akademia Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie,
Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu w Białej Podlaskiej

Wpłynęło w maju 2014 r.

1. Wprowadzenie. 2. Zakażenia wirusowe a patogeneza schizofrenii. 3. Infekcja bakteryjna a schizofrenia. 4. Przyczyny schizofrenii a choroby pasożytnicze. 5. Podsumowanie

Biological factors in the pathogenesis of schizophrenia

Abstract: Schizophrenia is a mental disorder, that affects 7 per 1,000 people, aged 15–35 years. There are many theories about the pathogenesis of the schizophrenia, but the most important is dopaminergic theory, according to which psychotic symptoms are caused by excessive stimulation of dopaminergic structures in the limbic system. Moreover, many investigations showed significant influence of various microbes on certain genes expressed during prenatal period. It may cause neurohormonal changes similar to these noticed in the schizophrenia. Furthermore, numerous scientific groups work in the field of the interactions between endocrine, immune and nervous systems. Due to the last theory, the correlation between viral, bacterial and parasitic infections and their impact on those systems, seems to be particularly interesting and requires further investigation.

1. Introduction. 2. Viral infection and the pathogenesis of schizophrenia. 3. Bacterial infection and schizophrenia. 4. The causes of schizophrenia and parasitic diseases. 5. Summary

Słowa kluczowe: bakterie, pasożyty, patogeneza, schizofrenia, wirusy

Key words: bacteria, parasites, pathogenesis, schizophrenia, viruses

1. Wprowadzenie

Schizofrenia jest to choroba psychiczna, która dotyka na świecie około 7 na 1000 osób, głównie w wieku 15–35 lat. Według obowiązujących w psychiatrii kryteriów diagnostycznych podstawowym objawem schizofrenii jest rozszczepienie (gr. *schisis*) pomiędzy myśleniem, zachowaniem, emocjami, sferą motywacyjną, ekspresją emocji, przejawiające się m.in. niedostosowaniem zachowania pacjenta do sytuacji i treści jego wypowiedzi [23].

Wśród wielu teorii na temat patogenezy tego schorzenia dominuje głównie teoria dopaminergiczna, według której objawy psychozy są spowodowane nadmierną stymulacją dopaminergiczną w obrębie struktur układu limbicznego [13]. Od czasu, kiedy z grupy zaburzeń psychicznych wyodrębniono tę jednostkę chorobową, trwają poszukiwania jej czynnika etiologicznego. Przeprowadzone liczne badania kliniczne stały się podstawą do sformułowania różnych teorii przyczynowych. Obecnie w etiopatogenezie schizofrenii bierze się pod uwagę rolę czynników: genetycznych, biochemicznych, wirusowych, neurofizjologicznych i neuropatologicz-

nych [14]. Coraz częściej przywiązuje się również uwagę na obecność środowiskowych czynników ryzyka tj.: narodziny w okresie zimowym, życie w mieście, stan przed padaczkowy matki w okresie ciąży oraz zakażenia pre i postnatalne oraz ich związek z genami kodującymi układ HLA i inne czynniki biologiczne odpowiedzialne za reakcje immunologiczne.

W swoich pionierskich badaniach Mednick [24] zaobserwował, że osoby urodzone w czasie epidemii grypy w 1957 wykazywały zwiększone ryzyko rozwoju schizofrenii. Natomiast późniejsze badania kliniczne wskazują na wpływ innych wirusów, takich jak HSV, różyczki, a ponadto bakterii i parazytów w życiu prenatalnym na rozwój tej choroby. Również prace traktujące o wzajemnym oddziaływaniu na siebie trzech układów: hormonalnego, immunologicznego i nerwowego oraz wpływie nadwrażliwości tego ostatniego przyczyniły się do poszukiwania czynników zaburzających równowagę pomiędzy nimi. Ze względu na tę ostatnią teorię korelacji pomiędzy zakażeniami wirusowymi, bakteryjnymi i pasożytniczymi oraz ich oddziaływaniem na powyższe układy, wydaje się być konieczne prześledzenie etiopatogenezy schizofrenii w tym kierunku.

* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: (052) 585-35-86, faks: (052) 585-40-23, e-mail: wicinski4@wp.pl

2. Zakażenia wirusowe a patogeneza schizofrenii

Niedojrzały mózg człowieka narażony jest na proces zapalny w przebiegu zakażeń w czasie ciąży. Dzięki efektywnej odpowiedzi przeciwzapalnej i prawidłowo funkcjonującym procesom naprawczym organizmu, mogą one nie pozostawić trwałych zmian, jednak, gdy te mechanizmy zawodzą, zakażenia mogą zwiększyć podatność ośrodkowego układu nerwowego na trwałe uszkodzenia, co może być przyczyną schizofrenii [3, 10].

Badania kliniczne dowodzą, że prenatalne zakażenia wirusowe odgrywają ważną rolę w powstawaniu tej choroby. Wykazano znaczące postnatalne zmiany w genach, białkach i strukturach mózgu [15].

W celu potwierdzenia teorii wirusowej etiologii schizofrenii zastosowano model zakażenia potomstwa myszy wirusem grypy H1N1 w 7, 9, 16 i 18 dniu życia płodowego. Uzyskane wyniki wykazały zmiany w mózgu, zachowaniu i genotypie potomstwa. Ponadto stwierdzono, że w zależności od dnia zainfekowania występowały różne odchylenia w ekspresji genów. W modelu z 7 dnia zakażenia zaobserwowano nadmierną ekspresję 21 genów i zmniejszoną 57, mających związek ze zmianami w hipokampie oraz korze czołowej. Wiele pobudzonych genów było związanych z hipoksją, zapaleniem i schizofrenią. Mimo to w porównaniu z innymi punktami badania zmiany te były niewielkie. Zmiany z zakażenia w 9 dniu wykazywały już znaczącą wzmoczoną ekspresję 214 genów i zmniejszoną ekspresję 175, głównie w mózdzku i korze mózgowej. Z kolei zakażenie w 16-tym dniu życia płodowego było związane ze zmianami w genach odpowiedzialnych za procesy mielinizacyjne w mózdzku i hipokampie. W sumie w mózdzku, korze czołowej i hipokampie zainfekowanych myszy, wykryto nieprawidłowe zmiany w 2260 genów. Następnie w badaniu dotyczącym zakażenia płodu w dniu 18 wykazano zmiany w genach kory czołowej, hipokampu i mózdzku. Wiele z nich jest ściśle związanych z występowaniem schizofrenii. Zakażenie ludzkim wirusem grypy spowodowało także zmiany w ilości i jakości białek w mózgu potomstwa. Między innymi wzrost aktywności neuronalnej syntezy tlenu azotu, potencjalnie niebezpiecznej substancji odpowiedzialnej za płodowe uszkodzenie mózgu pod wpływem hipoksji i ischemii. Ponadto zaobserwowano znaczący wzrost ilości GFAP-pozytywnych komórek, odzwierciedlających astrogliolizę, a także białka SNAP-25 odgrywającego rolę w wzroście aksonów i uwalnianiu neurotransmiterów. Wśród zmian w budowie struktur mózgowia wykazano przyspieszone dojrzewanie istoty białej w mózdzku, zwiększoną gęstość komórek piramidowych. Co więcej, zakażenie w 9 dniu powodowało wzrost objętości mózgu połączony ze spadkiem objętości komórek w 14 tygodniu życia myszy. Jednocześnie zakażenie w 16 dniu życia płodowego wywołało zna-

czące zmniejszenie objętości mózdzku i mózgu, hipokampa oraz komórek. W powyższych badaniach zaobserwowano też nietypowe zachowanie zakażonych myszy, takie jak obniżone zahamowanie przed sygnałowe (PPI). Zauważono także nieprawidłowości w poziomie neurotransmiterów u osobników zakażonych w porównaniu do grupy odniesienia [15]. Znacząca była też niska zawartość serotoniny i tauryny w mózdzku bez znaczących zmian w poziomie dopaminy. Prawidłowy poziom serotoniny odgrywa ważną rolę w prawidłowym rozwoju mózgu.

Kolejne badania prenatalnego zakażenia wirusem grypy na modelu zwierzęcym wykazały zmiany zachowania na poziomie biochemicznym, związane z odchyleniami w układzie GABAergicznym, mianowicie wzrost receptorów $\alpha 5$ GABA_A, obniżenie zawartości GABA i redukcję interneuronów zawierających parwalbuminę w korze przedczołowej. Udowodnione jest, że aby powstały wyższe funkcje poznawcze koniecznym warunkiem jest synchronizacja obwodów neuronalnych na wielu poziomach. Stosunkowo nowe teorie postulują bezpośrednie powiązanie między deficytem GABAergicznym, oscylacjami sieci neuronalnej, a odchyleniami w zachowaniu obserwowanym w schizofrenii. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzenia nie jest rzeczą zaskakującą, iż wiele typów odchylenia w oscylacjach sieci neuronalnej wykazuje zmniejszoną aktywność układu GABA. W powyższym badaniu przy pomocy iniekcji poli I:C zbadano też czy prenatalne pobudzenie odporności wpływa hamująco na sieć hipokampa, a także powoduje zmiany synaptyczne z tym związane. U potomstwa odkryto redystrybucję siły synaptycznej zarówno hamującej jak i pobudzającej, związanej z głębokimi deficytami w rytmach theta hipokampa, zwłaszcza w regionie CA1. W celu oszacowania deficytów w CA1 określono gęstość interneuronów zawierających parwalbuminę i somatostatynę. Otóż stwierdzono brak zmian w interneuronach somatostatynowych przy znaczącym obniżeniu ilości komórek parwalbuminowych z towarzyszącym obniżeniem ilości synaps hamujących w komórkach piramidowych. Wartym zaznaczenia jest fakt odkrycia redukcji mRNA dla GAD67 (izoforny enzymu syntetyzującego kwas GABA) w hipokampie osób chorych na schizofrenię. Powyższe zmiany w rozwoju mogą powodować wczesne zdarzenia w łańcuchu przemian biochemicznych i patofizjologicznych prowadzących do zaburzeń psychicznych związanych ze schizofrenią [7].

Jednakże związek między narażeniem na prenatalną infekcję a wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia schizofrenii zdaje się nie być ograniczony do jednego patogenu. W istocie liczne wirusy wywołujące takie choroby jak grypa, różyczka, odra, polio czy HSV, a także zakażenia bakteryjne i pasożytnicze zostały powiązane z etiopatogenezą schizofrenii [28].

Wirus odry jest często występującym, neurotropowym wirusem RNA, który może powodować przetrwałą infekcję OUN i może też być czynnikiem wywołującym schizofrenię. Większość ludzi przechodzi zakażenie odrą w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Chociaż ciężkie zapalenie mózgu spowodowane tym wirusem należy do rzadkości, to wielu chorych doświadcza umiarkowanych objawów ze strony OUN, takich jak ból głowy i ogólne osłabienie. Niekiedy jednak powikłaniem odry może być podostre sklerotyczne zapalenie mózgu, które u niektórych pacjentów może objawiać się nawet psychozami i innymi objawami charakterystycznymi dla schizofrenii. Co więcej, u niektórych chorych na schizofrenię, wykryto podwyższony poziom przeciwciał przeciw odrze w OUN. Był on znacznie wyższy u osób z niedawno przeżytym epizodem psychotycznym w porównaniu do schizofreników bez psychoz w wywiadzie. Udowodniono, że przebieg odry jest nierozdzielnie związany z układem HLA, który determinuje odpowiedź immunologiczną gospodarza na zakażenie, a także, że geny kodujące te białka składają się na układ białkowy związany ze wzrostem ryzyka schizofrenii [5].

Cytomegalowirus (CMV) jest główną przyczyną wrodzonych zakażeń wirusowych, stwierdzanych u 0,5–3% żywo urodzonych noworodków. Konsekwencją zakażenia mogą być bardzo poważne uszkodzenia mózgu. Domniemywa się, że CMV może również mieć wpływ na rozwój schizofrenii. Potwierdzeniem tej tezy jest podwyższony poziom przeciwciał przeciw CMV u schizofreników. Przeczy temu jednak fakt braku zmian typowych dla zakażenia CMV (bliznowacenie i malformacje) w mózgach osób chorych na schizofrenię. Jednakże zmiany te mogą być niezwykle subtelne, uchwytnie jedynie w zaawansowanych technologicznie metodach obrazowania. Przeprowadzone nieinwazyjne badania obrazowe wewnątrzmaciczne mózgow płodów, których matki zostały zakażone CMV, wykazały, że, niemal u połowy nie było widocznych zmian w mózgu. U reszty głównym obserwowanym zjawiskiem była znaczna intensywność obrazu istoty białej płata skroniowego. Co więcej powiązano okres ciąży, w jakim nastąpiła infekcja, z stosunkiem objętości płata skroniowego do objętości całego mózgu. Infekcja w czasie pierwszego trymestru wywarła największy wpływ na rozwój płata skroniowego. Czynnikiem łączącym powyższe dane ze schizofrenią jest fakt, iż u chorych (także z pierwszym epizodem psychotycznym) również obserwuje się zmiany w symetrii płata skroniowego [12].

Kolejnym wirusem, który może być czynnikiem rozwoju schizofrenii, jest enterowirus Polio. Zaobserwowano, że narażenie płodu na infekcję tym wirusem na pięć miesięcy przed porodem, skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii [4, 19, 25].

Istnieją też dowody, że także wirus różyczki może mieć związek z zaburzeniami nieafektywnymi. Wpływa on teratogennie na OUN i może powodować uszkodzenia słuchu, wzroku, niedorozwój umysłowy czy zapalenie mózgu [2].

Także osoby zakażone wirusem HIV częściej zapadają na choroby psychiczne. Wyniki badań klinicznych dowiodły wysoki współczynnik występowania powyższych chorób u osób HIV(+). Spośród 9003 zbadanych osób, tylko 31% nie cierpiało na chorobę psychiczną. Wzrost śmiertelności zauważono zwłaszcza u osób z współistniejącą schizofrenią, afektywną chorobą dwubiegunową i uzależnieniami [18].

Zbadano też wpływ zakażeń OUN w okresie noworodkowym i dziecięcym na ewolucję schizofrenii u ludzi do 28 roku życia. W grupie 167 dzieci z potwierdzonym zakażeniem OUN (w tym 102 wirusowe), 76 zachorowało na schizofrenię, a u 53 rozwinęły się inne psychozy. Wszystkie przypadki schizofrenii były poprzedzone wirusowymi infekcjami: Coxackie B5, Adenowirusy, wirus świnki. Statystycznie znaczący wzrost ryzyka schizofrenii u osób, które we wczesnym dzieciństwie cierpiały na zakażenia OUN oraz fakt, że infekcje wirusowe były najczęstszymi wśród takich pacjentów, silnie przemawia za hipotezą, że zakażenie wirusem może być czynnikiem etiologicznym schizofrenii [22].

Liczne badania wykazały, że osoby chorujące na schizofrenię mają większą ilość monocytów niż osoby zdrowe. Wynika to przede wszystkim z zmniejszonej produkcji INF- γ , aktywatora monocytów. W celu zbadania hipotezy o wpływie procesu zapalnego i układu monocytów i makrofagów na etiopatogenezę schizofrenii, określono także ekspresję receptorów Toll-like: TLR-2, TLR-3 i TLR-4 na monocytach CD14+ po stymulacji poli I:C (syntetyczną formą dwuniciowego RNA, naśladującą zakażenie wirusowe).

Monocyty są jednym z najważniejszych elementów układu odpornościowego. Produkują cytokiny (IL-1, IL-6, TNF- α), które aktywują kaskadę reakcji immunologicznych, wpływając na aktywację układu limfocytów T i B. Monocyty następnie przekształcają się w makrofagi. Migrują one do tkanek i tam niszczą patogen. Makrofagi, które dostały się do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przekształcają się w mikroglej, stanowiący główny komponent układu immunologicznego OUN.

Wykazano ekspresję receptorów Toll-like na monocytach i mikrogleju, oraz ich rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej OUN. Receptory TL regulują aktywację monocytów oraz rozpoznają patogeny mikrobiologiczne i ich produkty. TLR-2 rozpoznaje amyloid, PAMP i niektóre bakterie, TLR-3 jest aktywowany przez produkty wirusowe, w tym poli I:C, natomiast bakterie Gram-ujemne i LPS aktywują TLR-4. Wiąże to ściśle układ nerwowy z immunologicznym.

W rezultacie badań nad tymi składowymi wykazano brak różnic w ekspresji i aktywacji TLR-2 pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Jednakże wyniki wskazują na rolę TLR-3 i TLR-4. W obu przypadkach badania ujawniły ich zwiększoną ekspresję oraz osłabioną aktywację po stymulacji. Interesujący wydaje się związek pomiędzy wiekiem chorych a ekspresją receptorów. Jest ona znacząco wyższa u pacjentów w podeszłym wieku. Brak związku z psychopatologią schizofrenii pozwala wnioskować, że bieżący stan choroby nie determinuje odpowiedzi wrodzonego układu immunologicznego. Przepuszczalnie zwiększona ekspresja służy kompensacji w sytuacji upośledzonego funkcjonowania monocytów. Dalszy wgląd w powyższe mechanizmy pokazuje, iż osłabienie wrodzonej odporności po infekcji, gdy organizm nie jest zdolny do całkowitego zwalczania patogenu, doprowadza do jej przetrwania, uruchamiając dodatkowo limfocyty T i B [17].

Pacjenci ze schizofrenią mają nieprawidłowe proporcje komórek immunokompetentnych i poziomu cytokin, zwłaszcza pro-zapalnych jak IL-1, IL-6, TNF- α w krwi i płynie mózgowo rdzeniowym, w porównaniu z grupą odniesienia. Jednak tylko zmiana poziomu IL-6 okazała się istotna w schizofrenii. Z tego powodu zbadano wpływ monocytów, produkujących IL-6 i IL-10, odgrywających ważną rolę w ostrych psychozach. Pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią przed stymulacją wykazywali niższą niż grupa odniesienia ilość IL-6. Po stymulacji wirusowym poly I: C, wewnątrzkomórkowe stężenie IL-6 w monocytach było tylko nieznacznie niższe w porównaniu z grupą odniesienia, a jego stężenie w surowicy było obniżone zarówno u leczonych jak i nieleczonych pacjentów. Te wyniki kontrastują z metaanalizą, w której wykazano podwyższony poziom powyższej cytokiny u chorych przyjmujących leki antypsychotyczne, mimo że, wywierają one supresyjny wpływ na układ odpornościowy. Wyjaśnieniem tych zjawisk może być zarówno wcześniejsza wrodzona dysfunkcja układu monocytarnego jak i nabyte upośledzenie systemu odpornościowego w związku z częstymi, poprzedzającymi infekcjami [16].

Zbadano także rolę czynników immunosupresyjnych oraz przeciwzapalnych i wykazano zmniejszony poziom interleukiny 4 w surowicy pacjentów podczas ostrych epizodów schizofrenii [15]. Z kolei badania na modelach zwierzęcych wskazują na powiązanie IL-1 z dopaminergicznym przekazem interneuronalnym, co mogłoby wskazywać na jej ważną rolę w patogenezie schizofrenii.

Ważnym etapem na drodze do dogłębnego poznania etiopatogenezy schizofrenii jest określenie związku pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) oraz przeciwciał do wirusa Herpes Simplex 1 (HSV-1). HSV-1 może infekować ośrodkowy układ nerwowy, osiedlając się w zwojach nerwowych u osób pozornie

zdrowych, prowokując półtrwałą, utajoną infekcję, która może uaktywnić się w późniejszych etapach życia. Czynnikiem wyzwalającym reinfekcję są stres, wiek, współistniejące infekcje, predyspozycja genetyczna oraz czynniki środowiskowe. Jeżeli reaktywacja wirusa odbywa się wewnątrz OUN, może spowodować encefalopatię skutkującą odchyleniami w neurologicznych, psychiatrycznych i poznawczych funkcjach pacjenta. Replikacja wirusa wiąże się z produkcją przeciwciał, w tym powierzchniowej glikoproteiny gG1. Proteina ta nie wykazuje homologii z żadnym znanym białkiem ludzkim czy wirusowym, jest więc wiarygodnym markerem przebytej infekcji. Przeciwciała przeciwko niej powstają w ciągu kilku dni po zakażeniu i utrzymują się przez całe życie. Ustalono, że te serologiczne wykładniki obecności wirusa mogą być przyczyną dysfunkcji poznawczych u chorych. Jest to przede wszystkim silnie związane z zaburzeniami pamięci operacyjnej. Te związki są także spójne z danymi dotyczącymi braków w tej pamięci u osób, które przebyły encefalopatię o etiologii HSV-1. Podwyższony poziom CRP (białka syntetyzowanego w wątrobie, wydzielanego do krwi i odgrywającego główną rolę w procesach zapalnych), powiązано ze znacznym obniżeniem możliwości poznawczych u osób chorych na schizofrenię. Udowodniono, że wpływ ten jest niezależny od wpływu HSV-1. Co ważne, powiązано także wpływ podwyższonego poziomu CRP i niedobory poznawcze w innych populacjach chorych, w tym osób z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz u pacjentów po przebytej operacji serca i osób starszych bez klinicznie widocznych zmian naczyniowych. Jest to prawdopodobnie związane z procesem zapalnym toczącym się naczyniach OUN [6].

3. Infekcja bakteryjna a schizofrenia

Wiele badań wskazuje na wpływ infekcji bakteryjnych na zwiększone ryzyko wystąpienia schizofrenii. Przeanalizowano przypadki kobiet, które podczas ciąży miały zakażenia bakteryjne zatok, migdałków, płuc, pęcherza moczowego oraz nerek. Analiza wyników wykazała wyraźnie zwiększone ryzyko zachorowania ich potomstwa na schizofrenie w porównaniu do grupy odniesienia. Zależność ta dotyczyła kobiet, będących w pierwszym trymestrze ciąży, u których wykluczono udział takich czynników jak schizofrenia u matki, nadciśnienie czy leczenie diuretykami w trzecim trymestrze ciąży, które mogłyby utrudniać interpretację wyników [9].

Należy podkreślić, że najsilniejsze powiązanie ze wzrostem ryzyka rozwoju schizofrenii u potomstwa ma zakażenie gonokokowe matki. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że zakażenia gonokokowe w okresie aktywności seksualnej, podwyższony poziom przeciwciał IgG

HSV 2 są również związane z zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychotycznych u dorosłych. Najprawdopodobniej związek zakażenia bakteryjnego i rozwoju choroby psychicznej powstaje w efekcie przejścia przez łożysko matczynych cytokin i interleukin (IL-8), powstałych w odpowiedzi na zakażenie. Wpływają one na wczesny rozwój mózgu. Ogromną wagę przywiązuje się do okresu ciąży, w którym doszło do zakażenia. Jak wspomniano wyżej, zakażenia bakteryjne w pierwszym trymestrze ciąży wywierają silniejszy wpływ na ryzyko zachorowania na schizofrenię niż zakażenia w drugim czy trzecim [24].

Zakażenia wewnątrzmaciczne są częstym zjawiskiem u kobiet które, rodziły przedwcześnie. Korelują również z bardzo niską masą urodzeniową dziecka, która jest powiązana z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi oraz wzrostem śmiertelności okołoporodowej i w okresie noworodkowym. Z łożyska wcześniaków wyizolowano mikroorganizmy, w tym Gram-ujemne bakterie odpowiedzialne za zakażenia przyzębia: *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. Dodatkowo takie zakażenia mają wpływ na przyspieszenie porodu. W badaniach na ciężarnych myszach, po podaniu w iniekcji dożylniej bakterii *F. nucleatum* zaobserwowano wzrost przedwczesnych porodów i martwych urodzeń. DNA bakterii *P. gingivalis* zostało także wykryte w łożysku kobiet, których dzieci dotknięte były chorobą umysłową. Badania kliniczne wskazują, że w łożysku, gdzie rozwija się infekcja bakteryjna zwiększa się poziom cytokin pro-zapalnych i zmniejsza się poziom cytokin przeciw-zapalnych, co może negatywnie wpływać na rozwój neuronów i komórek glejowych [20].

Wyjątkowym typem bakterii jest rodzina *Chlamydiaceae* szczególnie rodzaje *Chlamydia* i *Chlamydo-phila*. Cechują się one dwufazowym cyklem życiowym, mogą przyjmować uśpioną formę nie dając objawów klinicznych, ale jednocześnie uszkodzają monocyty i makrofagi. Skuteczność odpowiedzi układu immunologicznego na zakażenie tymi bakteriami zależy od predyspozycji osobniczej, kontrolowanej przez polimorficzne geny układu HLA. Odkryto, że nosiciele tego specyficznego genotypu HLA-A10 znacznie częściej zapadają na schizofrenię. Sprawdzone też częstość zakażeń schizofreników z genotypem HLA-A10 bakterią Chlamydią. Wyniki badań wykazały że, aż 40,3% z nich był zakażonych tym drobnoustrojem [8].

4. Przyczyny schizofrenii a choroby pasożytnicze

Toxoplazmoza jest jednym z najczęstszych chorób odzwierzęcych na świecie. Jej przyczyną jest zakażenie pierwotniakiem wewnątrzkomórkowym – *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), który wnika do organizmu przez łożysko, drogę pokarmową czy krwionośną [26]. Kon-

sekwencją zakażenia jest umiejscowienie się cyst w różnych tkankach i organach, między innymi w mózgu. U pacjentów z toksoplazmatycznym zapaleniem mózgu wykryto proliferujące tachyzoity w komórkach glejowych oraz bradyzoity w komórkach Purkiniego w mózdzku. We wczesnym stadium zakażenia chory może nie mieć żadnych objawów fizykalnych i innych oznak infekcji. Jednym z pierwszych symptomów choroby jest zmiana zachowania i zdolności psychomotorycznych osoby zakażonej, a co więcej nawet jego osobowości [1, 21].

Najbardziej jednak niebezpieczne w skutkach jest zakażenie tym pierwotniakiem ciężarnej kobiety, co prowadzi często do poronień. Patogen ten może przechodzić także przez łożysko i zakażać płód powodując u niego toksoplazmozę wrodzoną, która objawia się klinicznie wodogłowiem lub mikrocefalią, zwapnieniami wewnątrzczaszkowymi, głuchotą, napadami padaczki, a także zniszczeniem siatkówki i opóźnieniem umysłowym. To, że *T. gondii* ma zdolność do zakażenia prenatalnego, jest niezwykle ważne w związku z odkryciem, iż początki schizofrenii mają miejsce już w bardzo wczesnych stadiach rozwoju mózgu [30].

Badania kliniczne dowodzą, że zakażenia *T. gondii* mogą być częstsze i/lub bardziej intensywne u pacjentów ze schizofrenią i depresją w porównaniu do osób psychiatrycznie zdrowych. W celu dokładnego poznania tych zależności podano badaniu schizofreników z różnym stopniem ciężkości choroby określonym stopniem ciężkości objawów.

Jak pokazały wyniki, częstość występowania zakażenia nie różniła się znacząco u pacjentów i grupie odniesienia. Różniły się jednakże miana przeciwciał probantów różnych grup. U pacjentów siła odpowiedzi serologicznej była znacząco wyższa, współistniejąca z wysokim poziomem leukocytów i CRP jako wskaźników reakcji zapalnej. Najwyższe miana tj. największą siłę odpowiedzi zapalnej związanej z aktywacją prozapalnych limfocytów T-pomocniczych T_H1 , osiągnęli pacjenci z pierwszym epizodem choroby [11].

Może to potwierdzać zwiększone ryzyko zachorowania na schizofrenię u osób zainfekowanych *T. gondii*. W przeprowadzonych badaniach sekcyjnych wykryto w mózgach osób ze schizofrenią wiele nieprawidłowości występujących w komórkach glejowych, m.in. zmniejszoną liczbę astrocytów. Wyniki te należy interpretować biorąc pod uwagę zdolność pierwotniaka do wpływania na działanie neurotransmiterów tj.: dopamina i norepinefryna, którego zaburzenia udowodniono w schizofrenii [1].

Istnieją także dowody, iż zakażenie tym pierwotniakiem może powodować upośledzenie działania 2,3-dioxygenazy, co skutkuje obniżeniem stężenia serotoniny i spadkiem działania neurotransmiterów glutaminergicznych [21].

Przy pomocy metod Western blott i EIA określono poziomy przeciwciał IgG, IgM i IgA przeciw *T. gondii* w surowicy osób po pierwszym epizodzie psychiatrycznym w życiu i porównano je z osobami zdrowymi. W momencie badania żaden z pacjentów przyjętych do szpitala nie wykazywał objawów niedoboru odporności ani innych chorób somatycznych lub uzależnienia od narkotyków. Stwierdzono statystycznie znaczącą różnicę dla każdej z klas przeciwciał pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Osoby objęte tym badaniem nie były wcześniej hospitalizowane i żyły w zwykłym dla siebie środowisku. Jest to ważne, ponieważ narażenie na czynniki zakaźne w trakcie hospitalizacji, przyjmowane leki, czy różnice w stylu życia w porównaniu z osobami zdrowymi mogą wpływać na wynik badania. Nie można określić kiedy te osoby wytworzyły takie przeciwciała, jednakże różni ich to od osób od dawna chorujących na schizofrenię, u których takiego wzrostu nie wykryto.

Replikacja toksoplazmy może zostać zahamowana przez różnorodne leki przeciw pasożytnicze. Niektóre z leków (np. haloperidol), obecnie stosowanych w terapii schizofrenii i innych chorób psychiatrycznych także posiadają zdolność do ingerowania w przebieg tej replikacji przez modulowanie transportu przez kanały wapniowe [29].

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono różne badania, które wykazały podwyższony poziom przeciwciał u schizofreników. Wyniki te potwierdziły próby z wykorzystaniem metody ELISA. Dostarcza to silnych argumentów popierających tezę o wpływie chorób zakaźnych na rozwój schizofrenii [1].

Meta-analiza danych zebranych w ciągu 50 lat w 17 krajach potwierdziła współwystępowanie u probantów podwyższonego stężenia przeciwciał przeciw TG ze schizofrenią, w porównaniu do grupy kontrolnej. Dotyczyło to między innymi badań osocza ciężarnych kobiet, których dzieci w późniejszym okresie życia zachorowały na choroby psychiczne w tym schizofrenię. Co więcej wykazano, że dzieci, u których w życiu dorosłym zdiagnozowano schizofrenie miały częstszy kontakt z kotami niż z psami. Interesującym faktem jest występowanie halucynacji i urojeń w przebiegu niektórych przypadków toksoplazmozy u dorosłych.

Warto zaznaczyć, że większość analizowanych badań była przeprowadzana w Chinach, gdzie koty i psy rzadko są domowymi zwierzętami, a występowanie TG w populacji rzadkie. Dzięki temu współistnienie zwiększonego stężenia przeciwciał anty-TG ze schizofrenią jest bardziej widoczne [27].

5. Podsumowanie

Schizofrenia jest chorobą o wieloczynnikowym podłożu. Od czasu, kiedy z grupy zaburzeń psychicznych wyodrębniono tę jednostkę chorobową, trwają poszu-

kiwania jej czynnika etiologicznego. Przeprowadzone liczne badania kliniczne stały się podstawą do sformułowania różnych teorii przyczynowych. Jedną z dziedzin, w której prowadzi się badania związane z patogenezą schizofrenii, jest immunologia. Wiele badań klinicznych wskazuje na kolejne związki schizofrenii (*Morbus Bleuleri*) z zaburzeniami immunologicznymi, nieprawidłowościami w aktywacji limfocytów i produkcji cytokin. Wzajemne oddziaływania między zakażeniem a zmianami w układzie immunologicznym są niezwykle ważnym elementem patogenezy, niestety wciąż niedookreślonym i niejednoznacznym. Czynniki wpływające na ten układ są bardzo liczne. Istnieją dowody, że zmiany w genotypie człowieka, w szczególności w genach kodujących elementy układu immunologicznego, mają wpływ na podatność na zakażenia oraz na przebieg choroby zakaźnej. Wiele doniesień naukowych wskazuje na istotny wpływ różnych drobnoustrojów na ekspresję pewnych genów szczególnie w okresie prenatalnym, które powodują powstawanie zmian neurohormonalnych, m.in. takich jak obserwowane w schizofrenii. Niemniej jednak, elementem wspólnym dla wszystkich powyższych czynników jest fakt, iż powodują one zaburzenia w homeostazie trzech układów: hormonalnego, immunologicznego i nerwowego. Z przedstawionych danych można wnioskować, że zaburzenia tej równowagi, spowodowane którymś z powyższych czynników, mają istotny wpływ na wzrost ryzyka rozwoju schizofrenii, a także innych chorób psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Alipour A., Shojae S., Mohebbi M., Tehranidoost M., Abdi Masoleh F., Keshavarz H.: Toxoplasma infection in schizophrenia patients: a comparative study with control group. *Iran. J. Parasitol.* **6**, 31–37 (2011)
2. Brown A.S., Cohen P., Greenwald S., Susser E.: Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am. J. Psychiatry*, **157**, 438–443 (2000)
3. Brown A.S., Vinogradov S., Kremen W.S., Poole J.H., Deicken R.F., Penner J.D., McKeague I.W., Kochetkova A., Kern D., Schaefer C.A.: Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **166**, 683–690 (2009)
4. Cahill M., Chant D., Welham J., McGrath J.: No significant association between prenatal exposure poliovirus epidemics and psychosis. *Aust. NZJ Psychiatry*, **36**, 373–375 (2002)
5. Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Copp C., Khushalani S., Yolken R.: Antibodies to measles in individuals with recent onset psychosis. *Schizophr. Res.* **119**, 89–94, (2010)
6. Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Vaughan C., Khushalani S., Yolken R.: Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **134**, 83–88 (2011)
7. Ducharme G., Lowe G.C., Goutagny R., Williams S.: Early alterations in hippocampal circuitry and theta rhythm generation in a mouse model of prenatal infection: implications for schizophrenia. *PLOS ONE*, **7** (2012)

8. Fellerhoff B., Laumbacher B., Mueller N., Gu S., Wank R.: Associations between Chlamydia infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol. Psychiatr.* **12**, 264–272 (2007)
9. Fortier M.E., Joobar R., Luheshi G.N., Boksa P.: Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *J. Psychiatr. Res.* **38**, 335–345 (2004)
10. Hagberg H., Gressens P., Mallard C.: Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann. Neurol.* **71**, 444–757 (2012)
11. Hinze-Selch D., Däubener W., Eggert L., Erdag S., Stoltenberg R., Wilms S.: A controlled prospective study of toxoplasma gondii infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. *Schizophr. Bull.* **33**, 782–788 (2007)
12. Hoffmann C., Grossman R., Bokov I., Lipitz S., Biegon A.: Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development in utero: quantitative MRI studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **20**, 848–854 (2010)
13. Kapur S.: How antipsychotics become anti-“psychotic”-from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 402–406 (2004)
14. Kirkbride J.B., Fearon P., Morgan C., Dazzan P., Morgan K., Murray R.M., Jones P.B.: Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **42**, 438–445 (2007)
15. Kneeland R.E., Fatemi S.H.: Viral infection, inflammation and schizophrenia. *Prog. Neuro-psychopharmacol Biol. Psychiatry*, **42**, 35–48 (2013)
16. Krause D.L., Wagner J.K., Wildenauer A., Matz J., Weidinger E., Riedel M., Obermeier M., Gruber R., Schwarz M., Müller N.: Intracellular monocyte cytokine levels in schizophrenia show an alteration of IL-6. *Eur. Arch. Psy. Clin. N.* **262**, 393–401 (2012)
17. Müller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M.J.: Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiat. Res.* **198**, 341–346 (2012)
18. Nurutdinova D., Chrusciel T., Zeringue A., Scherrer J.F., Al-Aly Z., McDonald J.R.: Overton ET. Mental health disorders and the risk of AIDS-defining illness and death in HIV-infected veterans. *AIDS*, **26**, 229–234 (2012)
19. Ornoy A., Tenenbaum A.: Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod. Toxicol.* **21**, 446–457 (2006)
20. Patterson P.H.: Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology and animal models. *Behav. Brain Res.* **204**, 313–321 (2009).
21. Pearce B.D., Kruszon-Moran D., Jones J.L.: The relationship between Toxoplasma gondii infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. *Biol. Psychiatr.* **72**, 290–295 (2012)
22. Rantakallio P., Jones P., Moring J., Von Wendt L.: Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *Int. J. Epidemiol.* **26**, 837–843 (1997).
23. Schomerus G., Kenzin D., Borsche J., Matschinger H., Angermeyer M.C.: The association of schizophrenia with split personality is not an ubiquitous phenomenon: results from population studies in Russia and Germany. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **42**, 780–786 (2007)
24. Sørensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M., Mednick S.A.: Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **35**, 361–367 (2009)
25. Suvisaari J., Haukka J., Tanskanen A., Hovi T., Lönnqvist J.: Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *Am. J. Psychiatr.* **156**, 1100–1102 (1999)
26. Tenter A.M., Heckeroth A.R., Weiss L.M.: Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int. J. Parasitol.* **30**, 1217–1258 (2000)
27. Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H.: Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* **33**, 729–736 (2007)
28. Urs Meyer.: Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychoph.* **42**, 20–34 (2013)
29. Yolken R.H., Bachmann S., Ruslanova I., Lillehoj E., Ford G., Torrey E.F.: Schroeder J. Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 842–844 (2001)
30. Yolken R.H., Dickerson F.B., Torrey E.F.: Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol.* **31**, 706–715 (2009)