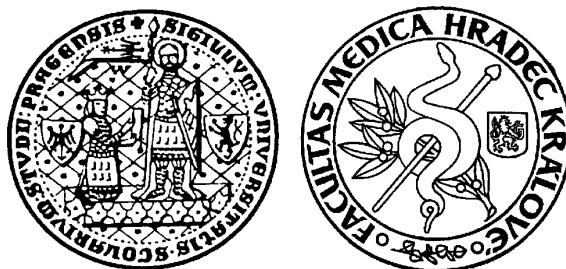


Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



LATENTNÍ TOXOPLASMÓZA JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU SCHIZOFRENIE A MODULÁTOR JEJÍHO PRŮBĚHU

David Holub

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program, obor Psychiatrie

Hradec Králové, 2011

Dizertační práce byla podpořena granty MŠMT ČR 1M0517 a
0021620828, a granty GA ČR 406/07/0581a 406/04/0097.

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Studie, které jsou podkladem disertační práce, proběhly na klinickém úseku Psychiatrického centra Praha. Byly podpořeny granty MŠMT ČR 1M0517 a 0021620828, a granty GA ČR 406/07/0581a 406/04/0097.

Uchazeč: MUDr. David Holub

Geddyn Reesht, Rehabilitation and Recovery Service, Mental Health Service for Adults, Noble's Hospital, Strang, Braddan, Isle of Man, IM4 4RJ, British Isles.

Školitel: Prof. MUDr Jan Libiger, CSc.

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Školitel specialista: Prof. RNDr. Jaroslav Flegr, CSc.

Katedra parazitologie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Viničná 7, 128 44 Praha 2

Oponenti:

1. **Doc. MUDr. Pavel Pavlovský, CSc.**, Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2

2. **Doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.**, Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy university v Brně a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Místo konání a termín obhajoby

Stanovisko k disertaci vypracoval školitel Prof. MUDr Jan Libiger, CSc. S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....
Prof. MUDr Jan Libiger, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu oboru psychiatrie

Obsah

1. Přehled použitých zkratké.....	4
2. Souhrn.....	5
3. Summary	6
4. Úvod do problematiky.....	7
4.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	7
4.2 Nálezý podporující možnou patogenetickou souvislost mezi toxoplazmovou infekcí a schizofrenním onemocněním	
4.2.1 Nálezý epidemiologické.....	9
4.2.2 Nálezý experimentální.....	9
4.2.3 Nálezý klinické.....	9
4.2.4 Nálezý morfologické.....	10
4.3 Mechanismy působení latentní toxoplasmózy.....	10
5. Cíle disertační práce.....	11
6. Materiál a metodika	
6.1 Soubor.....	11
6.2 Hodnotící instrumenty.....	11
6.3 Vyšetření TG.....	13
6.4 Statistická analýza.....	13
7. Výsledky	
7. 1 Vliv latentní toxoplasmózy na psychopatologii.....	14
7. 2 Vliv latentní toxoplasmózy na kognitivní funkce.....	16
7. 3 Vliv latentní toxoplasmózy na klinické charakteristiky.....	16
7. 4 Korelace mezi trváním infekce a závažností schizofrenní symptomatiky.....	17
8. Diskuse.....	19
9. Závěry.....	21
10. Použitá literatura.....	21
11. Přehled publikační činnosti.....	27
11.1. Monografie a kapitoly v monografiích	
11.2. Původní články	
11.3. Přehledové články	
11.4. Přednášky na odborných setkáních a konferencích	
11.5. Abstrakta	
12. Příloha – obrázky a tabulky vztahující se k textu.....	29

1. Přehled použitých zkratk

AVLT	Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení)
BNF	British National Formulary
CE	Chlorpromazine Equivalent (chlorpromazinový ekvivalent)
CFT	Complement Fixation Test (Komplement fixační test)
CMV	Cytomegalovirus
CPT	Conner's Continuous Performance Test (Connerův test stálosti pozornosti)
DSM-IV	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické společnosti (APA)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FES	first-episode schizophrenia (pacient s první epizodou schizofrenie)
GAF	Global Assessment of Functioning (škála k posouzení psychického, pracovního a sociálního fungování)
GLM	General Linear Models
HSV1	Herpes Simplex Virus 1
IgG+/IgG-	séropozitivita/séronegativita – sérologický průkaz specifických anti-TG protilátek
Indexová hospitalizace	Poslední hospitalizace před vstupem do studie
KYNA	Kynurenic Acid (kynurenová kyselina)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (zobrazovací vyšetření magnetickou rezonancí)
PANSS	Positive and Negative Symptoms Scale
PCP	Psychiatrické centrum Praha
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
TG	<i>Toxoplasma gondii</i>
TG+/TG-	sérologická přítomnost/nepřítomnost specifických anti-TG protilátek IgG
VBM	voxel-based morphometry
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (neuropsychologické vyšetření)

2. Souhrn

Schizofrenie je závažné, multifaktoriálně podmíněné a chronické onemocnění. Identifikace etiologických faktorů, jejich vzájemná interakce a interakce etiologických faktorů s genetickou predispozicí patří spolu s určením doprovodných patogenetických vlivů ke stěžejním úkolům účelné prevence, diagnostiky i léčby tohoto devastujícího onemocnění. TG (*Toxoplasma gondii*) patří k infekčním agens s nejpřesvědčivějším „schizofrenogenním“ potenciálem. Tato celoživotní parazitóza je některými autory považovaná za rizikový faktor pro vznik schizofrenie. Dosavadní výzkumné studie však nezachytily konzistentní klinický projev schizofrenních pacientů nakažených TG. V našem výzkumném projektu jsme porovnali symptomový profil, kognitivní výkon a odpověď na léčbu u TG nakažených a nenakažených schizofrenních pacientů, abychom určili, nakolik společný výskyt schizofrenie a TG modifikuje klinický projev a charakteristiky schizofrenie. Sérologicky jsme vyšetřili na přítomnost specifických anti-toxoplazmových protilátek celkem 251 pacientů s poruchou schizofrenního spektra, kteří byli postupně přijatí v letech 2000-2010 do Psychiatrického centra Praha. Nakažených bylo celkem padesát sedm pacientů (22.7%). Zjistili jsme, že schizofrenní pacienti nakažení *Toxoplasma* strávili oproti nenakaženým nemocným více dní během své poslední hospitalizace ($p=0,003$; průměrný rozdíl 32.9 dní). Schizofrenní onemocnění propuklo přibližně o rok dříve u nakažených mužů a o tři roky později u nakažených žen, což odpovídá odlišným křivkám incidence toxoplazmózy u mužů (ranější nákaza) a u žen (dvojfázový průběh s druhým maximem ve fertálním období) v České republice. Nakažení a nenakažení schizofrenní pacienti se lišili v závažnosti příznaků kvantifikovaných pomocí škály PANSS ($p=0,032$). Post hoc testování ukázalo, že všichni infikovaní pacienti měli vyšší skóre v pozitivní škále PANSS, nakažení schizofrenní muži navíc vykazovali vyšší hladinu psychopatologie v celkovém PANSS skóru, ve faktoru distorce reality a dezorganizace a v kompozitních skórech pětifaktorového modelu negativních a kognitivních příznaků. Předchozí nálezy ukázaly, že koncentrace IgG protilátek klesá s trváním infekce (Kodym et al., 2007). Vyšší hodnoty v položkách pozitivních a negativních příznaků a v příznacích dezorganizace hodnocených PANSS škálou byly u pacientů nakažených TG spojené s nižšími titry anti-TG protilátek. Tato souvislost naznačuje, že závažnost schizofrenních příznaků přibývá s trváním toxoplazmové infekce. Výsledky naší studie poukazují na to, že toxoplazmová infekce může být rizikovým faktorem pro vznik závažnějších forem schizofrenie a svědčí pro kumulativní efekt latentní toxoplazmózy na závažnost především produktivních schizofrenních příznaků. Schizofrenie spojená s toxoplazmózou může představovat odlišný podtyp patogenetického procesu. Teoreticky může toxoplazmóza vest k horším léčebným výsledkům, vyššímu riziku relapse, farmakorezistenci, nedostatečné spolupráci při léčbě a horšímu psychosociálnímu fungování. Domníváme se proto, že je oprávněné u schizofrenních pacientů podrobně studovat dlouhodobý dopad latentní toxoplazmózy. Změny navozené TG v průběhu schizofrenie mohou opravňovat k zařazení screeningových opatření, vyšetřování anti-TG protilátek a aktivnějším preventivním, diagnostickým a léčebným intervencím. K nim by se mohlo řadit nasazení antiparazitární léčby jako augmentace standardní antipsychotické léčby, použití adjuvantní protizánětlivé léčby k modulaci imunitní odezvy vůči toxoplazmové infekci nebo použití antipsychotik s nejvyšším inhibičním potenciálem vůči TG (např. haloperidol). Existuje široká škála účinných preventivních zásahů, které zabraňují v přenosu TG: užívání rukavic při kontaktu s půdou, dostatečné tepelné zpracování masa vyjma mikrovlnných troub, mytí kuchyňských nožů po zpracování masa, ovoce a zeleniny a časté mytí rukou. K dalším opatřením patří snížení počtu divoče žijících koček, ochrana krmiva pro hospodářská zvířata před kontaminací kočičím trusem a povinné očkování koček proti toxoplazmóze.

3. Summary

Latent toxoplasmosis as a risk factor for schizophrenia development and modulator of its course

Schizophrenia is serious, multifactorial and chronic disease. The crucial tasks to introduce effective preventive, diagnostic and treatment measures is to identify etiology factors, their interaction and etiology factors-genetic predisposition interactions. TG (*Toxoplasma gondii*) is the most promising infectious candidate with „schizophrenogenic“ potential. Toxoplasmosis is a lifelong parasitosis considered as a risk factor to schizophrenia. No consistent clinical pattern has been detected in *Toxoplasma*-infected schizophrenia patients as yet. We assessed symptom profile, cognitive performance and treatment response of *Toxoplasma*-infected and *Toxoplasma*-free schizophrenia patients to determine whether co-occurrence of schizophrenia and *Toxoplasma* infection modifies clinical presentation and the course of schizophrenia. We screened for anti-*Toxoplasma* antibodies in 251 patients with schizophrenia spectrum disorder consecutively admitted to Prague Psychiatric Centre between 2000 and 2010. Fifty-seven patients were infected (22.7%). Infected patients spent more days in hospital during their last admission compared to uninfected ones ($p=0,003$; mean difference 32.9 days). Schizophrenia started approximately one year earlier in infected men and about 3 years later in infected women. This corresponds to sex related toxoplasmosis incidence curves in the Czech Republic. Infected and uninfected patients differed in severity of symptoms measured with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), $p=0,032$. The post hoc tests showed that all infected patients scored higher in positive subscale of PANSS and infected men scored higher also in Total PANSS score, and negative, reality distortion, disorganisation and cognitive scores. The concentration of IgG anti-*Toxoplasma* antibodies decreases with the duration of of infection (Kodym et al., 2007). Higher PANSS scores of positive, negative and disorganised psychopathology were associated with the low titres of anti-*Toxoplasma* antibodies. It indicates that severity of schizophrenic symptoms in our sample relates to the duration of the *Toxoplasma* infection. Our findings suggest that toxoplasmosis may lead to a more severe positive schizophrenic psychopathology and perhaps less favourable course of schizophrenia. Toxoplasmosis-associated schizophrenia may represent a distinct subtype of pathogenetic process. We believe that the long-term effect of toxoplasmosis in schizophrenia needs a more careful investigation because it may result in poorer outcomes, such as higher risk for relapse, incomplete treatment response, insufficient adherence to treatment or poor psychosocial functioning. The toxoplasmosis-associated changes in the course of psychotic illness may provide a rationale for the inclusion of anti-*Toxoplasma* antibodies screening programmes and more assertive preventive, educational and diagnostic measures. Highly effective interventions to prevent TG transmission include the use of gloves while having interactions with soil, adequate cooking of meat before consumption except using microwave ovens, washing kitchen knives after cutting meat, fruits and vegetables, and frequent hand washing. Other interventions include reduction of feral cat populations, protection of livestock feed from contamination by cat faeces and mandatory vaccination of cats for toxoplasmosis.

4. Úvod do problematiky

Schizofrenie je závažné onemocnění s chronickým průběhem, pro které je charakteristická mnohotvárnost psychopatologie, průběhu i odpovědi na léčbu. Mnohočetné jsou pravděpodobně i etiologické procesy, které k onemocnění vedou (Seifertová, Libiger, Švestka, Mohr, Motlová, 2008). Předpokládá se **multifaktoriální** etiologie s **mnohočetnými patogenetickými** vlivy přispívajícími ke vzniku schizofrenie. Expresí symptomů choroby je důsledkem vzájemné **interakce** mezi vnitřní genetickou dispozicí a vnějšími faktory negenetické povahy. Potenciální souvislost mezi psychotickým onemocněním a virovou, bakteriální nebo parazitární infekcí centrálního nervového systému badatele zajímá více než 80 let (v roce 1926 publikoval Karl Menninger v Am J Psychiatry práci Influenza and schizophrenia. An analysis of post-fluential „dementia praecox“). V současné době se zkoumají infekce s možným „schizofrenogenním“ potenciálem (Torrey, Yolken, 2003). Jako nejslibnějším infekčním agens s patogenetickým vztahem vůči onemocnění schizofrenního spektra se jeví *Toxoplasma gondii* (TG). Tento intracelulární parazit může u predisponovaných jedinců spouštět psychotický proces nebo modulovat průběh onemocnění (Flegr, 2010)

Souvislost mezi akutní toxoplasmózou a příznaky psychiatrických onemocnění byly hojně zkoumané v Československu od 40. do 80. let minulého století (Hanzlíček, 1962; Jírovec et al., 1957). Petrovický s Vojtěchovským (1955) měli za to, že se vliv nenápadně se rozvíjejících procesů toxoplasmózy na vyšší nervovou činnost podceňuje. Usuzovali, že nejrůznější psychické alterace vznikají jako důsledek proběhlé infekce CNS. Toxoplasmou oslabený terén již není schopen zvládat různé nároky zevního či vnitřního prostředí a selhává, u některých nemocných trvale narušuje CNS a činí jej tak vulnerabilnějším ke vzniku duševní choroby (Petrovický a Vojtěchovský, 1955). Infekce TG byla považovaná za pravděpodobný etiologický faktor u některých psychóz (Vojtěchovská et al., 1956). K renesanci zájmu o výzkum TG ve vztahu ke schizofrenii přispěla systematická práce Fullera Torreye a Yolkeny (1995, 2003, 2006, 2007, 2008). V současnosti se klinickým dopadem neurotropní infekce TG zabývá vzrůstající počet výzkumníků v Číně, České republice, Etiopii, Německu, Spojených státech, Turecku, Velké Británii a dalších zemích (Bachmann et al., 2005; Flegr, 2003, 2010; Gu et al., 2001; Holub, 2006, 2008; Leweke et al., 2004; Qiuying et al., 1999; Schwarz and Hunter, 2007; Wang et al., 2006; Yuksel, 2010). Je však zapotřebí zdůraznit, že přestože behaviorální studie na zdravých dobrovolnících přinesly pozoruhodné výsledky (Flegr, 2010), výzkum TG u schizofrenie je dosud sporadický a v úplném počátku. Malý počet dosud provedených studií znemožňuje spolehlivě určit, zda se pacienti schizofrenního spektra, kteří jsou současně celoživotními nositeli toxoplazmových cyst, vyznačují charakteristickým psychopatologickým obrazem nebo průběhem schizofrenního onemocnění. Existuje rozsáhlý výzkum, který na zvířecích modelech (nejčastěji hlodavcích) přesvědčivě prokázal, že parazit cíleně navozuje charakteristické změny chování laboratorních zvířat (Webster a McConkey, 2010) a také potvrdil, že přítomnost cyst v mozkové tkáni laboratorních zvířat způsobuje zánětlivé nebo neurodegenerativní změny selektivních oblastí mozku (Hermes et al., 2008).

Toxoplasma-pozitivní schizofrenní pacienti se v dosavadních studiích prezentovali rozmanitou a širokou škálou příznaků (Bachmann et al, 2005; Gu et al, 2001; Li et al, 1999; Wang et al, 2006). **Tabulka 1** shrnuje studie, které různými diagnostickými nástroji posuzovaly dopad toxoplazmové nákazy u schizofrenie z hlediska psychopatologických změn. Výzkum latentní toxoplasmózy u schizofrenie může zodpovědět na některé etiopatogenetické otázky a pomoci rozšířit repertoár preventivní, diagnostických a léčebných opatření u tohoto devastujícího onemocnění.

4.1 *Toxoplasma gondii*

Prvok *Toxoplasma gondii* je v rozvinutých zemích patrně nejrozšířenějším lidským parazitem. Prvok v bezpříznakové formě postihuje nejméně třetinu světové populace (Havlík et al., 1990; Jones et al., 2001). Člověk je vedlejší (paratenický) hostitel nepohlavních stadií toxoplasmózy. Tento vysoce úspěšný intracelulární parazit vykazuje zvýšenou afinitu k mozkové tkáni člověka, ve které je schopen celoživotně přežít díky specifickým rysům imunitní protiparazitární obrany v CNS (Krejsek et al., 2004). Studie na tkáňových kulturách ukázaly, že patogen selektivně napadá spíše gliové buňky a zejména astrocyty než samotné neurony (Creuzet et al., 1998). Imunitní systém zvládá u imunokompetentních osob fázi akutní parazitózy a aktivní tachyzoity potlačí do formy pomalu se množících bradyzoitů uvnitř tkáňových cyst. Latentní toxoplasmózu lze proto definovat jako celoživotní přítomnost tkáňových cyst s potenciálně reaktivovatelnými prvky v mozkové a svalové tkáni (Dubey, 1998). Doposud byla latentní toxoplasmóza považovaná za neškodnou a bezpříznakovou infekci, jejíž dlouhodobé klinické dopady byly opomíjeny.

Tabulka 1: Studie TG u schizofrenních pacientů: korelace ELISA anti-TG protilátek a psychopatologických a kognitivních funkcí

Autor	Počet a typ pacientů se schizofrenií	Použité nástroje	Výsledek	Komentář
Gu et al., 2001	135 FES	SANS WAIS-R	Pozitivní korelace IgG protilátek s celkovým skóre a jednotlivými položkami škály SANS. Vysoké hladiny anti-TG IgA protilátek u FES pozitivně korelovaly s kognitivními dysfunkcemi ve WAIS-R.	Korelace TG infekce s negativními příznaky a kognitivním narušením.
Boronow et al., 2002	229 stabilních ambulantních pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou.	PANSS RBANS	Nenalezeny významné asociace mezi TG infekcí a PANSS skóry. Naopak TG séropozitivita podstatně zvyšovala úroveň kognitivního narušení ve srovnání s věkově odpovídajícími neinfikovanými pacienty s obdobnou mírou psychotických příznaků.	U psychotických pacientů infikovaných TG byly nalezeny pouze kognitivní poruchy, nikoliv psychopatologické rozdíly v porovnání s neinfikovanými. Kognitivní deficit byl také nalezen u psychotických pacientů infikovaných virem HSV1 a CMV.
Bachmann et al., 2005	34 FES, pacienti dosud nemedikovaní nebo léčeni maximálně dva týdny.	PANSS	IgM, IgG a IgA protilátky pozitivně korelovaly s negativními příznaky a celkovým PANSS skóre.	TG infekce měla vztah převážně k negativním příznakům. Autoři spekulují, zda přítomnost specifických anti-TG protilátek akutní fáze (IgM) u FES pacientů nenaznačuje vliv akutní TG infekce na schizofrenní psychopatologii.
Wang et al., 2006	600 hospitalizovaných pacientů FES a schizofrenního spektra.	PANSS	Rozdíly v jednotlivých psychopatologických doménách a celkovém skóre mezi IgG+ a IgG- podskupinami nebyl významný. IgG+ podskupina pacientů ale vykazovala statisticky významně vyšší skóre v pětifaktorovém kompozitním skóre (pozitivní, kognitivní a excitace) a vyšší skóre v pozitivní podškále a nižší skóre v negativní podškále PANSS oproti IgG- podskupině. Autoři také zjistili vyšší prevalenci IgG anti-Toxoplasma protilátek u schizofrenní populace v porovnání s kontrolními skupinami (bipolární porucha, zdravá populace).	

CMV – Cytomegalovirus; FES – pacienti s první epizodou schizofrenie (first-episode schizophrenia); HSV1 – Herpes Simplex Virus 1; IgG+/IgG- (IgG séropozitivita/séronegativita) – sérologický průkaz specifických anti-TG IgG protilátek; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; RBANS - Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; TG – Toxoplasma gondii; WAIS-R – Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (neuropsychologické vyšetření).

4.2 Nálezy podporující možnou patogenetickou souvislost mezi toxoplazmovou infekcí a schizofrenním onemocněním

4.2.1 Nálezy epidemiologické

- 1) Vyšší výskyt TG séropozitivity u osob s nedávno prodělanou psychotickou epizodou v porovnání s nepychotickou kontrolní skupinou (Bachmann et al., 2005; Dickerson et al., 2009; Gu et al., 2001; Leweke et al., 2004; Li et al., 1999; Torrey and Yolken, 2003; Wang et al., 2006; Yolken et al., 2001).
- 2) Vysoká prevalence TG séropozitivity u pacientů s první epizodou schizofrenie dosud neléčených antipsychotiky (drug-naïve) (Leweke et al, 2004).
- 3) Vyšší prevalence latentní TG infekce zaznamenaná specificky pro schizofrenii, ale nikoliv pro bipolární poruchu (Wang et al, 2006).
- 4) Metaanalýza zahrnující téměř 4000 pacientů se schizofrenií zřetelně dokumentující vyšší prevalenci séropozitivity vůči TG u schizofrenních pacientů oproti zdravým kontrolám (odds ratio 2.73; u prvních epizod schizofrenie dokonce 2.54). Autoři současně dodávají, že síla efektu (effect size) pro latentní toxoplazmózu je u schizofrenie podstatně větší než u jakéhokoliv známého kandidátského genu nebo rizikového faktoru prostředí (Torrey et al, 2007). Tento přesvědčivý epidemiologický nálezy nelze vysvětlit pouze jako artefakt antipsychotické léčby.
- 5) Významné zvýšení hladiny anti-TG specifických IgG protilátek před propuknutím schizofrenie (hazard ratio = 1.24, $p < 0,01$). Zvýšení titru protilátek začínalo přibližně tři roky před propuknutím onemocnění s vrcholem šest měsíců před rozvinutím onemocnění (Niebuhr et al, 2008).
- 6) Významně vyšší hladiny anti-TG specifických IgG protilátek u séropozitivních osob vysoce ohrožených vznikem psychotického onemocnění (ultra-high risk individuals for psychosis) vykazovaly závažnější psychotické příznaky (Amminger et al, 2007).
- 7) Statisticky významně vyšší prevalence latentní TG infekce u psychiatrických pacientů trpících afektivní, obsedantně-kompulzivní poruchou, u pacientů s poruchou osobnosti, Parkinsonovou chorobou a se zvýšenou mírou suicidality (Arling et al., 2009; Fekadu et al., 2010; Hinze-Selch et al., 2010).
- 8) Hladiny antitoxoplazmových protilátek v mozkomíšním moku u nemocných s první epizodou schizofrenie vycházely významně vyšší oproti neschizofrenním osobám ($p < 0.0001$) – spolu se zvýšením titrů sérových protilátek (Leweke et al., 2004).
- 9) Rizikový faktor toxoplazmózy matky a intrauterinní toxoplazmové infekce pro rozvoj schizofrenie (Brown a Patterson, 2011).
- 10) Chov koček v dětství jako rizikový faktor pro rozvoj schizofrenie nebo bipolární afektivní poruchy v dospělosti (Torrey et al, 2000).

4.2.2 Nálezy experimentální

- 11) Manipulační hypotéza: parazit cíleně mění chování napadeného organismu takovým způsobem, že zvyšuje šanci na svůj přenos z mezipřenosce do konečného hostitele, kde svůj životní cyklus uzavírá. TG prokazatelně mění chování napadených myší, krys a dalších hlodavců a převrací jejich instinktivní strach z kočičího zápachu v jeho ztrátu nebo dokonce přitažlivost (Berdoy et al, 2000; Webster et al, 2010).
- 12) Haloperidol a selektivní inhibitory zpětného vychátní dopaminu zmírňovaly TG navozené poruchy chování myší a potkanů (Jones-Brando et al. 2003; Skallová et al., 2006; Webster et al., 2006).
- 13) Antipsychotika inhibují růst TG *in vitro* (Jones-Brando et al, 2003). Antiprotozoární potenciál psychofarmak se mezi jednotlivými léky značně lišil: haloperidol byl podstatně účinnější než trimethoprim (standardní anti-toxoplazmový preparát), kyselina valproová a valproát sodný měly obdobné inhibiční účinky jako trimethoprim na reprodukci *Toxoplasmy*. Nižší inhibiční schopnosti než trimethoprim vykazovaly také chlorpromazin, flufenazin, risperidon, klozapin, quetiapin a karbamazepin. Lithium nemělo vůči *T. gondii* žádný inhibiční potenciál.
- 14) Preferenční lokalizace tkáňových cyst u laboratorních zvířat a jejich nejčastější výskyt v limbickém systému – amygdale a nucleus accumbens (Berdoy et al, 1995; Di Cristina et al, 2008; Gonzalez et al, 2007; Hermes et al, 2008; Unno et al, 2008; Vyas et al, 2007; Webster, 2007; Webster a McConkey, 2010).
- 15) Selektivní úbytek parenchymu nervové tkáně v hipokampu, periaqueduktální a periventrikulární šedé hmotě mozkové u myší (Hermes et al, 2008);

4.2.3 Nálezy klinické

- 16) Změny chování a osobnostních rysů u infikovaných neschizofrenních osob (Flegr, 2007; Lindová et al. 2006 a 2010; Skallová et al., 2005).

- 17) Kognitivní změny u nepsychotické populace: prodloužení jednoduchého reakčního času v dvojité zaslepené studii u zdravých dárců krve se séropozitivitou vůči TG vůči séronegativním (Havlíček et al, 2001); zvýšené riziko účasti na dopravní nehodě u osob nakažených TG (Flegr et al, 2002; 2009; Yereli et al, 2006; Kocazeybek et al, 2009). Možným vysvětlením pro zhoršený „výkon v dopravních situacích“ mohou být poruchy pozornosti, pracovní paměti nebo změny v úrovni bdělosti (Holub et al, 2006).
- 18) Vztah mezi vyšším celkovým skóre PANSS a hladinou IgG protilátek vůči TG a kladná korelace negativních PANSS příznaků a hladiny IgM protilátek u prvních epizod schizofrenie (Wang et al, 2006).
- 19) Kognitivní dysfunkce u schizofrenních nemocných se sérologickou pozitivitou IgG protilátek oproti sérologicky negativním (Boronow et al, 2002).
- 20) Autopsie (subjektivní svědectví výzkumníků o dopadu toxoplazmové infekce na jejich vlastní chování a prožívání) (Flegr, 2010; Yolken, 2010).
- 21) Rozdíly v promořenosti TG mezi jednotlivými státy vysvětlující významnou část variability v neuroticismu a vyhýbání se nejistotě pro danou populaci v korelační studii (Lafferty, 2006).

4.2.4 Nálezy morfologické

- 22) Selektivní úbytek šedé hmoty mozkové o TG séropozitivních schizofrenních pacientů zejména v kaudatu, středním cingulu, talamu a okcipitální kůře oboustranně, jednostranně pak vlevo v mozečkových hemisférách - zachycený při vyšetření MRI a následné voxel-based morphometry (VBM) analýze (Horáček et al, 2011). Uvedené anatomické oblasti se podílejí na rozvoji pozitivních příznaků, příznaků excitace a dezorganizace (Su et al, 2009; Whitford et al, 2005).
- 23) Kongenitální toxoplazmóza je spojená se závažnými neuropsychiatrickými a očními příznaky (Carruthers a Suzuki, 2007). Kongenitální toxoplazmóza vykazuje selektivní poškození nervové tkáně charakterizované mnohočetnými nekrotickými ložisky a mikrogliovými noduly v oblastech mozkové kůry, bazálních ganglií a někdy periventrikulárních oblastí, včetně periaqueduktální a periventrikulární vaskulitidy (Montoya a Liesenfeld, 2004).
- 24) Toxoplazmová encefalitis jako součást reaktivace oportunních infekcí u pacientů trpících HIV, nádorovým onemocněním, podstupujících transplantaci nebo léčených imunosupresivou (Montoya, 2004; Liesenfeld, 2004) vykazuje mnohočetné léze nejčastěji lokalizované na přechodu šedé a bílé hmoty mozkové kůry, v bazálních gangliích, mozkovém kmeni a mozečku (Gendelman et al, 2005).
- 25) Rentgenologický nález extrapineálních kalcifikací u TG séropozitivních dobrovolníků bez psychotických příznaků (Kolář et al, 1969) ukazoval na specifickou lokalizaci mnohočetných kalcifikací (degenerativní procesy tkáňových cyst) v temporální krajině, dále v oblasti frontální, parietální a okcipitální. Solitární kalcifikace byly nejčastěji v parietální krajině.

4.3 Mechanismy působení latentní toxoplazmózy

Dosavadní práce uvádějí jako možné mechanismy působení chronické toxoplazmové infekce ve vztahu k patofyziologii schizofrenie:

- a) Neurovývojové změny zrajícího mozku v případě prenatální/perinatální/časné postnatální toxoplazmové infekce (Amori et al, 2009; Conejero-Goldberg et al, 2003; Dantzer et al, 2008);
- b) Přímé a selektivní poškození neuronů, gliových buněk a astrocytů (Carruthers a Suzuki, 2007; Cotter et al, 2001; Creuzet et al, 1998; Doyle et al, 2002; Halonen et al, 1996; Gonzalez et al, 2007; Peterson et al, 1993);
- c) Sekundární poškození nervové tkáně cytokiny (Conejero-Goldberg et al, 2003);
- d) Neurotransmitterové změny: zvýšení dopaminergní aktivity ať již vlastní aktivitou parazita (schopnost TG produkovat dopamin) nebo neuromodulací dopaminergní neurotransmisy IL-2 a dalšími prozánětlivými cytokiny, které živí paraziti trvale produkují (Flegr et al, 2003; Gaskell et al, 2009; Novotná et al, 2005; Schwarcz and Hunter, 2007; Skallová et al, 2005);
- e) Neuromodulující vliv metabolismu *Toxoplazmy* a schopnost TG produkovat homology tyroxin hydroxylázy (Gaskell et al, 2009; Stibbs, 1985);
- f) Nález dvou genů kódujících v TG enzymy tyroxin hydroxylázu a phenylalanin hydroxylázu. Enzym metabolizuje fenylalanin a preferenčně tyrosin a vede k produkci L-DOPA (Schwarcz and Hunter, 2007).
- g) Chronická produkce gama-interferonu a chronická aktivace indoleaminu 2,3-dioxygenázy (IDO), která zvyšuje koncentrace kynurenové kyseliny (KYNA) a následně alteraci glutamatergní, nikotinergní, dopaminergní a serotonergní neurotransmisy (Webster a McConkey, 2010);
- h) Zvýšená koncentrace KYNA podílející se na nadměrné inhibici glutamatergní a nikotinergní neurotransmisy, které sehrávají významnou úlohu u kognitivních dysfunkcí schizofrenního onemocnění (Schwarcz a Hunter, 2007);
- i) Dysregulace endokanabinoidového systému (Yuksel et al, 2010);
- j) Autoimunitní reakce (Conejero-Goldberg et al, 2003);

- k) Vzájemná aktivace TG a retroviróvé infekce (Torrey and Yolken, 2003);
- l) Abnormality vylučování testosteronu (Flegr et al, 2008);
- m) Specifická lokalizace tkáňových cyst v mozku nakažených laboratorních zvířat (teoreticky i člověka) se pokládá za jeden z mechanismů cíleného behaviorálního působení, např. útlum strachu (Webster a McConkey, 2010);
- n) Ve vztahu ke schizofrenii vstupují do hry rozmanité deficity imunitní odpovědi, imunosupresivní efekt antipsychotik (Song et al, 2000) na straně jedné, a inhibiční antitoxoplazmový efekt některých antipsychotik na straně druhé (Jones-Brando et al, 2003).
- o) Na obecné úrovni se u latentní toxoplasmózy předpokládá chronické působení tkáňových cyst v CNS a dlouhodobých neurofyziologických dopadů anti-parazitární imunitní odpovědi, jež u nemocných se zvýšenou genetickou vulnerabilitou vedou k výraznějším chemickým i histologickým změnám mozkové tkáně.

5. Cíle disertační práce

Hlavním cílem disertační práce je identifikovat psychopatologické a kognitivní odlišnosti mezi podskupinou TG nakažených a nenakažených pacientů schizofrenního spektra. Přidruženým cílem naší práce je zkoumat vztah toxoplazmové infekce a dalších charakteristik schizofrenního onemocnění: věk nástupu, počet hospitalizací, délku poslední hospitalizace, odpověď na farmakologickou léčbu a compliance ve vztahu k toxoplazmové infekci. Na základě předchozích klinických studií (**Tabulka 1**) jsme jako primární cíle stanovili, že sérologický průkaz anti-TG IgG protilátek u schizofrenních pacientů bude pozitivně korelovat s vyššími skóry na pozitivní škále PANSS a vyššími skóry v kompozitních položkách kognice a excitace pětifaktorového modelu podle Lindenmayera et al (1995). Předpokládali jsme současně horší kognitivní výkon TG nakažených pacientů v testech AVLT a CPT. Ohniskem našeho výzkumného projektu byla **postnatální latentní toxoplasmóza** (asymptomatické „spící“ stadium infekce parazitem *Toxoplasma gondii* provázená dostatečnou koncentrací IgG protilátek). Klinický význam **akutní toxoplasmózy** (záchyt specifických IgM a IgA protilátek obvykle doprovázený příznaky onemocnění) nebyl předmětem našeho zájmu.

6. Materiál a metodika

6.1 Soubor

Zkoumaný soubor tvořili pacienti s poruchou schizofrenního spektra (**Tabulka 2**), kteří byli hospitalizováni v Psychiatrickém centru Praha. Z celkového počtu 251 pacientů bylo 141 (56,18%) mužů a 110 (43,82%) žen (průměrný věk=28,3, SD=7,6 let). Konečný soubor se skládal z pacientů dvou samostatných výzkumných programů: a) screeningového programu vyšetřování schizofrenních pacientů pomocí zobrazovacích metod CNS, který probíhal mezi zářím 2000 a lednem 2006 (66 pacientů), b) programu šestitýdenního denního stacionáře pro pacienty schizofrenního spektra ve fázi stabilizace, jež probíhal mezi lednem 2006 a červnem 2010 (185 pacientů). **Obrázek 1** (viz příloha 12 na konci textu) zachycuje způsob výběru pacientů a jednotná vstupní a vylučující kritéria pro oba podsoubory. Statisticky nevýznamně zvýšená prevalence TG u pacientů v podsouboru neurozobrazovacích metod (25.5% vs. 21.5%; $\chi^2=0,474$, $p=0,491$) byla jedinou zachycenou odlišností mezi dvěma podsoubory. V době zařazení do studie se věk pacientů pohyboval mezi 17 a 53 roky a schizofrenní onemocnění trvalo průměrně 54.9 (SD=65.9) měsíců. Počet hospitalizací se pohyboval mezi 1 a 13 (průměr=2.64, SD=2.76).

6.2 Hodnotící instrumenty

Všichni pacienti byli před vstupem do obou programů PCP vyšetřeni a na základě strukturovaného interview byla v souladu s diagnostickými kritérii DSM-IV stanovena diagnóza. Všichni pacienti byli kavkazské rasy a diagnostické rozložení ukazuje **Tabulka 2**. Rozložení vzdělání ukazuje **Tabulka 3**. Pacienti byli standardně psychiatricky, somaticky i laboratorně vyšetřeni k tomu, aby došlo k vyloučení tělesných/neurologických onemocnění a zneužívání alkoholu nebo psychoaktivních látek. Všem pacientům byl ústně i písemně vysvětlen účel studie, pacienti podepsali informovaný souhlas s projektem, který schválila Etická komise PCP a Psychiatrické léčebny Bohnice. Kromě standardních anamnestických údajů se zaznamenaly sociodemografické deskriptory (nástup a trvání onemocnění, počet hospitalizací, trvání poslední hospitalizace, vzdělání). Závažnost schizofrenních příznaků se hodnotila pomocí strukturovaného interview PANSS škály (Kay et al, 1987) jedním ze spoluautorů studie (L.M.D, D.H. nebo J.Č.). Ke stanovení kognitivních abnormit byli pacienti vyšetřeni pomocí CPT a AVLT. Pacienti i vyšetřující neznali serologický status pacientů. Odhad špatné terapeutické odpovědi byl založen na užívání klozapinu a denní dávce antipsychotika překračující doporučené dávkování podle BNF (2010). Dvacet pacientů neužívalo žádná antipsychotika (8.0 %) a většinu ostatních pacientů byla nasazená léčba antipsychotiky druhé generace během jejich první hospitalizace (**Tabulka 4**).

Tabulka 2: Diagnostický profil výzkumného souboru

		Schizofrenie (295.1; 295.2; 295.3)*	Schizofreni- formní a krátké psychotické poruchy (295.4; 298.8)	Poruchy s bludy (297.1)	Schizoafektiv ní poruchy (295.7)	Schizotypální porucha osobnosti (301.33)
<i>Toxoplasma</i> - nenakažení (N=194)	Muži	68 (63.0%)	30 (27.8%)	0 (0%)	9 (8.3%)	1 (0.9%)
	Ženy	42 (48.8%)	28 (32.6%)	0 (0%)	16 (18.6%)	0 (0%)
<i>Toxoplasma</i> - infikovaní (N=57)	Muži	22 (66.7%)	9 (27.3%)	2 (6.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ženy	12 (50.0%)	9 (37.5%)	0 (0%)	3 (12.5%)	0 (0%)

*DSM-IV-TR klasifikace (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision).
% představuje procentuální rozložení v řádku

Pro další analýzy byly denní dávky antipsychotik přepočítány na chlorpromazinový ekvivalent (CE) (Hung, 2007). Podle standardního postupu (Kay et al, 1987) byly vypočteny skóry pro škálu pozitivních, negativních, obecných příznaků a celkový skór všech položek. Současně byly vypočítány kompozitní skóry pětifaktorového PANSS modelu podle Lindenmayera et al (1995) (Tabulka 5). Diskuse pětifaktorového modelu viz van der Gaag et al. (2006a, b).

Tabulka 3: Vzdělání a rozložení toxoplazmové infekce *Toxoplasma*

Typ vzdělání		Základní	Učňovské	Střední škola	Vysoká škola
<i>Toxoplasma</i> - nenakažení (N=192)	Muži	19 (17.9%)	11 (10.4%)	60 (56.6%)	16 (15.1%)
	Ženy	11 (12.8%)	5 (5.8%)	50 (58.1%)	20 (23.3%)
<i>Toxoplasma</i> -infikovaní (N=57)	Muži	6 (18.1%)	8 (24.2%)	10 (30.3%)	9 (27.3%)
	Ženy	1 (4.2%)	1 (4.2%)	15 (62.5%)	7 (29.1%)

Tabulka 4: Rozdělení pacientů podle antipsychotické medikace

Antipsychotikum	Rozpětí denní dávky (mg)	Počet pacientů
Olanzapin	5 – 30	105 (41.8%)
Risperidon	2 – 8	51 (20.3%)
Klozapin	150 – 700	28 (11.1%)
Quetiapin	200 - 1000	28 (11.1%)
Aripiprazol	10 – 30	13 (5.2%)
Paliperidon	3 – 12	6 (2.4%)
Ziprasidon	80-160	6 (2.4%)
Méně než 5 pacientů užívající antipsychotikum nebo kombinace antipsychotik*		22 (8.8%)
Bez léčby		20 (8.0%)

*všechny kombinace byly kombinacemi atypických antipsychotik s typickými (k výše neuvedeným patřily amisulprid, flupentixol, flufenazin, haloperidol, perfenazin, sulpirid)

Tabulka 5: Kompozitní skóry pětifaktorového modelu PANSS (Lindenmayer et al., 1995)

Faktor	Položky PANSS
Negativní	citové oploštění, emocionální odtažitost, špatné interpersonální porozumění, pasivní/apatická sociální odtažitost, nedostatek spontaneity a plynulosti konverzace, motorická retardace, porucha vůle, autismus, a aktivní vyhýbání se sociálnímu kontaktu
Pozitivní	bludy, pojmová dezorganizace, chování pod vlivem halucinací, velikášství, podezřívavost/perzekuce, manýrismus a pozérství, neobvyklé myšlenkové obsahy, porucha úsudku a náhledu chorobnosti
Kognitivní	poruchy abstraktního myšlení, stereotypní myšlení, dezorientace, a poruchy pozornosti
Excitace	excitace, hostilita, nespokojenost, a slabá kontrola impulsivity
Deprese/úzkost	zabývání se tělesným stavem, úzkost, pocity viny, napětí, a deprese

6.3 Vyšetření TG

Diagnóza latentní toxoplasmózy se opírala o sérologický průkaz specifických IgG anti-toxoplazmových protilátek. S ohledem na to, že latentní toxoplasmóza je celoživotním onemocněním, pokládali jsme potvrzení anti-TG protilátek IgG za spolehlivý indikátor přítomnosti živých parazitů v tkáňových cystách, které nevratně přetrvávají v mozkové tkáni nakažených osob (Montoya, Liesenfeld, 2004). Tento předpoklad vychází nejen z přirozeného neurotropismu TG během primární nákazy a parazitémie, ale také z klinické praxe s pacienty trpícími supresí imunitního systému (HIV, nádorová onemocnění, transplantace, imunodeficitní stavy) a reaktivace do té doby „spících“ bradyzoitů do různých forem toxoplazmové encefalitidy (Israelski, 1988; Montoya, Liesenfeld, 2004). Sérologická analýza vzorků krve probíhala v Národní referenční laboratoři ČR pro toxoplasmózu (Státní zdravotní ústav, Praha). Přítomnost anti-toxoplazmových IgG a IgM protilátek se prokazovala dvěma souběžnými metodami: ELISA (IgG: SEVAC, Praha, IgM: TestLine, Brno) a komplement fixačním testem (CFT) (SEVAC, Praha). CFT metoda v porovnání s ELISA spolehlivěji zachycuje „starší“ toxoplazmovou nákazu (Kodym et al, 2007). Titry protilátek proti TG v komplement-fixačním testu byly hodnocené v rozmezí 1:4 až 1:1024. Všichni pacienti s pozitivním nálezem IgG protilátek pomocí ELISA (index pozitivity > 0,9) a pacienti s CFT titry rovnající se nebo vyšší než 1:8 byli považováni za toxoplazma-pozitivní a byli retestováni ELISA na IgM protilátky k vyloučení akutní toxoplasmózy. Pacienti s rozdílnými výsledky v CFT a ELISA byli pro nejasný sérologický status vyloučeni ze studie. Žádný vzorek neprokázal pozitivitu na IgM protilátky v ELISA ani neměl titr protilátek rovný nebo vyšší než 1:128. Tento nález jsme interpretovali tak, že v průběhu studie žádný z vyšetřovaných pacientů nevykazoval známky akutní toxoplasmózy. Odlišení akutní toxoplasmózy v ELISA a CFT z IgG protilátek někdy bývá obtížnější, avšak průkaz specifických IgG protilátek se opakovaně ukazuje jako vysoce senzitivní a specifická metoda a výsledek je zřídka problematický (Hofgärtner et al, 1997). Relaps akutní toxoplasmózy u imunosuprimovaných pacientů s pozitivním titrem anti-toxoplazmových IgG protilátek navozených dřívější toxoplazmovou infekcí (nejčastěji toxoplazmová encefalitis) ukazuje, že pozitivita specifických IgG protilátek v séru odkazuje na přítomnost živých parazitů v nervové tkáni.

6.4 Statistická analýza

Primárně jsme analyzovali efekt TG na spojitou proměnnou závažnosti příznaků vyjádřenou skórou PANSS. Použili jsme vícerozměrné i jednorozměrné obecné lineární modely (GLM, General Linear Models) se souhrnnými, kompozitními i dílčími PANSS skórou jako závislými proměnnými a dvěma binárními proměnnými TG-sérologický stav a pohlaví jako nezávislými faktory. Rozložení některých proměnných se odlišovalo od normálního rozložení i po log-transformaci. Proto jsme souvislost mezi PANSS skórou a toxoplasmosou analyzovali i pomocí konzervativních neparametrických testů, jmenovitě parciálního Kendallova korelačního testu s kovariantem věku. V hledání již popsaného efektu toxoplasmózy na psychopatologii vyjádřenou pomocí PANSS skórou lze užít citlivějších jednostranných testů. Abychom demonstrovali robustnost výsledků, použili jsme pouze konzervativnější dvoustranné testy a Bonferonniho korekce pro mnohočetné testování pro všechny proměnné. Samostatná analýza mužů a žen vycházela z poznatků, že změny chování navozené TG se konzistentně liší nebo mají dokonce opačný efekt u mužů a u žen, podobně jako je pohlavně odlišný efekt TG na zvířecích modelech (Flegr et al, 1996; Lindová et al, 2006; Lindová et al, 2010). Pro sekundární analýzy pátrající po dalších rozdílech mezi pacienty s toxoplasmosou a bez toxoplasmózy jsme vytvořili pět binárních proměnných, 1. schizofrenie v úzkém slova smyslu (kategorie DSM-IV-TR: 295.1; 295.2; 295.3) versus ostatní poruchy schizofrenního spektra (kategorie DSM-IV-TR: 295.4; 295.7; 297.1; 298.8; 301.33), 2. standardní versus vysoká dávka antipsychotika

(denní dávka vyšší než 1000mg chlorpromazinového ekvivalentu) (Hung, 2007), 3. terapeutická denní dávka antipsychotika versus vyšší než terapeutická dávka (denní dávka překračující doporučené maximum podle British National Formulary (2010), 4. rezistentní formy schizofrenie (klozapin versus standardní antipsychotika), a 5. perorální versus depotní forma antipsychotické léčby (indikátor non-adherence v léčbě). Efekt toxoplazmy na tyto binární proměnné byl analyzován pomocí logistické regrese s věkem, pohlavím a TG séropozitivitou jako nezávislými proměnnými. Výpočty logistické regrese, GLM, neparametrických testů a ověření normality distribuce dat a homogenity proměnných se prováděly pomocí software Statistica ® v 8.0.

7. Výsledky

V experimentální části práce jsme v našem souboru prokázali latentní toxoplasmózu u 33 mužů (23.4%) a 24 žen (21.6%). Rozdíl v prevalenci mezi pohlavími nebyl statisticky významný ($\chi^2=0,114$, $p=0,737$). Podobně jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl v prevalenci toxoplazmové séropozitivity mezi dvěma podsoubory (pacienti z programu neuroobrazovacích metod a z denního stacionáře) ($\chi^2=0,474$, $p=0,491$) ani při porovnání skupiny pacientů se schizofrenií (34; 23,6 %) oproti ostatním pacientům s poruchou schizofrenního spektra (23; 21,5%), ($\chi^2=0,118$, $p=0,854$).

Tabulka 6: Popisná statistika charakteristik onemocnění a PANSS hodnost

	Popisná statistika: (průměry)							
	muži- negativní	s.d. (muži -)	muži- pozitivní	s.d. (muži +)	ženy- negativní	s.d. (ženy -)	ženy- pozitivní	s.d. (ženy+)
Věk nástupu psychózy (roky)	22.67	6.08	23.48	6.30	24.36	6.54	27.03	7.45
Délka poslední hospitalizace (dny)	53.02	38.93	64.85	54.94	46.89	34.77	80.25	126.28
Počet hospitalizací	2.92	4.40	3.00	2.62	2.78	2.92	2.08	1.59
Chlorpromazinový ekvivalent (mg)	498.34	332.68	582.30	430.10	489.29	310.00	534.62	406.76
PANSS pozitivní škála	12.98	4.45	14.88	4.19	12.07	4.00	13.92	7.80
PANSS Negativní škála	17.85	6.27	19.34	5.94	15.19	6.46	13.67	5.88
PANSS obecná škála	31.77	7.45	33.19	7.05	29.89	8.07	31.08	12.25
PANSS celkový skóre	62.90	15.62	67.41	13.69	57.48	16.28	58.67	23.16
PANSS distorze reality	7.12	2.86	8.34	3.02	6.71	2.72	7.25	4.80
PANSS dezorganizace	8.09	2.63	8.75	2.38	7.58	2.67	8.08	3.57
PANSS psychomotorické ochuzení	17.72	5.93	18.84	5.75	14.96	6.30	13.46	5.79
PANSS 5_negativní	22.50	7.38	23.68	6.99	19.23	7.53	17.33	6.95
PANSS 5_pozitivní	16.77	5.60	18.13	5.40	15.107	5.38	17.08	10.06
PANSS 5_kognitivní	8.32	2.59	9.23	2.60	7.68	2.58	7.46	2.96
PANSS 5_vzrušení	5.07	1.70	5.48	2.47	4.80	1.46	5.33	2.04
PANSS 5_depresivní	10.24	3.07	10.29	3.56	10.67	3.45	11.46	4.90

PANSS 5_X označuje kompozitní faktory pětifaktorového modelu PANSS škály.

7. 1 Vliv latentní toxoplasmózy na psychopatologii

Zčásti jsme potvrdili výsledky předchozí psychopatologické studie Wanga et al. (2006). **Tabulky 7 a 8** ukazují výsledky post hoc testů: rozdíly v jednotlivých celkových a kompozitních skórech PANSS škály mezi TG nakaženými a nenakaženými pacienty s použitím parametrických a neparametrických testů.

Pacienti s latentní toxoplasmózou vykazovali vyšší skóre na pozitivní škále ($p=0,017$) a trend k významnosti na kompozitní škále excitace pětifaktorového modelu ($p=0,089$). Na rozdíl od předchozí pilotní čínské studie (Wang et al., 2006) jsme v naší studii nezaznamenali rozdíly mezi *Toxoplasma*-infikovanými a neinfikovanými schizofrenními pacienty v negativní podškále PANSS ani v negativní nebo kognitivní 5-ti faktorové kompozitní škále. Vícerozměrný GLM test ukázal vysoce významný efekt pohlaví ($p=0,00007$) a významný efekt toxoplasmózy ($p=0,0317$). Efekt interakce pohlaví a toxoplasmózy významný nebyl ($p=0,228$). Výsledky naší studie ukázaly (v souladu s předchozími nálezy u laboratorních zvířat a u neschizofrenní lidské populace) na pohlavní rozdíly a často opačný efekt latentní toxoplasmózy na obě pohlaví - *Toxoplasmou* infikovaní muži trpící poruchou schizofrenního spektra vykazovali oproti ženám:

- vyšší hodnoty ve škále negativních příznaků PANSS
- vyšší hodnoty v 5-ti faktorové kompozitní škále distorze reality
- vyšší hodnoty v 5-ti faktorové kompozitní škále dezorganizace
- vyšší hodnoty v 5-ti faktorové kompozitní škále distorze reality
- vyšší hodnoty v 5-ti faktorové kognitivní kompozitní škále

Tabulka 7: Efekt pohlaví, věku, toxoplasmózy a interakce pohlaví-toxoplasmóza na charakteristiky schizofrenního onemocnění

	Výsledky GLM analýz:: velikost účinku (effect sizes) (η^2) a hladiny významnosti (p)							
	eta pohlaví	p pohlaví	eta toxo	p toxo	eta pohlaví toxo	p pohlaví-toxo	eta věk	p věk
Věk nástupu psychózy (roky)	0.031	0.006	0.006	0.227	0.020	0.026	0.466	0.000
Délka poslední hospitalizace (dny)	0.002	0.544	0.031	0.006	0.006	0.219	0.003	0.420
Počet hospitalizací	0.008	0.158	0.005	0.263	0.001	0.700	0.140	0.000
Chlorpromazinový ekvivalent (mg)	0.001	0.588	0.006	0.258	0.000	0.739	0.001	0.732
PANSS pozitivní škála	0.008	0.152	0.023	0.017	0.000	0.900	0.025	0.013
PANSS Negativní škála	0.073	0.000	0.000	0.942	0.009	0.129	0.002	0.507
PANSS obecná škála	0.012	0.089	0.003	0.400	0.000	0.957	0.018	0.037
PANSS celkový skóre	0.035	0.004	0.003	0.360	0.001	0.614	0.021	0.023
PANSS distorze reality	0.013	0.074	0.010	0.114	0.001	0.606	0.042	0.001
PANSS dezorganizace	0.010	0.115	0.005	0.257	0.000	1.000	0.031	0.006
PANSS psychomotorické ochuzení	0.077	0.000	0.001	0.603	0.007	0.183	0.008	0.173
PANSS 5_negativní	0.072	0.000	0.001	0.673	0.007	0.204	0.006	0.248
PANSS 5_pozitivní	0.011	0.099	0.009	0.136	0.001	0.574	0.044	0.001
PANSS 5_kognitivní	0.037	0.003	0.002	0.464	0.007	0.192	0.006	0.245
PANSS 5_vzrušení	0.002	0.439	0.012	0.089	0.000	0.818	0.000	0.809
PANSS 5_depresivní	0.008	0.161	0.002	0.522	0.003	0.428	0.010	0.117

Tabulka ukazuje výsledky parametrických (GLM) analýz. Významné výsledky a trendy ($p<0.1$) jsou tučně zvýrazněny.

7. 2 Vliv latentní toxoplasmózy na kognitivní funkce

Nepotvrdili jsme rozdíly v kognitivním výkonu mezi *Toxoplasma* nakaženou a nenakaženou podskupinou: výkonnost v počítačové verzi Connerova CPT a klasické administraci AVLTL se mezi oběma skupinami významně nelišila. Při zahrnutí interakce TG-pohlaví do výpočtů jsme však zaznamenali významný efekt. Narušení v položce CPT Comission (nadměrné reagování na nevýznamný podnět) ($p=0,058$) u nakažených mužů i žen společně s pohlavně odlišnými abnormitami v položce CPT Detectability (schopnost rozlišování signálu a šumu) ($p=0,0496$) a CPT Block T-score (změna výkonnosti v průběhu celého testu) ($p=0,041$) však nebyly významné po provedení Bonferroniho korekce pro mnohočetné statistické testování.

Tabulka 8: Efekt pohlaví, věku, toxoplasmózy a interakce pohlaví-toxoplasmóza na charakteristiky schizofrenního onemocnění

	Výsledky Kendallových analýz: účinek (Tau) a hladiny významnosti (p)			
	Tau muži	p muži	Tau ženy	p ženy
Věk nástupu psychózy (roky)	-0.004	0.947	0.169	0.009
Délka poslední hospitalizace (dny)	0.059	0.306	0.157	0.015
Počet hospitalizací	0.081	0.158	-0.052	0.418
Chlorpromazinový ekvivalent (mg)	0.068	0.247	0.004	0.627
PANSS pozitivní škála	0.157	0.006	0.010	0.873
PANSS Negativní škála	0.105	0.067	-0.100	0.122
PANSS obecná škála	0.078	0.172	-0.027	0.684
PANSS celkový skóre	0.123	0.032	-0.023	0.724
PANSS distorze reality	0.142	0.014	-0.037	0.574
PANSS dezorganizace	0.115	0.046	0.034	0.597
PANSS psychomotorické ochuzení	0.070	0.225	-0.106	0.103
PANSS 5_negativní	0.076	0.188	-0.098	0.134
PANSS 5_pozitivní	0.092	0.110	0.016	0.807
PANSS 5_kognitivní	0.140	0.015	-0.055	0.396
PANSS 5_vzrušení	0.078	0.174	0.097	0.136
PANSS 5_depresivní	-0.009	0.883	0.023	0.720

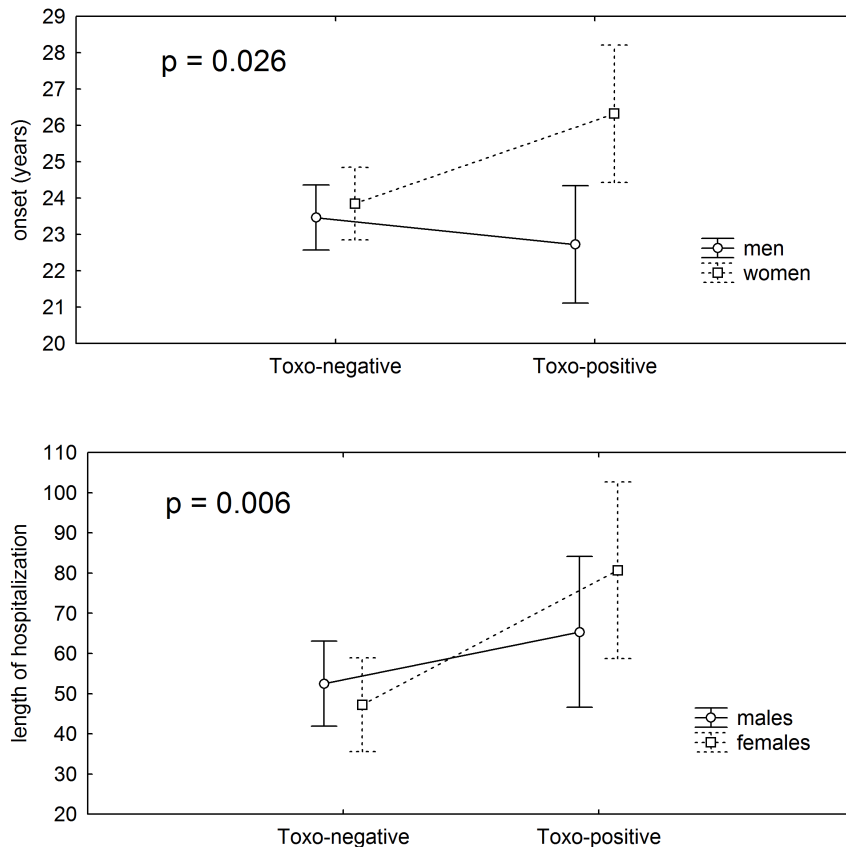
Tabulka ukazuje výsledky neparametrické analýzy (částečná Kendallová korelace s věkem coby kovariátem). Významné výsledky a trendy ($p < 0.1$) jsou tučně zvýrazněny. PANSS 5_X označuje kompozitní faktory pětifaktorového modelu PANSS škály.

7. 3 Vliv latentní toxoplasmózy na klinické charakteristiky

Tabulka 7 a obrázek 2 shrnují výsledky efektu toxoplasmózy na věk nástupu schizofrenie, délku indexové hospitalizace (poslední hospitalizace před vstupem do studie), počet hospitalizací celkem a průměrné denní dávky antipsychotik vyjádřených v CLP ekvivalentu. **Tabulka 8** obsahuje výsledky robustnějších neparametrických testů provedených samostatně pro muže a ženy. Korelace toxoplasmózy s binárními klinickými parametry nebo parametry odezvy na léčbu se nepotvrdila: úzce definovaná schizofrenie versus schizofrenní spektrum ($p = 0,806$, $OR=0,926$, $C.I._{.95} = 0,499-1,717$), denní dávky antipsychotika nižší versu vyšší než 1000mg CLP ekvivalentu ($p = 0,743$, $OR=1,112$, $C.I._{.95} = 0,587-2,109$), preskripce klopazinu versus jiných ne-klopazinových antipsychotik ($p = 0,674$,

OR=0,807, C.I._{.95} = 0,295-2,209), perorální antipsychotická versus depotní léčba ($p=0,628$, OR=1,346, C.I._{.95} = 0,403-4,499). Zaznamenali jsme pouze trend překročení maximálních denních dávek antipsychotika u TG nakažených nemocných ($p=0,065$, OR=1,992, C.I._{.95} = 0,954-4,159). Také průměrné denní dávky antipsychotika vyjádřené v chlorpromazinovém ekvivalentu (CE) byly u pacientů infikovaných toxoplazmou nesignifikantně vyšší (600mg versus 487mg; $p=0,09$).

Obrázek 2: Rozdíl nástupu schizofrenního onemocnění (nahore) a trvání poslední hospitalizace ve dnech (dole) mezi TG nakaženými a nenakaženými muži a ženami



Věk nástupu onemocnění a délka pobytu v nemocnici byla kontrolována pro věk pacienta. Svislé přímkové označují 95% interval spolehlivosti. Hodnota p ukazuje hladinu významnosti interakce TG-pohlaví počítanou pomocí GLM.

7. 4 Korelace mezi trváním infekce a závažností schizofrenní symptomatiky

Řešili jsme otázku, zda pozorovaný efekt TG na schizofrenní příznaky odráží patogenní působení probíhající latentní toxoplasmózy nebo spíše reziduální následek akutní toxoplasmózy proběhlé v minulosti. K zodpovězení této otázky jsme využili analýzu dynamiky titrů protilátek (Kodym et al, 2007), ze kterých vyplývá, že přinejmenším statisticky platí, že koncentrace anti-TG protilátek IgG klesá s trváním infekce. K tomuto účelu jsme provedli analýzy pouze v subpopulaci schizofrenních pacientů, kteří jsou současně nakaženi toxoplazmou. Záporná korelace mezi PANSS skóry a koncentrací anti-TG protilátek (klesání koncentrace protilátek, nárůst PANSS skóru) by svědčila pro kumulativní efekt latentní toxoplasmózy, kladná korelace (zvýšení koncentrace protilátek, nárůst PANSS skóru) by pak odrážela odeznívající následek dříve proběhlé akutní toxoplasmózy. **Tabulka 9 a obrázek 3** ukazují, že při provedení parciální korelace podle Kendallové mezi PANSS skóry a koncentrací IgG protilátek se zahrnutím věku pacientů jako kovariátu, korelovaly negativně čtyři souhrnné a kompozitní skóry (škála pozitivních příznaků, podškála dezorganizace, kompozitní faktor pozitivních příznaků a vzrušení v pětifaktorovém modelu). Koncentrace anti-toxoplazmových protilátek korelovala negativně s hladinou psychopatologie v podškálách pozitivních příznaků, dezorganizace a exciteace, což znamená, že uvedená psychopatologie narůstala s trváním toxoplazmové infekce.

Parciální Kendallová regrese dále naznačila, že může existovat pozitivní asociace mezi pravděpodobností, že pacient trpí pouze krátkou nebo přechodnou psychotickou poruchou a hladinou anti-TG protilátek (**Tabulka 9**). Samostatná analýza u 32 mužů a 24 žen zde zachytila nevýznamnou korelaci u mužů, ale vysoce signifikantní u žen (**Tabulka 9**). Takový výsledek je v souladu s opačným působením toxoplasmózy na muže a ženy (Flegr et al, 1996; Lindová et al, 2006; Lindová et al, 2010).

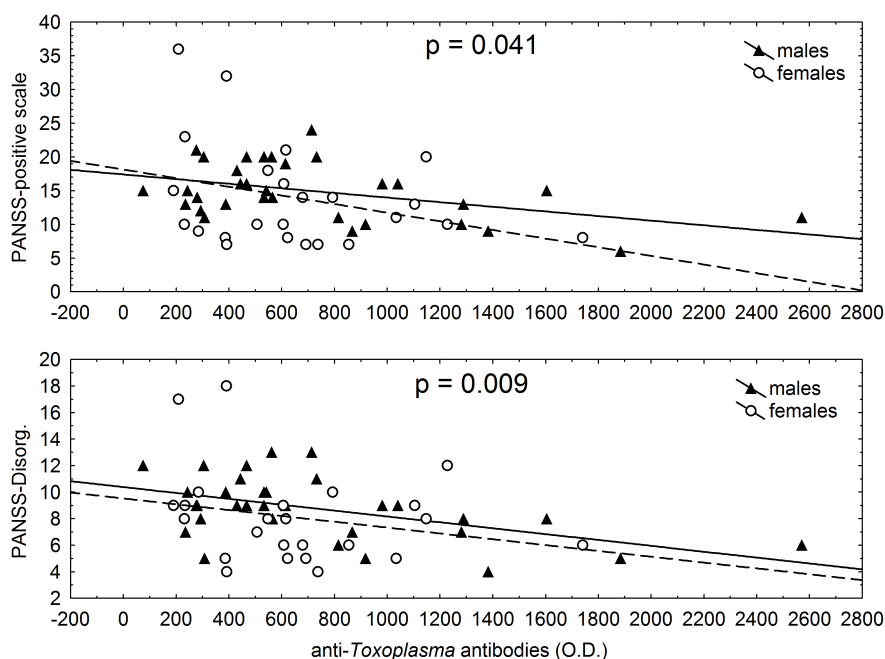
Vyšší hladina anti-toxoplazmových protilátek (statisticky významně u žen) byla spojena s vyšší pravděpodobností diagnózy akutní psychotické poruchy. Naopak nižší hladiny anti-toxoplazmových protilátek (tedy delší trvání latentní toxoplasmózy) se s vyšší pravděpodobností vyskytovaly u pacientů s diagnózou schizofrenie v užším diagnostickém pojetí oproti pacientům s širší diagnózou poruch schizofrenního spektra. Lze se domnívat, že vlastní schizofrenní onemocnění se rozvíjí za spolupůsobení dlouhodobé latentní toxoplazmové infekce. Alternativní výklad uvedeného nálezu (vyšší titry specifických IgG protilátek u akutních psychotických poruch) odkazuje na dříve popsané kasuistiky akutní toxoplasmózy pod obrazem schizofreniformní poruchy, stejně tak jako že ne každá akutní psychotická porucha ústí v definitivní schizofrenní onemocnění.

Tabulka 9: Částečná Kendalllova korelace mezi PANSS skóry a koncentrací anti-Toxoplasma protilátek u Toxoplasma-infikovaných pacientů.

	Tau všichni	p všichni	Tau muži	p muži	Tau ženy	p ženy
PANSS pozitivní příznaky	-0.188	0.041	-0.197	0.114	-0.199	0.174
PANSS negativní příznaky	0.026	0.774	-0.045	0.717	0.146	0.319
PANSS obecné příznaky	-0.090	0.329	-0.127	0.308	-0.093	0.524
PANSS celkový skór	-0.080	0.384	-0.102	0.412	-0.020	0.890
PANSS distorce reality	-0.157	0.087	-0.141	0.256	-0.167	0.254
PANSS dezorganizace	-0.241	0.009	-0.288	0.021	-0.162	0.266
PANSS psychomotorické ochuzení	0.027	0.770	-0.050	0.687	0.133	0.364
PANSS 5_negativní	0.018	0.844	-0.064	0.612	0.111	0.448
PANSS 5_pozitivní	-0.198	0.033	-0.195	0.123	-0.159	0.276
PANSS 5_kognitivní	-0.074	0.424	-0.105	0.407	0.010	0.944
PANSS 5_vzrušení	-0.197	0.033	-0.063	0.616	-0.361	0.013
PANSS 5_depresivní	0.038	0.678	0.087	0.491	-0.065	0.656
Krátké a přechodné psychotické poruchy	0.096	0.291	-0.090	0.457	0.414	0.004

Významné výsledky a trendy ($p < 0.1$) jsou tučně zvýrazněny. Analýza byla kontrolována pro proměnou věk coby matoucí proměnnou (confounder). PANSS 5_X označuje kompozitní faktory pětifaktorového modelu PANSS škály.

Obrazek 3: Korelace mezi koncentrací anti-Toxoplasma IgG protilátek a škálou pozitivních příznaků PANSS (nahore), a mezi koncentrací anti-Toxoplasma IgG protilátek a dimenzí dezorganizace škály PANSS (dole).



Hodnota p ukazuje hladinu významnosti účinku toxoplasmózy počítanou pomocí GLM.

8. Diskuse

V naší práci jsme potvrdili výsledky dosud největší psychopatologické studie čínských autorů (Wang et al, 2006) pokud jde o škálu pozitivních příznaků PANSS a faktor excitace pětifaktorového modelu PANSS. Na rozdíl od čínských kolegů jsme v naší studii nenalezli rozdíly mezi TG nakaženou a nenakaženou skupinou pokud jde o škálu negativních příznaků a kognitivní kompozitní položku pětifaktorového modelu. Naopak jsme zaznamenali u nakažených pacientů vyšší hodnoty položky dezorganizace pětifaktorového modelu. Domníváme se, že jedním z možných vysvětlení uvedených nálezů je rozdíl ve zkoumané populaci pacientů schizofrenního spektra: čínská studie byla prováděná na populaci hospitalizovaných pacientů zatímco náš soubor sociálně fungujících nemocných v určité preselekcí spíše vyloučil nemocné s převahou negativních příznaků, pro které mohlo být náročnější docházet do denního stacionárního programu. Jedním z dalších možných objasňujících faktorů odlišného symptomového profilu byly často opačné trendy v působení toxoplazmové infekce mezi muži a ženami našeho souboru (**obrázek 2, tabulka 7, 8**), které odpovídají výsledkům předchozích studií pozorovaného pohlavně odlišného efektu latentní toxoplasmózy (Flegr et al, 1996; Lindová et al, 2006; Lindová et al, 2010) a mohly v celkovém hodnocení oslabovat efekt TG infekce na pohlavně nerozlišený soubor. Podrobnější rozbor odhalil, že podsoubor nakažených mužů vykazoval kromě signifikantně vyšších hodnot celkového PANSS skóru a hodnot na škále pozitivních příznaků, také vyšší hladinu psychopatologie na škále negativních příznaků, distorze reality a dezorganizace PANSS, a v kognitivní kompozitní položce pětifaktorového modelu (**tabulka 8**). U žen pravděpodobnost diagnózy akutní nebo přechodné psychotické poruchy (kategorie DSM-IV-TR: 295.4; 298.8) vzrůstala s vyšší hladinou anti-TG protilátek, což znamená, že nízké hladiny anti-TG protilátek byly s větší pravděpodobností spojené s diagnózou rozvinuté diagnózy schizofrenie v užším slova smyslu. Statistická souvislost poklesu koncentrace anti-TG protilátek IgG s trváním infekce (Kodym et al, 2007) může naznačovat, že je zapotřebí delší doby k rozvinutí těch forem schizofrenie, na jejichž vzniku se může podílet TG, coby důsledek dlouhodobého působení toxoplazmové infekce. Pozitivní příznaky, příznaky dezorganizace a excitace u pacientů našeho výzkumného souboru negativně korelovaly s koncentrací anti-TG protilátek a podporují hypotézu, že psychopatologie nabývá na závažnosti s délkou působení latentní toxoplasmózy. Alternativním výkladem by bylo vysvětlení, že ne každá akutní forma psychotické poruchy vždy ústí do schizofrenie v užším slova smyslu. Některé kasuistiky prezentovaly schizofrenní symptomatiku u pacientů s akutní toxoplasmózou a toxoplazmovou encefalitidou u nemocných s HIV (Kramer, 1966; Israelski, Remington, 1988). Příznaky paranoidních a bizarních bludů, sluchových a zrakových halucinací, dezorganizace řeči a poruchy myšlení lze mylně považovat za příznaky schizofrenie nebo schizofrenoformní poruchy (Torrey a Yolken, 2003; Wang et al, 2006). V naší studii u nakažených pacientů převažovaly pozitivní příznaky, příznaky dezorganizace a excitace. Navzdory předchozím nálezům kognitivních poruch u nepsychotické populace (Havlíček et al, 2001) i u schizofrenních pacientů (Boronow et al, 2002) jsme nezaznamenali přesvědčivé kognitivní odchylky u TG nakažených pacientů. Odchylky v psychopatologickém profilu nakažených pacientů samozřejmě mohou odrážet jiné biologické, například morfologické charakteristiky CNS. Do současné doby scházely studie zkoumající strukturální změny CNS u schizofrenních pacientů infikovaných TG. Horáček et al (2011) ve své nedávné studii analyzující CNS vyšetření magnetickou rezonancí zjistil významný pokles objemu šedé hmoty mozkové u nakažených schizofrenních pacientů, zejména v kaudatu, středním cingulu, thalamu a okcipitální kůře oboustranně a levostranně v mozečku.

Klinické a demografické charakteristiky psychotického onemocnění

Naše studie jako první publikovala souvislost mezi TG infekcí a trváním schizofrenie. Zjistili jsme, že schizofrenie propukla o jeden rok dříve u nakažených mužů a přibližně o tři roky později u nakažených žen v porovnání s nenakaženými pacienty. Vrcholu toxoplazmové sérokonverze dosahuje americká populace mezi 15 a 35 lety (Jackson a Hutchison, 1989) a adolescentní muži bývají nakaženi dříve než ženy (Beverley et al, 1976). Podobně v české populaci se většina osob nakazí do věku 9 let. U žen však vidíme dvojfázový průběh, kdy incidence nákazy TG infekcí narůstá zprvu v ranném dětství a podruhé ve fertálním období žen, tj. mezi 25 a 35 lety (Kodym et al, 2001). Naše výsledky poukazují na časnější rozvoj psychotického onemocnění u mužů a pozdější u žen v porovnání s nenakaženými pacienty našeho souboru.

Hypoteticky předpokládáme existenci alespoň dvou patoplastických procesů: jednoho zcela nezávislého na TG a druhého bezprostředně souvisejícího s trvalou infekcí a komplexní anti-parazitární imunitní odpovědí spojenou s dysregulací dopaminergního a serotonergního neurotransmiterového systému (Hinze-Selch et al, 2007) a s neurodegenerativními změnami. Předpokládáme, že TG nakažení muži rozvíjejí patoplastický proces vázaný na TG infekci dříve a nástup psychotického onemocnění je proto časnější. U žen naopak může pozdější infekce TG přispívat k opoždění nástupu

psychotického onemocnění u TG-nakažené podskupiny žen. Mezi nenakaženou podskupinou mužů a nenakaženou podskupinou žen je rozdíl v nástupu onemocnění minimální (**obrázek 2**). Dále jsme zjistili, že u TG nakažených pacientů (a především žen) je psychiatrická hospitalizace stráví delší a jejich průměrná denní dávka antipsychotika nesignifikantně vyšší. Lze se domnívat, že latentní toxoplazmóza u schizofrenie může vést k nepříznivé interakci a komplikovat úzdravu psychotického onemocnění. Dosavadní studie stabilně ukazují, že u žen schizofrenie propuká později a že schizofrenie s pozdním začátkem propuká větší měrou u žen (Hafner, 2003; Howard et al, 2000). Je zapotřebí zdůraznit, že žádná z předchozích studií nesledovala toxoplazmovou nákazu a nelze tedy vyloučit, že k pozorovanému opožděnému nástupu psychotické poruchy u žen kromě dalších faktorů přispívá také toxoplazmová infekce.

Omezení studie

Velikost vzorku TG nakažených pacientů byla podstatně menší než jsme předpokládali na základě předchozích epidemiologických studií prevalence TG u schizofrenie (Torrey a Yolken, 2003) a promoženosti toxoplazmovou infekcí v české populaci (Kodym et al., 2001). Prevalence TG byla nižší zejména v podsouboru pacientů denního stacionáře. Vysvětlením by mohla být pre-selekce pacientů (vylučující nemocné se závažnější – produktivní i deficitní - psychopatologií nebo nižší úrovní fungování, bohužel kvantifikace pomocí například GAF škály nebyla prováděná). Teoretickým vysvětlením nižšího zastoupení TG pozitivních pacientů denního stacionáře by mohl být koncept „manipulace chování hostitele“ – v tomto případě odrazující nakažené schizofrenní pacienty od absolvování denního stacionáře po propuštění z nemocnice. Víme, že nakažení muži (univerzitní studenti bez schizofrenních příznaků) jsou více podezřívaví oproti nenakaženým mužům (Flegr, 2010). Celkem 40 pacientů (14%) odmítlo sérologické vyšetření krve, nemohli jsme testovat hypotézu o vyšším podílu TG nakažených pacientů se závažnější podezřívavostí nebo jinými schizofrenními příznaky u podskupiny odmítající účast v denním stacionáři. Volba antipsychotika nebo lékové kombinace ovlivňují manifestaci pozitivních příznaků a trvání délky léčby a představují faktor komplikující interpretaci (confounding factor). Většina našich pacientů užívala antipsychotika druhé generace (**tabulka 4**). Je známo, že haloperidol a další psychotropní látky inhibovali *in vivo* dělení TG (Jones-Brando et al, 2003) a antipsychotika současně různým způsobem modulují imunitní odpověď (Hinze-Selch et al, 2007) a potenciálně oslabují protiparazitární obranu. Kromě anamnestického dotazníku zjišťujícího přítomnost chronických infekcí nebo imunitně podmíněných onemocnění jsme neprováděli cílená imunologická vyšetření (například vyšetření cytokinů a dalších složek účastných na obraně proti TG). Abnormity a dysregulace imunitního systému u schizofrenních poruch a nálezy zánětlivých markerů (Bayer et al, 2001; Greer et al, 2005) poukazují na to, že protiparazitární imunita sehrává důležitou úlohu a lze předpokládat, že se spolupodílí na míře patogenního působení TG. Jednou z možných hypotéz je také odlišný potenciál jednotlivých antipsychotik zasahovat do metabolismu TG a jejího životního cyklu. Je také známo, že jednotlivé kmeny TG mají odlišný virulentní potenciál s jinými klinickými projevy (Xiao et al, 2009), který však nelze sérologicky odlišit. Studie byla dvojitě slepá s ohledem na sérologický status pacienta. S ohledem na to, že trvala několik let, PANSS škálování prováděli tři psychiatři, kteří byli v rámci jiných studií zaškoleni do standardizovaného používání PANSS škály. Za omezení studie lze pokládat to, že nebyl proveden test shody mezi jednotlivými vyšetřujícími (interrater reliability). Možné odlišnosti ve škálování mezi jednotlivými psychiatry mohl vést k falešně negativním výsledkům v PANSS skórování, nikoliv však k systematickému bias nebo falešně pozitivním výsledkům. Podobně variabilita antipsychotické medikace, imunomodulačních změn navozených TG a virulenci kmenů TG je v tomto typu studie nesnadné kontrolovat, ale všechny tyto proměnné mohou přispívat k variabilitě dat, nikoliv falešnému potvrzení testované hypotézy o vztahu mezi toxoplazmovou séropozitivitou a závažností psychopatologie. Budoucí rozsáhlejší studie by měly mít za cíl kontrolovat uvedené zdroje variability.

K metodologickému omezení studie patří také nemožnost tkáňové cysty přímo morfologicky prokázat *in vivo* a potvrdit tak teoretický předpoklad, že jejich lokalizace v mozkové tkáni schizofrenních pacientů není nahodilá a libovolná, nýbrž že dochází k přednostnímu osídlení a celoživotní perzistenci v určitých favorizovaných mozkových strukturách. Selektivní umístění tkáňových cyst by napomohlo k vysvětlení určitých trendů v psychopatologickém profilu a symptomových „shluků“ u toxoplazmou nakažených schizofrenních pacientů. Pro tvrzení o specifické lokalizaci tkáňových toxoplazmových cyst však dosud neexistuje ani histopatologický průkaz z pitevnických vyšetření mozků schizofrenních pacientů (Conejero-Goldberg et al, 2003). S ohledem na omezenou rozlišovací schopnost současných zobrazovacích metod a nemožnost potvrdit/vyvrátit selektivní CNS lokalizaci tkáňových TG cyst u živých pacientů, opíráme se v našem předpokladu o nepřímé nálezy (přirozený neurotropismus TG a volba „imunoprivilegovaných míst“; selektivní napadání CNS u laboratorních zvířat; preferenční lokalizace tkáňových změn u kongenitální

toxoplazmózy; lokalizace oportunní reaktivace toxoplazmové encefalitis u pacientů s HIV; lokalizace extrapineálních kalcifikací u TG-pozitivních zdravých dobrovolníků vyšetřených Rtg; lokalizace úbytku šedé mozkové hmoty u TG-pozitivních schizofrenních pacientů oproti nenakaženým v MRI).

Studie byla také limitovaná nemožností ověřit skutečnou dobu trvání schizofrenie (trvání neléčené psychózy) před prvním kontaktem s psychiatrickými službami a při výpočtech jsme byli odkázáni na věk pacientů v době první hospitalizace.

9. Závěry

Pacienti s poruchou schizofrenního spektra nakažení TG vykazovali výraznější pozitivní příznaky, příznaky dezorganizace a excitace. Negativní korelace mezi závažností pozitivních příznaků a příznaků dezorganizace a nízkých titrů anti-TG protilátek podporují hypotézu o kumulativním efektu chronické toxoplazmové infekce na individuální psychopatologii. Experimentální část práce nepotvrdila predikci kognitivních změn u schizofrenních pacientů nakažených TG. Důležitým poznatkem se ukázala souvislost TG infekce s nástupem schizofrenního onemocnění a s délkou indexové hospitalizace. Závažnost příznaků narůstá s trváním infekce, což svědčí pro to, že toxoplazmová infekce modifikuje podobu psychopatologie spíše než závažnost příznaků ovlivňuje pravděpodobnost nákazy TG infekcí. Pohlavní rozdíly v nástupu a trvání psychotického onemocnění a odlišnosti v léčebné odpovědi také naznačují, že TG může u některých forem schizofrenie působit jako modifikátor symptomového projevu nebo nezávislý rizikový faktor. Delší trvání hospitalizace TG nakažených pacientů vede k úvahám o přímých ročních finančních nákladech na léčbu schizofrenie.

Celá řada otázek toxoplazmového výzkumu zůstává nadále nezodpovězených a budoucí výzkum by se měl zaměřit na podrobnější a úplnější pochopení patogenetických mechanismů latentní toxoplasmózy, roli imunitních procesů a také identifikace protektivních faktorů, k nimž patří například Rh faktor, který vykazuje pozoruhodné a nadějně ochranné vlastnosti proti toxickým vlivům *Toxoplasmy* (Flegr et al., 2008, 2009; Novotná et al., 2008). Bude zapotřebí také ověřit, zda podobně jako v animálních modelech osidluje TG specifické preferenční lokalizace v CNS nebo zda je neurotropismus TG neselektivní.

Přestože není latentní toxoplasmóza léčitelná, má své oprávnění nasazení anti-TG léčby v akutních i pozdních stádiích psychotického onemocnění jako augmentace standardní antipsychotické léčby (Dickerson et al, 2009; Shibre et al, 2009) nebo využití schopnosti antipsychotik a antimanických preparátů inhibovat růst a množení TG (Leweke et al, 2004; Jones-Brando et al, 2003; Webster et al, 2006) k ovlivnění průběhu onemocnění zejména v akutní fázi. Modulace protitoxoplazmové imunity rovněž vyžaduje další pozornost a pochopení toho, jak lze zlepšit průběh schizofrenního onemocnění nebo předejít rozvoji jeho chronických forem (Hinze-Selch et al, 2007). Naše studie potvrzuje, že výzkum dlouhodobého efektu latentní toxoplasmózy u schizofrenie si zaslouží větší pozornost. Je zapotřebí vyloučit, zda TG nepřispívá k horším léčebným výsledkům, nezvyšuje riziko relapsu, rezistenci k léčbě, nedostatečné compliance nebo horšímu psychosociálnímu fungování. Změny spojené s latentní toxoplasmózou v rámci schizofrenního onemocnění by mohly být podkladem rozhodnutí zařadit sérologické vyšetření anti-TG protilátek IgG mezi základní vyšetření, zohlednit léčebné strategie a asertivněji zavést edukativní a preventivní opatření.

10. Použitá literatura

Amori L, Wu HQ, Marinozzi M, Pellicciari R, Guidetti P, Schwarcz R. Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum. *Neuroscience* 2009; 159:196–203.

Arling T, Yolken RH, Lapidus M, Langenberg P, Dickerson FB, Zimmerman SA, Balis T, Cabassa JA, Scrandis DA, Tonelli LH, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* antibody titres and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197:905–908.

Bachmann S, Schröder J, Bottmer C, Torrey EF, Yolken RH. Psychopathology in First-Episode Schizophrenia and Antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Psychopathology* 2005; 38:87-90.

Bayer TA et al. Review of Immunological and Immunopathological Findings in Schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001; 15 :319-339.

Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Parasite altered behaviour: is the effect of *Toxoplasma gondii* on *Rattus norvegicus* specific? *Parasitology* 1995; 111:403–409.

Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. Proc R Soc Lond, Ser B Biol Sci 2000; 267:1591–1594.

British National Formulary. *British National Formulary number 59*. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.

Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia. Implications from Prevention. Schizophr Bull 2011; 37(2):284-290.

Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. Schizophr Bull 2007; 33:745–751.

Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and *Toxoplasma gondii* in orbital frontal cortex of psychiatric patients. Schizophr Res 2003; 60:65–69.

Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. Brain Res Bull 2001; 55:585–95.

Creuzet C, Robert F, Roisin MP, Van Tan H, Benes C, Dupouy-Camet J, et al. Neurons in primary cultures are less efficiently infected by *Toxoplasma gondii* than glial cells. Parasitol Res 1998; 84:25–30.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9:46–56.

Di Cristina M, Marocco M, Galizi R, Proietti C, Spaccapelo R, Crisanti A. Temporal and spatial distribution of *Toxoplasma gondii* differentiation into bradyzoites and tissue cyst formation in vivo. Infect Immun 2008; 76:3491–3501.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Increased prevalence of antibodies to *Toxoplasma* in recent onset psychosis. Schizophr Bull 2009; 35(Suppl 1):75-76.

Doyle C, Deakin JFW. Fewer astrocytes in frontal cortex in schizophrenia, depression and bipolar disorder. Schizophr Res 2002; 53:106.

Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clin Microbiol Rev Apr 1998; 267-299.

Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders – overview of evidence and mechanisms. Folia Parasitol 2010; 57:105–113.

Flegr J, Zitková S, Kodym P, Frynta D. Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. Parasitology 1996; 113:49-54.

Flegr J, Havlicek J, Kodym P, Maly M, Smahel Z. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study, BMC Infectious Diseases 2002; 2:1-6.

Flegr J, Preiss M, Klose J, Havlíček J, Vítáková M, Kodym P. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? Biol Psychol 2003; 63:253-268.

Flegr J. Effects of *Toxoplasma* on human behaviour. Schizophr Bull 2007; 33:757–760.

Flegr J, Lindová J, Kodym P. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. Parasitology 2008; 135:427–431.

Flegr J, Novotná M, Lindová J, Havlíček J. Neurophysiological effect of the Rh factor. Protective role of the RhD molecule against *Toxoplasma*-induced impairment of reaction times in women. Neuroendocrinology Letters 2008; 29(4):475-481.

- Flegr J, Kloze J, Novotná M, Berenreitterová M, Havlíček J. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma* infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009; 9:e72.
- Flegr J. Influence of latent toxoplasmosis on the phenotype of intermediate hosts. *Folia Parasitol* 2010; 57:81-87.
- Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One* 2009; 4(3):e4801.
- Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S. (Eds.) *The Neurology of AIDS. Opportunistic infections of the nervous system in AIDS*. London: Oxford University Press, 2nd edition 2005; 509.
- Gonzalez LE, Rojnik B, Urrea F, Urdaneta H, Petrosino P, Colasante C, Pino S, Hernandez L. *Toxoplasma gondii* infection lower anxiety as measured in the plus-maze and social interaction tests in rats. A behavioral analysis. *Behav Brain Res* 2007; 177:70–79.
- Greer JM et al. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: Do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunology and Cell Biology* 2005; 83(1):9-17.
- Gu H, Yolken RH, Phillips M, et al. Evidence of *Toxoplasma gondii* infection in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:53.
- Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (suppl 2):17 – 54.
- Halonen SK, Lyman WD, Chiu FC. Growth and development of *Toxoplasma gondii* in human neurons and astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:1150-6.
- Hanzlíček L. Podíl toxoplazmózy v psychiatrii. *Doktorská dizertační práce*. Praha, VÚPs, 1962; 15.
- Havlík J et al. *Infektologie, učebnice pro lékařské fakulty*. Avicenum: Praha 1990; 345-7.
- Hermes G, Ajioka JW, Kelly KA, et al. Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. *Journal of Neuroinflammation* 2008 doi:10.1186/1742-2094-5-48.
- Hinze-Selch D, Däubener W, Erdag S, Wilms S. The diagnosis of a personality disorder increases the likelihood for seropositivity to *Toxoplasma gondii* in psychiatric patients. *Folia Parasitol* 2010; 57:129–135.
- Hofgärtner WT, Swanzy SR, Bacina RM, et al. Detection of Immunoglobulin G (IgG) and IgM Antibodies to *Toxoplasma gondii*: Evaluation of Four Commercial Immunoassay Systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35(12):3313–3315.
- Holub D, Motlová L, Rodriguez M, Preiss M, Čermák J, Libiger J. *Toxoplasma gondii* u schizofrenie. [(*Toxoplasma gondii* in Schizophrenia.) (In Czech with English abstract)] *Psychiatrie* 2006; 10(2):81-87.
- Holub D, Motlová L, Rodriguez M, Dragomirecká E, Preiss M, Čermák J, Ungrmanová M, Nechutná R, Kaňková Š. Postnatal latent toxoplasmosis in schizophrenia: Cognitive and psychopathological Correlates. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl 3): 66-70.
- Holub D, Motlová L, Dragomirecká E, Novák T, Čermák J, Rodriguez M, Preiss M, Ungrmanová M, Panochová A, Flegr J. Vigilance/sustained attention abnormalities in subjects with latent toxoplasmosis. *Psychiatrie* 2008; 12 (suppl. 3):10-16.

Horáček J, Flegr J, Tintěra J, Verebová K, Španiel F, Novák T, Brunovský M, Bubeníková-Valešová V, Holub D, Páleníček T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls. Voxel-based-morphometry (VBM) study. *W J Biol Psychiatr* 2011 (doi:10.3109/15622975.2011.573809).

Howard R, Rabins PV, Seeman MV et al. Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. *Am J Psychiatry* 2000; 157:172-178.

Hung GBK. A Comparison of Two Methods for Calculating Total Antipsychotic Dose. *Hong Kong J Psychiatr* 2007; 17:87-90.

Israelski DM, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2:429-445.

Jírovec O, Jíra J, Fuchs V, Peter R. Studien mit dem Toxoplasminstest. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene (1. orig)* 1957;169:129-59.

Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154:357-365.

Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res* 2003; 62:237-44.

Kocazeybek B, Oner YA, Turksoy R, Babur C, Cakan H, Sahip N, Unal A., Oza slan A., Kilic S, Saribas S, Asian M, Taylan A, Koc S, Dirican A, Uner HB, Oz V, Ertekin C, Kucukbasmaci O, Torun MM. 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 Sci Int* 2009; 187:103-108.

Kodym P, Malý M, Švandová E, et al. Toxoplasmosis in the Czech Republic 1923 - 1999: First case to widespread outbreak. *Int J Parasitol.* 2001; 31:125-132.

Kodym P, Machala L, Roháčová H, Širocká B, Malý M. Evaluation of a commercial IgE ELISA in comparison with IgA and IgM ELISAs, IgG avidity assay and complement fixation for the diagnosis of acute toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:40-47.

Kolář J, Švarzberger F, Anton J, Jíra J, Jírovec O, Bozděch V. Vztah mezi intrakraniálními kalcifikacemi a diagnostickými testy na toxoplazmózu. *Čs Radiol* 1969; 4(23):145-153.

Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie.* Nucleus Hradec Králové 2004; 534-540.

Lafferty KD. Can the common brain parasite, *Toxoplasma gondii*, influence human culture? *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci* 2006; 273:2749-2755.

Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:4-8.

Li QY, Luo XN, Li L, Tong F. [Comparative study on *Toxoplasma* infection in patients with schizophrenia and affective disorder. *Med J Wuhan Univ (In Chinese)*] 1999; 20:222-223.

Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five-factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 1995; 14:229-234.

Lindová J, Novotná M, Havlíček J, et al. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *Int. J. Parasitol* 2006; 36:1485-1492.

Lindová J, Kuběna AA, Štuncová A, Křivohlavá R, Novotná M, Rubešová A, Havlíček J, Kodym P, Flegr J. Pattern of money allocation in experimental games supports the stress hypothesis of gender differences in *Toxoplasma gondii*-induced behavioural changes. *Folia Parasitol* 2010; 57:136-142.

- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363(9425):1965–1976.
- Menninger KA. Influenza and schizophrenia. An analysis of post-influenzal "dementia praecox" as of 1918, and five years later. *Am J Psychiatr* 1926; 5:469.
- Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y, Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. Military personnel. *Am J Psychiatry* 2008; 165:99–106.
- Novotná M, Hanušová J, Klose J, Preiss M, Havlíček J, Roubalová K, Flegr J. Probable neuroimmunological link between *Toxoplasma* and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. *BMC Infect Dis* 2005; 5:e54.
- Novotná M, Havlíček J, Smith AP, Kolbeková P, Skallová A, Klose J, Gašová Z, Písacka M, Sechovská M, Flegr J. *Toxoplasma* and reaction time: Role of toxoplasmosis in the origin, preservation and geographical distribution of Rh blood group polymorphism. *Parasitology* 2008, 135:1253-1261.
- Peterson PK, Gekker G, Hu S, Chao CC. Intracellular survival and multiplication of *Toxoplasma gondii* in astrocytes. *J Infect Dis* 1993; 168:1472–1478.
- Petrovický O, Vojtěchovský M. Klinický obraz získané toxoplasmózy z neurologického a psychiatrického hlediska. *Čas Lék Čes* 1955; 94:1-10.
- Qiuying L, Xiaonian L, Li L, et al. The control study of schizophrenia and affective disorders and *Toxoplasma* infections. *Acta Academiae Medicinae Hubei* 1999; 20:223–5.
- Schwarcz R, Hunter CA. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull* 2007; 33:652–653.
- Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C (Ed.). *Postupy v léčbě psychických poruch*, 2. vydání. Praha: Academia Medica Pragensis, 2008.
- Skallová A, Novotná M, Kolbeková P, Gašová Z, Veselý V, Sechovská M, Flegr J. Decreased level of novelty seeking in blood donors infected with *Toxoplasma*. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26:480–486.
- Skallová A, Kodym P, Frynta D, Flegr J. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology* 2006; 133:1–11.
- Song C, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, Maes M. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res* 2000; 42:157–164.
- Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79:153–157.
- Su L, Wei D, Xiaoqi H, Lijun J, et al. Association of Cerebral Deficits With Clinical Symptoms in Antipsychotic-Naive First-Episode Schizophrenia: An Optimized Voxel-Based Morphometry and Resting State Functional Connectivity Study. *Am J Psychiatr* 2009; 166(2):196-206.
- Torrey EF, Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophr Bull* 1995; 21:167–71.
- Torrey EF, Rawlings R, Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. *Schizophr Res* 2000; 46:17–23.
- Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Diseases*. 2003; 9:1375-1380.

- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33:729–736.
- Unno A, Suzuki K, Xuan X, Nishikawa Y, Kitoh K, Takashima Y. Dissemination of extracellular and intracellular *Toxoplasma gondii* tachyzoites in the blood flow. *Parasitol Int* 2008; 57:515–518.
- van der Gaag M, Cuijpers A, Hoffman T, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale I: confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solutions. *Schizophr Res* 2006a; 85:273–279.
- van der Gaag M, Hoffman T, Remijnsen M, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res* 85:273–279. *Schizophrenia Research* 2006b; 85:273–279.
- Vojtěchovská M, Vojtěchovský M, Petruš M. Některé parazitologické problémy u duševně nemocných. *Čas Lék Čes* 1956; 95:559–66.
- Vyas A, Kim SK, Sapolsky RM. The effects of *Toxoplasma* infection on rodent behavior are dependent on dose of the stimulus. *Neuroscience* 2007; 148:342–348.
- Wang HL, Wang GH, Li QY, Shu C, Jiang MS, Guo Y. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114:40–48.
- Webster JP, Lambertson PH, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and antiparasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc R Soc Lond [Biol]* 2006; 273:1023–1030.
- Webster JP. The effect of *Toxoplasma gondii* on animal behavior: playing cat and mouse. *Schizophr Bull* 2007; 33:752–756.
- Webster JP, McConkey GA. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol* 2010; 57:95–104.
- Werner H, Masihi KN, Senk U. Latent *Toxoplasma* infection as a possible risk factor for CNS disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg I Abteilung Originale A* 1981; 250:368–375.
- Whitford TJ, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Williams LM. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 139:229–238.
- Yereli K, Balcioglu IC, Ozbilgin A. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Sci Int* 2006; 163:34–37.
- Yolken RH, Bachmann S, Rouslanova I, Lillehoj E, Ford G, Torrey EF, Schroeder J. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:842–844.
- Yolken RH, Torrey EF. Infectious agents and gene-environmental interactions in the aetiopathogenesis of schizophrenia. *Clin Neurosci Res*. 2006; 6:97–109.
- Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:470–479.
- Yolken, R. Research Links Parasite In Cats To Mental Illness. Radio Interview with prof. Robert Yolken, Weekend All Things Considered, 19. června 2010. Washington, D.C.: National Public Radio.
- Yuksel P, Alpay N, Babur C, et al. The role of latent toxoplasmosis in the aetiopathogenesis of schizophrenia – the risk factor or an indication of a contact with cat? *Folia Parasitol* 2010; 57:121–128.

11. Přehled publikační činnosti

11.1. Původní články

Publikace	IF*
Holub D , Bankovská-Motlová L, Dragomirecká E, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Kodým P, Horáček J, Libiger J, Flegr J, Höschl C. Severity of psychopathology is greater in patients with schizophrenia infected by <i>Toxoplasma gondii</i> . 2011 odesláno k publikaci do <i>W J Biol Psychiatr</i> .	5.564
Horacek J, Flegr J, Tintera J, Verebova K, Spaniel F, Novak T, Brunovsky M, Bubenikova-Valesova V, Holub D , Palenicek T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls. Voxel-based-morphometry (VBM) study. <i>W J Biol Psychiatr</i> 2011 (doi:10.3109/15622975.2011.573809)	5.564
Holub D , Wenigová B, Umbricht D, Simon AE. <i>Primary care and the early phases of schizophrenia in the Czech Republic</i> . <i>Epidemiologia e Psichiatria Sociale</i> 2010; 19 (3):243-250.	1.860
Simon AE, Lester H, Tait L, Stip E, Roy P, Conrad G, Hunt J, Epstein I, Larsen TK, Amminger P, Holub D , Wenigová B, Turner M, Berger GE, O'Donnell C, Umbricht D. The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS). <i>Schizophrenia Res</i> 2009; 108 (1-3):182-90.	4.458

*IMPAKT FACTOR PODLE JCR SCIENCE EDITION, 2010

Motlova L, **Holub D**. Compliance a adherence: Spolupráce při léčbě. *Remedia* 2005;15:514-516.

Holub D, Kučerová H, Motlová L, Říhová Z, Preiss M. Vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie: má pokus o sjednocení vyšetřovacích metod význam pro klinickou praxi? *Psychiatrie* 2005; 9 (Suppl.2):38-40.

Preiss M, **Holub D**, Říhová Z, Kučerová H. Návrh baterie pro vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2005; (2):161-163.

Holub D, Motlová L, Rodriguez M, Dragomirecká E, Preiss M, Čermák J, Ungermanová M, Nechutná R, Kaňková Š. Postnatal latent toxoplasmosis in schizophrenia: Cognitive and psychopathological Correlates. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl 3): 66-70.

Preiss M, Mrlíková K, Motlová L, **Holub D**, Ungermannová M, Nechutná R. Sociální kognice u schizofrenie: tvorba testu a pilotní studie změn v průběhu denního stacionáře. *Psychiatrie* 2007;11 (2):82-86.

Holub D, Motlová L., Dragomirecká E., Novák T., Čermák J., Rodriguez M., Preiss M., Ungermanová M., Panochová A., Flegr J. Vigilance/sustained attention abnormalities in subjects with latent toxoplasmosis. *Psychiatrie* 2008; 12 (suppl. 3): 10-16.

Bankovská Motlová L, Dragomirecká E, Čermák J, **Holub D**. Frekvence relapsů a kvalita života absolventů denního stacionáře pro terapii psychóz: Výsledky ročního sledování. *Psychiatrie* 2010; 14(Suppl. 2):73-76.

11.2. Monografie a kapitoly v monografiích

Kavalíř P., Motlová L., Bodnár B., **Holub D**, Breznosčáková D., Veselý A, Bloom J. Promotion, Prevention and Treatment. In Potůček M, Scheffler R. (eds). *Mental Health Care Reform in the Czech and Slovak Republics, 1989 to the Present*. Karolinum Press, Prague, 2008. ISBN: 978-80-246-1466-3.

Vybíral, Z., Roubal, J. (Eds) *Současná psychoterapie*. Portál, Praha, 2010. ISBN: 978-80-7367-682-7. **Holub D**. Psychoanalýza a psychoanalytická psychoterapie, s. 110-145; **Holub D**. Kazuistika (psychoanalytická pohled), s. 413-414; **Holub D**. Kazuistika v současné psychoterapii, s. 422-428; **Holub D**. Kombinace psychoterapie a farmakoterapie, s. 494-503; **Holub D**. Psychoterapie a peníze z psychoanalytického pohledu, s. 505-511; Vybíral Z, **Holub D**. Psychodynamická psychoterapie, s. 81-109.

11.3. Přehledové články

Holub D, Motlová L, Rodriguez M, Preiss M, Čermák J, Libiger J. *Toxoplasma gondii* u schizofrenie. *Psychiatrie* 2006; 10(2): 81-87.

11.4. Přednášky na odborných setkáních a mezinárodních konferencích

Holub D. *Neurobehavioral Evaluation System 2 – Do We Need New Instruments to Test Cognitive Abnormalities in Schizophrenia? A review of cognitive instruments in schizophrenia and the role of computerized batteries*. V. Kongres České psychiatrické společnosti JEP, Špindlerův Mlýn, 10-13.6. 2004.

Holub, D., Wenigová, B., Laňková, J., Umbricht, D., Simon, A. Odlišnost v postojích a znalostech českých a zahraničních praktických lékařů ohledně záchytu a léčby časných fází psychotického onemocnění. Výsledky mezinárodní studie IGPS (The international study on general practitioners and early psychosis). Konference biologické psychiatrie, Lázně Luhačovice.

Holub, D. et al. Is There Any Relationship Between Postnatal Latent Toxoplasmosis And Schizophrenia Disease? Preliminary Psychopathology And Neurocognitive Results Analysis Of Stable Schizophrenic Patients Who Completed 6 Weeks Day-Care Programme In Psychiatric Prague Center? Konference biologické psychiatrie, Lázně Luhačovice.

Horáček J, Flegr J, **Holub D**, Novák T, Španiel F, Verébová K, Höschl C. The Impact of Latent Toxoplasmosis on Brain Morphometry in Schizophrenia. 10th Center of Neuropsychiatric Studies Conference. Deštné v Orlických horách. 2010, November, 4-6.

Holub D, Bankovská Motlová L, Dragomirecka E, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Horáček J, Libiger J, Flegr J. *Schizophrenia and latent toxoplasmosis comorbidity: results summary of the neuroimaging research screening and day treatment programmes of the Prague Psychiatric Center*. 10th Center of Neuropsychiatric Studies Conference. Deštné v Orlických horách. November, 4-6, 2010.

Holub D, Bankovská Motlová L, Dragomirecká E, Rodriguez M, Preiss M, Čermák J, Novák T, Horáček J, Kodym P, Libiger J, Höschl C, Flegr J. *Clinical Differences between Toxoplasma gondii Seropositive and Seronegative Schizophrenia Patients in Czech and International Studies*. 19. evropský psychiatrický kongres EPA 2011 organizovaný European Psychiatric Association ve Vídni, 12-15.3. 2011.

Prezentace byla součástí panelu **The Role of Toxoplasma gondii in Schizophrenia**, který jsem organizoval a na kongres přihlásil:

Joanne P. Webster: *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action and implications for its role in some cases of human schizophrenia.

Glenn McConkey: Molecular aspects of infection by neurotropic *Toxoplasma*.

Jirí Horáček: Morphologic Findings: Different Impact of *T.gondii* seropositivity on the brain morphometry in schizophrenia and healthy control groups.

David Holub: Clinical Differences between *Toxoplasma gondii* Seropositive and Seronegative Schizophrenia Patients in Czech and International Studies.

11.5. Abstrakta

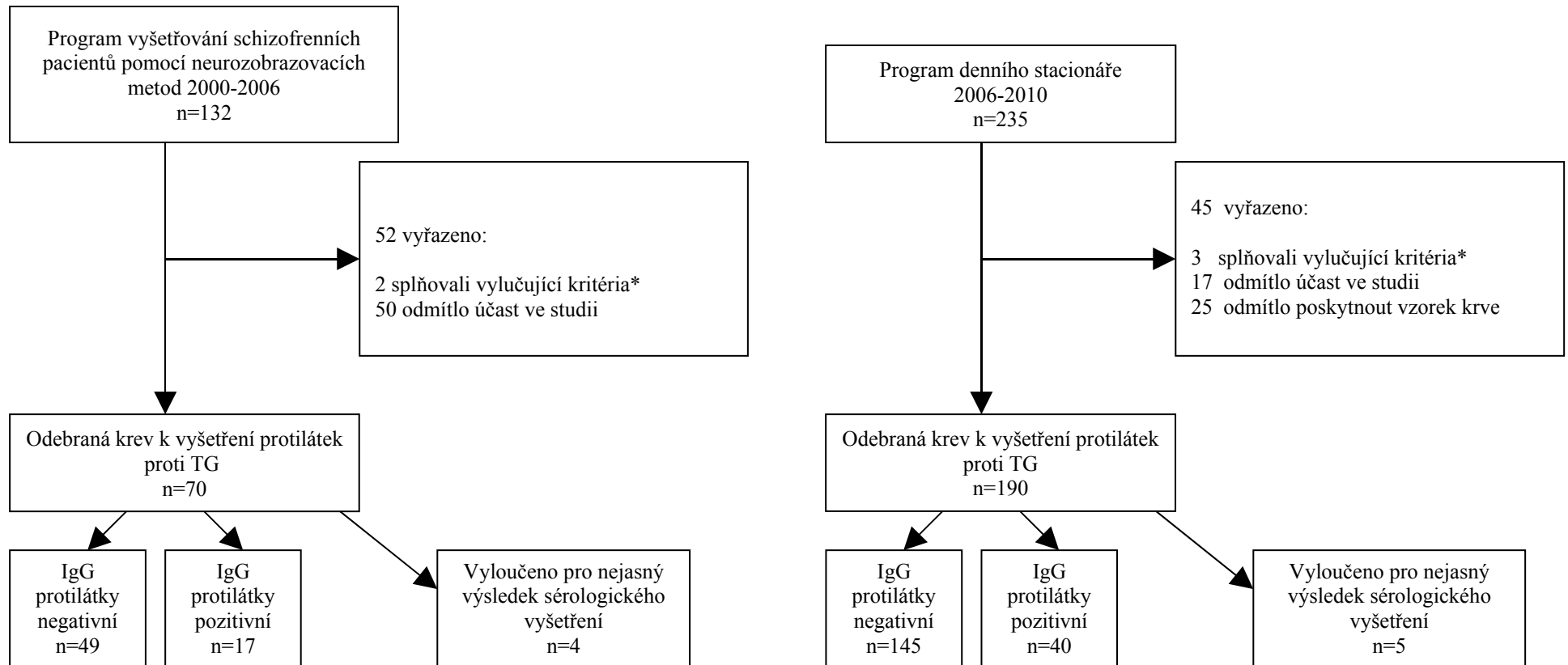
Holub D, Motlová L, Rodriguez M, Dragomirecka E, Preiss M, Čermák J, Ungermanová M, Nechutná R, Flegr J, Kaňková Š. Existuje vztah mezi postnatální latentní toxoplazmózou a schizofrenním onemocněním? Předběžná analýza psychopatologických a neurokognitivních výsledků u stabilizovaných schizofrenních absolventů šestitýdenního stacionárního programu Psychiatrického centra Praha. *Psychiatrie* 2007; 11 (Suppl. 2):32-33.

Motlová L, Dragomirecka E, Čermák J, Rodriguez M, **Holub D**. Long-term outcomes of schizophrenia: Does psychosocial treatment make a difference? *Eur Psychiatr* 2007; 22 (Suppl.1):S55.

Holub D. *Transformation Impasse. Group-Analytic Perspective on Attempts to Transform Czech Psychiatric Care*. VII. Kongres České psychiatrické společnosti JEP, Špindlerův Mlýn, 12.-15.6.2008.

12. Příloha – obrázky a tabulky vztahující se k textu

Obrázek 1: Postup při výběru pacientů a vylučující kritéria (flow diagram)



*Vylučující kritéria tvořilo zneužívání psychoaktivních látek (303.x, 304.x, 305.x; DSM-IV-TR), neurologické poruchy, imunodeficitní stavy a všechny poruchy, které narušují výkon v PC testu (např. zrakové poruchy)