

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023/2024

Tereza Koláčná

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Toxoplazmóza a neurologické poruchy
Bakalářská práce

2023/2024

Tereza Koláčná

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Pro: Terezu Koláčnou

Obor: Zdravotní laborant

Název tématu: Toxoplazmóza a neurologické poruchy

Anglický název tématu: Toxoplasmosis and Neurological Disorders

Zásady pro vypracování

Zpracujte literární rešerši na dané téma bakalářské práce. V rešerši se zaměřte na popis onemocnění způsobené prvokem *Toxoplasma gondii*. Popište patogenezi, klinický obraz onemocnění a diagnózu. Dále se zaměřte na léčbu toxoplazmózy. Popište souvislosti s infekcí prvokem *Toxoplasma gondii* a neurologickými onemocněními.

Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Prohlášení autora

Prohlašuji:

Práci s názvem Toxoplazmóza a neurologické poruchy jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Koláčná Tereza

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Ivetě Brožkové, Ph.D. za vedení, připomínky a čas, který mi věnovala během zpracování této práce.

Dále bych chtěla poděkovat mé rodině za podporu a trpělivost během mého studia.

ANOTACE

Práce se zabývá prvokem *Toxoplasma gondii* především ve spojení s neurologickými poruchami, které může způsobit. Toxoplazmóza je velmi časté parazitární onemocnění, které je způsobeno prvokem *Toxoplasma gondii*. Prevalence v České republice se pohybuje kolem 25 %. Onemocnění má většinou benigní průběh, ale mohou nastat i závažné komplikace u přenosu z matky na plod nebo v důsledku reaktivace latentní infekce u imunodeficitních osob. Nejčastější způsob nákazy se jeví konzumace nedostatečně tepelně upraveného masa. Stanovení diagnózy probíhá na základě serologických metod, například ELISA.

KLÍČOVÁ SLOVA

Toxoplasma gondii, infekce, neurologické poruchy, imunokompromitovaní jedinci

TITTLE

Toxoplasmosis and Neurological Disorders

ANNOTATION

The work deals with the protozoan *Toxoplasma gondii* mainly in connection with neurological disorders that it can cause. Toxoplasmosis is a very common parasitic disease that is caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. The prevalence in the Czech Republic is around 25%. The disease usually has a benign course, but serious complications can also occur due to transmission from mother to fetus or due to reactivation of latent infection in immunocompromised people. The most common way of infection seems to be the consumption of undercooked meat. The diagnosis is made on the basis of serological methods, such as ELISA.

KEYWORDS

Toxoplasma gondii, infection, neurological disorders, immunocompromised individuals

Obsah

Seznam obrázků	9
Seznam zkratk	10
Úvod	11
1. Historie toxoplazmózy	12
2. <i>Toxoplasma gondii</i>	13
2.1. Morfologie.....	14
3. Životní cyklus	15
4. Přenos.....	17
4.1. Přenos prostřednictvím tkáňových cyst.....	17
4.2. Přenos prostřednictvím oocyst	17
4.3. Vrozená forma přenosu	18
5. Epidemiologie	18
6. Patofyziologie	19
7. Prevence	20
8. Patogeneze	21
9. Klinické příznaky toxoplazmózy u lidí.....	21
9.1 Vrozená forma	21
9.1.1. Cerebrální (mozková) forma	21
9.1.2. Vrozená oční toxoplazmóza	22
9.2. Získaná forma.....	22
9.2.1. Získaná oční toxoplazmóza	23
9.3. Neuropsychická forma – schizofrenie.....	23
10. Diagnostika toxoplazmózy	24
10.1. Sabin-Feldmanův test (SFDT)	24
10.2. Enzymově vázaný imunosorbentní test (ELISA).....	25
11. Léčba	25
12. Neurologické a psychiatrické poruchy spojené s toxoplazmózou.....	26
12.1. Změny genové exprese při toxoplazmóze	27
12.2. Epigenetická modifikace způsobená prvokem <i>Toxoplasma gondii</i>	27
12.2.1. Dopaminergní systém.....	28
12.3. Toxoplazmóza a pohlavní rozdíly	28
12.4. Člověk jako hostitel <i>Toxoplasma gondii</i>	29
12.5. Neurobehaviorální poruchy spojené s prvokem <i>Toxoplasma gondii</i>	29

12.5.1.	Alzheimerova choroba	29
12.5.2.	Bipolární porucha	30
12.5.3.	Deprese, dysforie a beznaděj.....	30
12.5.4.	Roztroušená skleróza.....	30
12.5.5.	Epilepsie	31
12.5.6.	Bolesti hlavy a migréna.....	31
12.5.7.	Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)	31
12.5.8.	Spánek	32
12.5.9.	Sebevražda	32
12.5.10.	Parkinsonova nemoc	32
12.5.11.	Schizofrenie.....	33
12.5.12.	<i>Toxoplasma gondii</i> a rakovina.....	34
Závěr.....		35
13.	Zdroje použité literatury	36

Seznam obrázků

Obrázek č.1: Morfologie <i>Toxoplasma gondii</i> (Sanchez a Besteiro, 2021)	14
Obrázek č.2: Životní cyklus prvoka <i>Toxoplasma gondii</i> . Schematické znázornění infekčních stadií a jejich způsobů přenosu a replikace v příslušných hostitelích, (Sanchez a Besteiro, 2021).....	16
Obrázek č.3: Akutní toxoplazmatická retinitida, (Kalogeropoulos <i>et al.</i> , 2022).....	23

Seznam zkratek

LDL – lipoproteiny o nízké hustotě

CNS – centrální nervový systém

OCD – Obsedantně-kompulzivní porucha

IgG –Imunoglobulin G

miRNA – microRNA, malé nekódující molekuly RNA, které se podílejí na regulaci genové exprese

RNA – Ribonukleová kyselina

SFDT – Sabin-Feldmanův test

ELISA – Enzymově vázaný imunosorbentní test

IL-17A– Interleukin

Pyr-sulf –pyrimethamin a sulfadiazin

HIV – Virus imunitní nedostatečnost

T. gondii – *Toxoplasma gondii*

Úvod

Toxoplazmóza je způsobená infekcí prvokem *Toxoplasma gondii*. Tento parazit je schopný infikovat jakoukoli jadernou buňku u všech teplokrevných zvířat. *Toxoplasma gondii* se do organismu dostává po požití oocyst, ty vylučuje stolicí definitivní hostitel, tím je kočka. Oocystami může být kontaminovaná půda, voda, plodiny nebo také nedostatečně tepelně upravené maso.

V roce 1908 byla poprvé popsána *Toxoplasma gondii*. Je to všudypřítomný parazit teplokrevných zvířat, který může způsobit několik klinických syndromů, jako jsou chorioretinitidy, encefalitidy a vrozené infekce.

Toxoplasma gondii u většiny infikovaných lidí pravděpodobně nezpůsobuje téměř žádné problémy. Primoinfekce často probíhá jen jako lehké onemocnění chřipkového charakteru. Potenciálně nebezpečná toxoplazmóza je u imunokompromitovaných osob a u přenosu z matky na plod, kdy v prvním trimestru hrozí potrat plodu nebo vážné poškození plodu. Definitivním hostitelem a rezervoárem parazita jsou kočkovité šelmy.

Toxoplazmóza se vyskytuje na celém světě. Odhady ukazují, že je zhruba jedna třetina světové populace nakažena prvokem *Toxoplasma gondii*, přesněji 8-22 % lidí v USA a Velké Británii. Ve střední Americe, Jižní Americe a kontinentální Evropě jsou odhady vyšší a to od 30 do 90 %. Zatímco velmi malé procento infikovaných jedinců trpí závažným onemocněním, prevalence z ní dělá jednu z nejzávažnějších zoonotických chorob na světě.

1. Historie toxoplazmózy

Prvoka *Toxoplasma gondii* poprvé popsali Nicolle a Manceaux v roce 1908 v Tunisku. Projevy onemocnění popsali na severoafrickém hlodavci gundi saharském (*Ctenodactylus gundi*). Ve stejném roce prvoka *Toxoplasma gondii* popsal také Splendore v Jižní Americe v tkáních králíka (Aguirre *et al.*, 2019).

Od té doby byl původce uznán jako běžná infekce u spousty teplotokrevných zvířat, i u lidí. Rod *Toxoplasma* pojmenovali Nicolle a Manceaux podle svého tvaru připomínající luk (z řečtiny toxo=luk, plasma=stvoření). Vzhledem k počtu infikovaných osob, je řazen mezi nejúspěšnější lidské parazity. V roce 1920 byl poprvé rozpoznán klinický význam toxoplazmózy u vrozeně infikovaných dětí s retinohoroiditidou, hydrocefalem a encefalitidou. V roce 1980 se *Toxoplasma gondii* objevila jako hlavní oportunní infekce u pacientů s HIV. U pacientů s HIV se onemocnění projevuje jako závažná a potenciálně smrtelná encefalida. Významnou oportunní infekcí je u řady jedinců s potlačenou imunitou, jako jsou pacienti podstupující transplantaci orgánů nebo léčbu rakoviny (Halonen *et al.*, 2013). V roce 1923 český oftalmolog Josef Janků popsal tkáňové cysty parazita v oku malého chlapce postiženého hydrocefalem a degenerativními ložisky v oblasti žluté skvrny, proto můžeme nalézt pro toxoplazmózu název “nemoc Janků“. Na počátku roku 1950 Eyles a Coleman pozorovali synergický účinek kombinované terapie s pyrimethaminem a sulfadiazinem u experimentální infikované myši toxoplazmózou. Dodnes zůstává kombinovaná terapie s pyrimethaminem a sulfadiazinem zlatým standardem pro léčbu toxoplazmózy u lidí (Dunay *et al.*, 2018). Již v roce 1951 byly rozpoznány i jiné formy rodu *Toxoplasma*, ale až do roku 1970 byl parazit identifikován jako kokcidie (Halonen *et al.*, 2013).

Je to 80 let, co je toxoplazmóza uvedena jako velmi závažné onemocnění, jak pro lidskou, tak i zvířecí populaci. Ze začátku se veterináři obávali velkých ekonomických ztrát ve stádech zvířat a lékaři si byli v tu dobu už vědomi výskytu závažných případů vrozené toxoplazmózy. Vývoj prvního sérologického testu (Sabin-Feldmanův test) k vyšetření nemocných vystavených tomuto onemocnění umožnil první epidemiologické vyšetření infekce u lidí na konci roku 1940. První screeningové testy na přítomnost *Toxoplasma gondii* u těhotných žen vedly k rozvoji nových terapeutických strategií (Djurković-Djaković *et al.*, 2019).

2. *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii je obligátní intracelulární parazit (Kochanowsky *et al.*, 2018). Podle odhadů infikuje nejméně jednu třetinu světové populace. *Toxoplasma gondii* je toxonomicky zařazena mezi *Apicomplexa* (Výtrusníci), skupina parazitických prvoků, do které patří mimo jiné i *Babesia* a *Plasmodium* (Aguirre *et al.*, 2019, Lourido, 2019).

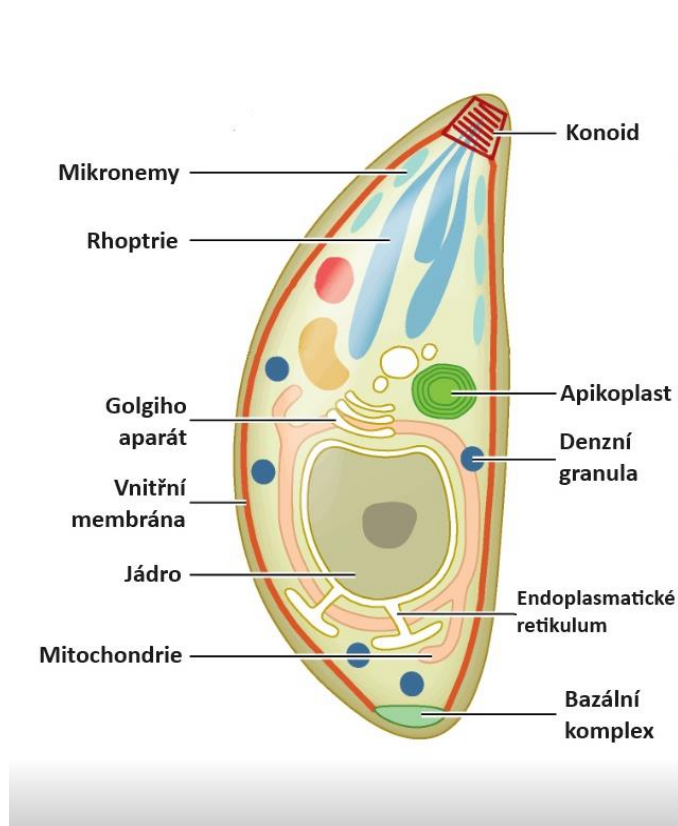
Toxoplasma gondii je prvok, který může způsobit vážné zdravotní problémy lidem a dalším teplokrevným mezihostitelům, jako jsou hospodářská zvířata a volně žijící zvířata. Může se pohlavně rozmnožovat pouze u kočkovitých šelem, čímž dokončí svůj životní cyklus. Kočkovité šelmy, zejména kočka domácí, jsou jako jediní živočichové, kteří jsou považováni za definitivního hostitele a jsou schopni vylučovat obrovské množství oocyst do životního prostředí prostřednictvím svých výkalů. Oocysty dále sporulují, aby obsahovaly infekční sporozoity. Pokud je pouze jedna oocysta požitá nebo vdechnuta mezihostitelem, pak se *Toxoplasma gondii* může rozmnožovat nepohlavně v tkáních hostitele (Aguirre *et al.*, 2019).

Onemocnění spojená s prvokem *Toxoplasma* se řadí mezi nejčastější ze všech potravinových parazitárních onemocnění, třetí mezi všemi potravinovými patogeny v USA a druhý mezi potravinovými parazity v Evropě (Djurković-Djaković *et al.*, 2019).

Pomocí studií populační genetické struktury bylo charakterizováno šest populačních skupin. Předpokládá se, že *Toxoplasma gondii* pochází z kočkovitých šelem z Jižní Ameriky. Byly identifikovány tři hlavní převládající klonální linie. Z několika vzorků klasifikovali *Toxoplasma gondii* do 189 různých genotypů. Některé genotypy jsou spojeny se zvýšenou virulencí u lidí i u volně žijících živočichů (Aguirre *et al.*, 2019).

2.1. Morfologie

Všichni členové taxonomické skupiny *apicomplexa* mají velmi podobnou morfologii. Většina z nich obsahuje apikoplast, což je organela, která se podílí na syntéze mastných kyselin typu II, která byla navržena jako vhodný cíl nových léků. Někteří členové této skupiny také vylučují velkou škálu organel umístěných na jejich apikálním konci během patogeneze. Některé endozomální tetheringové komplexy jsou rozhodující pro biogenezi sekrečních organel. Ta má všechny z výše uvedených vlastností a je snadno experimentálně ovladatelná, díky tomu je vynikajícím modelovým organismem pro studium patogeneze apikomplexů (Zhang *et al.*, 2019).



Obrázek č.1: Morfologie *Toxoplasma gondii* (Sanchez a Besteiro, 2021)

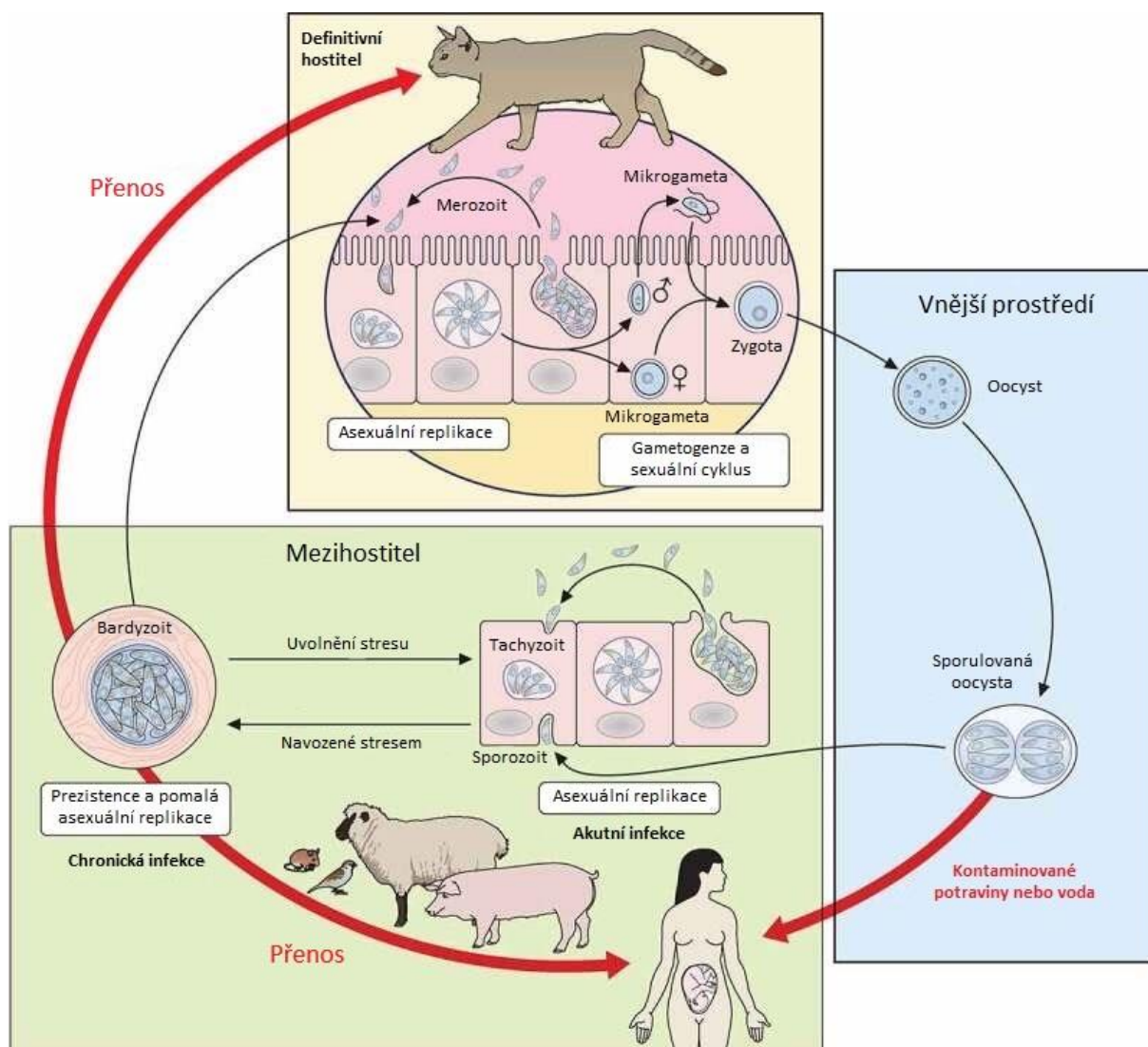
Staženo dne 06.04. 2024, dostupné na: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-micro-091014-104100#right-ref-B102>

3. Životní cyklus

Životní cyklus prvoka *Toxoplasma gondii* má sexuální i asexuální fázi. Pohlavní životní cyklus se vyskytuje pouze u kočkovitých šelem, proto jsou kočky označovány jako definitivní hostitel. V epitelu kočičího střeva se *Toxoplasma gondii* diferencuje na samčí a samičí gametocyty, které umožňují pohlavní rozmnožování. Kočky mohou vyloučit až miliony oocytů, které obsahují čtyři haploidní sporozoity (Kochanowsky *et al.*, 2018; Attias *et al.*, 2020). Tyto oocysty se šíří stolicí a kontaminují půdu, vodu a tím i potravu. Zvířata, jako jsou krávy, jehňata, prasata a taky lidé tyto oocysty požívají. U těchto hostitelů se parazit množí v zažívacím traktu, kde napadá výstelku a způsobí parazitémii. Parazit se přeměňuje na dominantní formy cysty, které přetrvávají především v tkáních jako je mozek a pruhovaný sval. V tkáních mohou přetrvávat velmi dlouhou dobu, dokonce i celoživotně (Maimoona *et al.*, 2020).

Toxoplasma gondii může infikovat spoustu teplokrevných mezihostitelů, jako jsou hlodavci, ptáci a taky lidé. U mezihostitelů prochází nepohlavní replikací, což znamená, že parazit replikuje svůj haploidní genom a dělí se na dvě dceřiné buňky, které se nakonec rozpustí a oddělují. Vyskytuje se ve třech formách a to tachyzoit, tkáňové cysty a oocysty. Tachyzoit je rychle se replikující haploidní forma, která se šíří po celém hostiteli, a na kterou je imunitní odpověď obecně zaměřena. Tachyzoit napadá hlavně srdce, plíce a centrální nervový systém a přeměňuje se ve specifických tkáních na bradyzoit. Bradyzoit je pomalu se replikující forma, která tvoří tkáňové cysty v mezihostiteli a vyhýbá se imunitní odpovědi,

což umožňuje prvoku *Toxoplasma gondii* vytvořit infekci, která je schopna přetrvávat po celý život u hostitele (Kochanowsky *et al.*, 2018). Doba před uvolněním oocyst se liší podle fáze životního cyklu prvoka. Nejkratší doba před uvolněním oocyst je po požití tkáňových cyst, což je 3-10 dní, poté je tachyzoit okolo 13 dní a nejdelší je po požití oocyst, a to je více než 18 dní. Životní cyklus je dokončen, když jsou tkáň mezihostitele spotřebovány a pohlavní rozmnožování v definitivním hostiteli může začít znovu (Aguirre *et al.*, 2019).



Obrázek č.2: Životní cyklus prvka *Toxoplasma gondii*. Schematické znázornění infekčních stadií a jejich způsobů přenosu a replikace v příslušných hostitelích (Sanchez a Besteiro, 2021)
 Staženo dne 10.05.2023, dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8667916/>

4. Přenos

Kočkovité šelmy jsou jedinými definitivními hostiteli. Po požití kteréhokoli ze tří infekčních stádií prvoka *Toxoplasma gondii* se mohou zbavit až milionu oocyst. Jejich cesta přenosu je hlavně prostřednictvím bradyzoitů a tachyzoitů obsažených v kořisti a také v menší míře sporoity. Po sporulaci mohou oocysty přežít a zůstat infekční po celé měsíce ve vodě nebo v půdě. Představují potenciální zdroj infekce u zvířat, stejně jako u lidí konzumací kontaminovaných potravin a vody nebo kontaktem s kontaminovanou půdou (Simon *et al.*, 2019; Sanchez, 2021).

Definitivní hostitel nebo mezihostitel se nakazí požitím potravy nebo vody kontaminované především oocystami nebo tkáňovými cystami. *Toxoplasma gondii* se může také přenášet z matky na plod, a to označujeme jako vrozený přenos (infekce). Mohou se také vyskytnout infekce tachyzoity při transplantaci tkáně, krevních produktů a v nepasterizovaném mléce (Kochanowsky *et al.*, 2018).

Primární cestou infekce je u lidí konzumace nedostatečně tepelně upraveného masa, které obsahuje parazity bradyzoitového stádia, pitnou vodou nebo požitím potravy kontaminované oocystami, které jsou vylučovány infikovanými kočkovitými šelmami. Druhou možnou cestou pro přenos infekce je transplacentárně z infikované matky na plod. Tomuto přenosu říkáme vrozená forma přenosu (Abo-Al-Ela, 2020).

4.1. Přenos prostřednictvím tkáňových cyst

Tkáňové cysty jsou v mozku a svalech mezihostitele. Kočky jsou infikovány prvokem *Toxoplasma gondii* konzumací infikované kořisti. Dochází při tom k enteroepiteliárnímu cyklu, začíná pohlavní rozmnožování a produkce oocyst. Při požití tkáňové cysty je stěna cysty narušena proteolytickými enzymy v žaludku a uvolněné bradyzoity jsou odolné vůči proteolytickému trávení a díky tomu mohou přežít trávení v tenkém střevě (Halonen a Weiss, 2013).

4.2. Přenos prostřednictvím oocyst

Infikované kočky vylučují oocysty ve velkém množství, až 10 milionů za den. Po vyloučení oocysta sporuluje až 5 dní a stává se infekční. Lidé se mohou nakazit z potravin nebo vody kontaminované oocystami. Bylo zjištěno, že oocysta přežívá i ve slané vodě a to až 6 měsíců. Nepřímé důkazy ukazují, že infekce vyvolané oocystami jsou závažnější než infekce získané tkáňovými cystami (Halonen a Weiss, 2013).

4.3. Vrozená forma přenosu

Nastává během akutní toxoplazmózy u séronegativních matek, kdy tachyzoity přítomné v krvi mohou procházet placentou a infikovat plod. Fáze těhotenství, ve kterém je matka infikována, je důležitým faktorem frekvence přenosu a závažnosti vrozené infekce. V průběhu prvního trimestru je pravděpodobnost přenosu relativně nízká, ovšem na konci těhotenství se riziko přenosu zvyšuje až na 80 %. Časně případy těhotenství jsou závažné, vedou ke spontánnímu potratu, hydrocefalii a mentální retardaci plodu. Zatímco v posledním trimestru je riziko přenosu nejvyšší, tak většina těchto případů je subklinická, což vede k asymptomatickým infekcím nebo recidivující chorioretinitidě v rané dospělosti, která může vést k problémům se zrakem až slepotě (Halonen a Weiss, 2013).

5. Epidemiologie

Toxoplasma gondii je všudypřítomný mikroorganismus, který se vyskytuje po celém světě. Míra infekce v tropickém prostředí je vyšší díky příznivému účinku vlhka a vyšší teploty na zrání oocyst v půdě. Možnosti pro získání infekce vykazují geografické rozdíly a jsou silně spojeny s faktory uvolňování a distribuce oocyst, klimatické podmínky, živočišné nádrže, spotřeba masa a další osobní návyky (Kalogeropoulos *et al.*, 2022).

Míru infekce u lidí může ovlivnit prevalence cyst prvoka *Toxoplasma gondii* u hospodářských zvířat a konzumace jejich masa. Riziko infekce a sérokonverze se výrazně snížila ve většině zemí, které zavedly přísnější hygienické normy a snížily spotřebu syrového a nedostatečně tepelně upraveného masa. Oblasti s rychlým populačním růstem představují vyšší riziko infekce způsobené potravinami (Kalogeropoulos *et al.*, 2022).

V České republice byla v roce 1999 zjištěna pozitivita toxoplazminového testu celkem u 32,1% obyvatel. Pozitivita testů roste se stoupajícím věkem. Ve věkové kategorii do 5 let je pozitivita jen 0,5 % a ve věkové kategorii nad 50 let je pozitivita testů 57 %. Obecně byla vyšší prevalence prokázána u osob žijících na venkově, také u zaměstnanců jatek, chovatelů, veterinářů a u skupin osob požívajících syrové maso (Jíra, 2009).

Dle nových výsledků informačního systému infekčních nemocí hlášených v České republice za rok 2020 bylo hlášeno 5 případů nákazy Toxoplazmózy, v roce 2021 bylo hlášených 9 případů, v roce 2022 byly 4 případy a v roce 2023 bylo případů 9 (Infekce v ČR – ISIN).

6. Patofyziologie

Hlavní imunitně privilegované oblasti těla, kde nacházíme prvoka jsou mozek, oko a placenta. Jejich imunologický stav může vytvořit velmi křehkou rovnováhu mezi invazí parazita a rezistencí hostitele. Po primární infekci střevních buněk cirkuluje *Toxoplasma gondii* krevním řečištěm hostitele a prochází cévní bariérou, kde vytváří lokální cysty. Makrofágy a dendritické buňky transportují parazita do cílových tkání. V průběhu intracelulární infekce se parazit chrání před toxickými hostitelskými molekulami, hostitelská buňka zůstává pasivní jen s menšími změnami spojenými s převodníkem signálu a aktivátorem transkripce. Parazit uvolňuje imunitní modulátory do cytoplazmy hostitelské buňky a spouští produkci prozánětlivých cytokinů, zatímco současně potlačuje intenzivní imunitní odpověď. Poté dochází k rovnováze v imunitní odpovědi, díky které proběhne imunologická regulace parazita, zatímco brání imunopatologickým účinkům. U oční toxoplazmózy může být nadměrná exprese IL-17A způsobena rezidentními buňkami sítnic. Na druhou stranu má IL-17 neuroprotektivní vlastnosti tím, že udržuje homeostázu, inhibuje intracelulární vápník a zabraňuje buněčné apoptóze. IL-17A je mediátorem prozánětlivých reakcí a autoimunitních poruch, avšak jeho role v infekčních onemocněních zůstává nejasná, protože kolísá mezi destrukcí tkáně a antipatogenní aktivitou (Kalogeropoulos *et al.*, 2022).

7. Prevence

Včasná detekce primárních infekcí a postupná intervence vedla ke snížení počtu závažných případů vrozených infekcí, jako je mikrocefalus nebo hydrocefalus. Také potraty u žen byly velmi sníženy. Bohužel i přes spoustu preventivních programů a monitorování plodu se stále vyskytují případy vrozené toxoplazmózy (Djurković-Djaković *et al.*, 2019).

Během pár posledních desetiletí se znalosti v oblasti epidemiologie, ekologie a biologie prvoka *Toxoplasma gondii* velmi rozšířily a poskytly opatření, která se v současné době používají ke kontrole infekce prvokem *Toxoplasma gondii*. Preventivní opatření se zaměřují na omezení kontaktu se známými cestami přenosu a snížení expozice infekčním stadiím parazita. Člověk se nakazí prvokem *Toxoplasma gondii* konzumací vody nebo potravin kontaminovaných oocystami vylučovanými v kočičích výkalech nebo požitím parazitních cyst v syrovém nebo nedostatečně tepelně upraveném mase. Infekce může nastat i po požití syrových měkkýšů (Elsheikha *et al.*, 2020).

Přes veškeré znalosti se prozatím nepodařilo zastavit šíření onemocnění způsobené prvokem *Toxoplasma gondii*. Optimálním kontrolním opatřením při prevenci expozice člověka by mohlo být snížení výskytu *Toxoplasma gondii* v živočišných rezervoárech. Veterinární sektor vyvinul anti-parazitární vakcínu zvířat, avšak stále neexistuje žádná vakcína, která by mohla zabránit nákaze toxoplazmózou u lidí (Djurković-Djaković, *et al.*, 2019).

Podstatné snížení prevalence bylo zaznamenáno v mnoha evropských zemích. Spekuluje se, že tento pokles výskytu prvoka *Toxoplasma gondii* může být způsoben kvalitnějšími postupy výroby masa, zlepšení životních podmínek chovu zvířat a omezením styku venkovních zvířat s chovanými (Kalogeropoulos *et al.*, 2022).

8. Patogeneze

Toxoplazmóza většinou proběhne benigně nebo zcela asymptomaticky. Akutní toxoplazmóza se projevuje jako horečnaté onemocnění, připomínající chřipku. Je provázeno myalgií, lymfadenitidou a únavou. Vzácněji jsou postiženy další orgány jako CNS, játra a oči. Toxoplazmóza je nebezpečná zejména pro imunokompromitované jedince, u nichž reaktivace latentní infekce může přejít v život ohrožující toxoplazmovou encefalitidu. Tato forma je jednou z nejčastějších příčin smrti u pacientů s HIV. Intrauterinní infekce plodu je nebezpečná zejména v prvním trimestru, kdy může dojít k potratu nebo k mnohočetnému postižení plodu (Hurych *et al.*, 2020, Lourido S. 2019).

9. Klinické příznaky toxoplazmózy u lidí

Podle způsobu, jak se člověk nakazí rozlišujeme dvě základní klinické formy toxoplazmózy. Tyto formy se liší především svým průběhem a klinickou symptomatologií. První forma je prenatálně získaná (vrozená) a druhá je postnatálně získaná (akvírovaná).

9.1 Vrozená forma

Primární infekce těhotných žen může infikovat plod transplacentárním přenosem. Riziko přenosu infekce z matky na dítě závisí na týdnu těhotenství v době infekce matky. V prvním trimestru je riziko přenosu nízké, ke konci těhotenství může riziko dosáhnout až 90 %. Onemocnění plodu je však závažnější, když dojde k infekci na počátku těhotenství, než když dojde k infekci později. Proto je důležité, aby bylo riziko infekce plodu posouzeno co nejdříve a byla zahájena preventivní léčba spiramycinem, aby se snížilo riziko přenosu z matky na dítě a závažnost infekce plodu. Vrozně infikovaní novorozenci jsou většinou při narození bezpříznakoví, ale jsou ohroženi pozdějšími následky, jako je například slepota. Jestliže je infekce zřejmá, onemocnění zahrnuje retinokoroiditidu, hydrocefalus, mozkové kalcifikace a neurokognitivní poruchy. Diagnóza vrozené infekce musí být potvrzena při narození a musí být zahájena léčba, specifická terapie a následné multidisciplinární poradenství (Bollani *et al.*, 2022).

9.1.1. Cerebrální (mozková) forma

K vyvolání encefalitidy musí *Toxoplasma gondii* migrovat a vstoupit do centrálního nervového systému a vytvořit přetrvávající infekci v nervových a jiných mozkových buňkách.

Toxoplazmová encefalitida se nejčastěji projevuje jako mozkový absces hlavně v hlubokých strukturách šedé hmoty nebo spojení mezi kortikální šedou a bílou hmotou. Ovlivněna může být ale jakákoli část mozku. Neurologické abnormality mohou být podobné tomu, co se dá pozorovat u jedince s mozkovými lézemi z jakýchkoli příčin. Dalšími příznaky toxoplazmové encefalidity je horečka, subakutní nástup bolesti hlavy, obrna hlavového nervu, hemiparéza, ataxie nebo záchvaty. Dále mohou být pozorovány abnormální pohyby, včetně tuhosti, chorea a balismus, a to díky postižení bazálních ganglií. Ve většině případů se u pacientů objevují mozkové abscesy, encefalické onemocnění jen zřídka. Tito pacienti mohou mít horečku, meningeální příznaky jako je ztuhlý krk, bolest hlavy a fotofobie, dále encefalopatie, která je rychle fatální (Elsheikha *et al.*, 2020).

9.1.2. Vrozená oční toxoplazmóza

Klinické příznaky a symptomy oční formy toxoplazmózy souvisejí s anatomickou lokalizací patologických lézí. Děti v preverbálním (přípravném) období si na poruchu zraku stěžovat nemohou, proto se diagnóza postižení oka může oddálit. Dospělí také nemusí příznaky detekovat, pokud nemají závažnou zánětlivou reakci. Zhoršení zraku se může projevit až v důsledku makulárního postižení, zatímco periferní léze nemusí mít zřejmý vliv na vidění. V případě aktivní léze je vitritida (zánět sklivce) většinou prvním faktorem, který způsobuje vizuální příznaky. Snížená zraková ostrost může také přispět k diagnostickému přístupu. Naopak, v případě neaktivní léze je přímá korekce s velikostí a umístěním chorioretinálních jizev. Pacienty se slabým zrakem může mást to, že zákal sklivce přetrvává i po vymizení zánětu, tudíž nemusí být schopni rozlišit tyto zákal od známek recidivující zánětlivé aktivity. Pacienti se zdravým zrakem mohou naopak snáz rozpoznat tyto příznaky (Kalogeropoulos *et al.*, 2022).

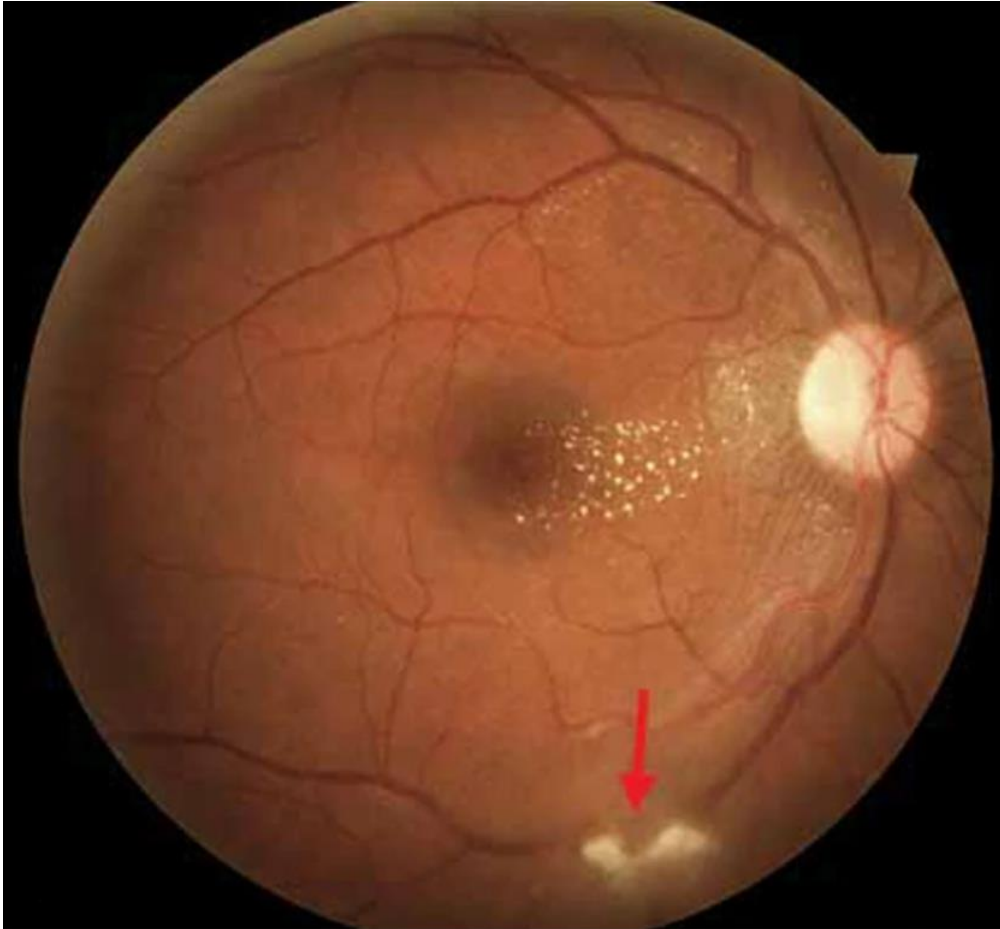
Komplikace neléčené vrozené toxoplazmózy zahrnují ztrátu zraku, mentální postižení, hluchotu a závažné vývojové zpoždění (Kota a Shabbir, 2023).

9.2. Získaná forma

Představuje onemocnění, ke kterému dochází postnatálně, v dětském, adolescentním nebo dospělém věku. Rozlišení vrozené a získané toxoplazmózy je velmi náročné, protože neexistuje žádný laboratorní test, který by odlišil vrozené onemocnění od onemocnění získaného (Yates *et al.*, 2019).

9.2.1. Získaná oční toxoplazmóza

Přestože spousta případů oční toxoplazmózy je důsledkem vrozené toxoplazmózy, oční projevy nemusí být patrné až do dospívání nebo rané dospělosti. Postnatálně získaná oční toxoplazmóza se naopak většinou projevuje po dosažení věku 40 let, a to podobně jako u vrozené toxoplazmózy se chorioretinitida mohou vyvinout měsíce až roky po počáteční infekci. Bez ohledu na způsob získání je oční toxoplazmóza komplikována častými recidivami u více než 50 % pacientů postižených toxoplazmózou (Dunay *et al.*, 2018).



Obrázek č.3: Akutní toxoplazmatická retinitida, (Kalogeropoulos *et al.*, 2022)

Staženo dne: 06.04.2024, dostupné na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-021-01994-9>

9.3. Neuropsychická forma – schizofrenie

Schizofrenie je onemocnění mozku, které přetrvává po celý život. Za základní rysy se považuje změna osobnosti. K léčbě schizofrenie se používají antipsychotika. Současná léčba schizofrenie má značná omezení. Léčba centrálního nervového systému patří mezi ty nejnákladnější, antipsychotika jsou účinné jen zhruba u jedné poloviny pacientů, zmírňují

hlavně pozitivní příznaky, jako jsou poruchy myšlení a halucinace, ale ty negativní a kognitivní symptomy jsou neléčeny a zahrnují závažné neurologické a metabolické vedlejší účinky, také mohou vést k sexuální dysfunkci (Stepnicki *et al.*, 2018). Infekce *T. gondii* může vést k psychotickým příznakům schizofrenie. Na základě těchto informací četné studie odhalily, že mateřské, akutní a chronické infekce *T. gondii* predisponují ke schizofrenii. (Oncu-Oner *et al.*, 2022)

10. Diagnostika toxoplazmózy

Diagnostika toxoplazmózy zahrnuje dvě kategorie metod. Jednou z nich jsou přímé metody a druhou jsou nepřímé metody. Do přímých metod spadá detekce DNA prvoka ze vzorku tělních tekutin pomocí PCR. Do nepřímých diagnostických metod spadá detekce protilátek proti prvoku *Toxoplasma gondii* pomocí testu ELISA nebo serologického Sabin-Feldmanova testu využívajícího barvení methylenovou modří. Detekční testy se používají, když chceme zjistit, zda těhotná žena získala akutní infekci během těhotenství nebo ne. Jestliže je titr protilátek IgG nízký a IgM negativní v prvních 24 týdnech těhotenství, tak se žena nakazila před početím. Pozitivita testu IgM ve vzorku séra může znamenat nedávno získanou infekci, infekci prodělanou v dávné minulosti nebo i falešnou pozitivitu. Studie kinetiky interakce antigen-protilátka a avidity IgG protilátek u těhotných žen, které v průběhu těhotenství sérokonvertovaly, ukázaly, že ženy s výsledky testů s vysokou aviditou infekci prodělaly nebo byly infikovány před nejméně 3 až 5 měsíci. Aby bylo možné těhotným ženám poskytnout včasnou terapii a prevenci vrozených infekcí plodu již na počátku prvního trimestru, je časná diagnostika primoinfekce nanejvýš důležitá. U toxoplazmózy je rutinní serologická diagnóza vysoce citlivá, přesnost se ale liší podle typu použitého testu (Khan a Khan, 2018).

10.1. Sabin-Feldmanův test (SFDT)

SFDT je považován za zlatý standard. Má vysokou specifitu a citlivost. SFDT využívá doplnění živého tachyzoitu do inkubace společně se sérem pacienta. Jestliže sérum má specifické protilátky proti *Toxoplasma gondii*, paraziti budou potaženi a lyzováni komplementovým systémem a neobarví se. Počet neobarvených, tudíž mrtvých a obarvených, tedy živých tachyzoitů se počítá pro určení titru koncového bodu. SFDT může detekovat IgM i IgG, ale titry protilátek nemohou přesně rozlišit, jestli jde o chronickou nebo akutní infekci.

10.2. Enzymově vázaný imunisorbentní test (ELISA)

ELISA je jednou z nejběžnějších technik s vysokou citlivostí a specifitou v kvantitativní detekci protilátek. Systém ELISA se skládá z antigenu nebo protilátky na pevné fázi, enzymově značený antigen nebo protilátka a substrát pro enzymovou metodu. Přítomnost protilátek proti prvoku *Toxoplasma gondii* vede k následné vazbě na obalený antigen a je detekována sekundární protilátkou. Následné promývací kroky odstraní všechna nevázaná činidla, a když je přidán substrát, vyvine se barevná reakce (Ybanez *et al.*, 2020).

11. Léčba

Léčení asymptomatické formy nemoci se neprovádí, výjimkou jsou děti do 5 let v prevenci chorioretinitidy (Hurych *et al.*, 2020).

Dormance parazita v cystickém stádiu bývá největším problémem při dosažení účinné eradikace toxoplazmózy. Je to z toho důvodu, že žádné léky nemohou zničit tkáňové cysty *Toxoplasma gondii*. Současná léčba se zaměřuje pouze na akutní a reaktivované infekce. Tyto infekce jsou oboje způsobeny tachyzoity. Při zpožděné léčbě imunokompromitovaných jedinců dochází k vysoké úmrtnosti (Elsheikha *et al.*, 2020).

Během léčby toxoplazmózy se obvykle používá kombinace dvou antimikrobiálních látek, nejčastěji inhibitorů dihydropteroátsyntetázy, což jsou sulfonamidy jako je sulfadoxin, sulfadiazin a sulfamethoxazol a dihydrofolátreduktázy, kterými jsou pyrimethamin a trimethoprim. Tyto antimikrobiální látky blokují syntézu kyseliny listové. Další velmi účinná substance je spiramycin (Dunay *et al.*, 2018).

Nemoc je léčena jen při některých specifických situacích, například při potvrzené nebo vysoce pravděpodobné intrauterinní infekci, v tomto případě jsou na prvním místě základní léky pyrimethamin, spiramycin a sulfadiazin. U akutní i asymptomatické toxoplazmózy gravidních žen se používá základní lék spiramycin, který se podává od začátku těhotenství

do 15. týdne těhotenství. Spiramycin na rozdíl od inhibitorů folátu neovlivňuje plod během léčby. Následně se podává kombinace sulfadiazin s pyrimethaminem. Při akutní toxoplazmóze u dětí do 5 let. U lehčích forem onemocnění lze využít kontrimoxazol. U těžších forem onemocnění jako je oční forma nebo viscerální postižení, se používá kombinace pyrimethamin a sulfadiazin. Pokud dojde k akutní oční formě toxoplazmózy, je dosažena nejvyšší efektivita léčby při kombinaci pyrimethaminu se sulfadiazinem. Sulfadiazin a pyrimethamin se také využívají při léčbě viscerální formy akutní toxoplazmózy, přičemž

u imunokompromitovaných pacientů (mimo pacientů s HIV), se k léčení využívá kombinace pyrimethaminu se sulfadiazinem a moxazol, který můžeme použít jako profylaxi u mozkové formy (Hurych *et al.*, 2020).

12. Neurologické a psychiatrické poruchy spojené s toxoplazmózou

Toxoplazmóza je onemocnění, které narušuje především vývoj mozku u plodu a vážně postihuje mozek hostitele. Onemocnění je spojeno s mnoha behaviorálními a neurologickými poruchami.

Studie, která se zabývala interakcí mezi parazitem a hostitelem u toxoplazmózy, ukázala, že změny genové exprese v hostitelských buňkách, které vedou k neurologickým onemocněním, jsou brány za důsledek infekce prvokem *Toxoplasma gondii*.

Do skupiny organismů, které jsou nejčastěji spojeny s různými duševními poruchami a poruchami chování je několik infekčních agens, jako je *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus*, virus chřipky a *Herpes simplex virus*. Při chronické infekci se cystické formy *Toxoplasma gondii* nachází v různých tkáních, nejčastěji však zůstávají v mozkové nebo ve svalové tkáni. *Toxoplasma gondii* je zodpovědná za spoustu neurologických problémů.

Toxofaktor, který je produkovaný tachyzoity může vyvolat vrozené abnormality především v centrálním nervovém systému a také může být přenášen z matky na plod bez přímého přenosu parazita.

Toxoplazmóza může měnit osobnostní rysy a chování. Při zkoumání na myších *Toxoplasma gondii* způsobila úzkostné chování a změnu vnímání prostoru. Při dotazování imunokompetentních pacientů s akutní toxoplazmózou bylo u více než poloviny zjištěno, že mají potíže se soustředěním a u dvou třetin pacientů došlo po prvních dvou měsících nemoci k mírnému až závažnému snížení celkového fyzického i duševního zdraví. Také bylo odhaleno, že latentní toxoplazmóza je spojená se zvýšeným rizikem dopravních nehod. V nedávné studii v Koreji byla zjišťována také souvislost mezi infekcí *Toxoplasma gondii* a sebevraždným chováním. Byly zjištěny vysoké hladiny protilátek *Toxoplasma gondii* IgG u 13,5 % zkoumaných pacientů, kteří se pokusili o sebevraždu.

Během toxoplazmózy byla hlášena indukce imunoreaktivity proteinů amyloid-beta a hyperfosforylovaného tau (protein, který má chemicky pozměněnou strukturu), díky čemu hodnotíme prvoka *Toxoplasma gondii* jako vysoce rizikový faktor pro vznik Alzheimerovy choroby. De Witte *et al.* (2015) došli k závěru, že zvýšená expozice neurotrofním patogenům,

včetně prvoka *Toxoplasma gondii*, po narození není spojena se schizofrenií. Naproti tomu ale metaanalýza asociace *Toxoplasma gondii* se schizofrenií, závislostí, bipolární poruchou a obsedantně kompulzivní poruchou odhalila významnou souvislost. Akutní toxoplazmóza se nezdá být zapojena do schizofrenie, ale chronická infekce ano. *Toxoplasma* výrazně snižuje hustotu šedé hmoty v určitých částech mozku u infikovaných schizofrenních pacientů. (Abo-Al-Ela, 2020; De Witte *et al.*, 2015)

12.1. Změny genové exprese při toxoplazmóze

Toxoplasma gondii remodeluje hostitelské intracelulární procesy, aby získala potřebné živiny pro své přežití a mohla tak dokončit svůj životní cyklus. Dále dosahuje *Toxoplasma* svých cílů vylučováním efektorových proteinů, které mohou modulovat genovou expresi hostitelských buněk a potlačit odpověď hostitele na infekci, to může vést k dalším souvisejícím behaviorálním nebo neurologickým změnám.

Během časně infekce je uvnitř hostitelských buněk zvýšen určitý počet genů spojených s imunitou, včetně prozánětlivých genů. Tyto geny jsou indukovány, aby sloužily imunitnímu systému hostitele a mohou napadnout prvoka *Toxoplasma gondii*. Později začnou změny modulovat transkripty hostitelských buněk souvisejících s různými procesy jako jsou například biosyntéza cholesterolu, glykolýza, metabolismus sacharidů a lipidů, buněčná signalizace, zánět a další. Všechny tyto procesy se proto objeví v proteomu hostitelské buňky, který je dostatečný k přeprogramování buněčného metabolismu.

Protein 14-3-3 se může podílet na proliferaci a přežití buněk a inhibici apoptózy v parazitovaných buňkách. Tento protein je podstatnou součástí v růstu a regeneraci axonů. Hladiny bílkovin 14-3-3 se používají jako indikátory některých neurologických problémů (Abo-Al-Ela, 2020).

12.2. Epigenetická modifikace způsobená prvokem *Toxoplasma gondii*

Další možností, který by mohla *Toxoplasma gondii* použít k ovlivnění biologie nervového systému hostitele, je právě epigenetická modifikace. Pomocí této modifikace *Toxoplasma* dosáhne cílů parazita nebo usnadní jeho patogenezi. Za veškeré epigenetické přeprogramování hostitelských genů může mikrobiální a virové agens.

Neuropeptidy vazopresin a oxytocin jsou hlavními regulátory reprodukčního a sociálního chování savců. Poruchy chování jsou následkem jakýchkoli mutací ovlivňující jejich funkci (Abo-Al-Ela, 2020).

12.2.1. Dopaminergní systém

Dopaminergní systém je považován za potenciální klíč pro změny chování. Dopamin a jeho metabolismus se výrazně podílejí na neurologických poruchách spojených s chronickou toxoplazmózou. Předpokládá se, že dopaminové dráhy jsou původci změn chování a neurologické poruchy u latentní toxoplazmózy, které jsou s nejvyšší pravděpodobností zprostředkovány změnami hladin dopaminu, přesněji zvýšení a snížení tryptofanu. Hlavní fakt je, že tyto změny jsou doprovázeny poklesem hladiny neurotransmiteru serotoninu a tryptofan hraje velkou roli při syntéze serotoninu v mozku. Snížená hladina serotoninu může způsobit depresi a zvýšit riziko sebevraždy. Transkripční faktor NR4A2 má klíčovou roli v dopaminové signalizaci a dopaminergní neuronální diferenciaci. Tento faktor NR4A2 byl spojen s několika neurologickými onemocněními, jako je roztroušená skleróza, mrtvice a Alzheimerova choroba. Také se může podílet na změnách hladin dopaminu a jeho metabolitů u toxoplazmózy. Tyto vlastnosti dělají z NR4A2 zásadní molekulu, která je důležitou součástí během toxoplazmózy a potenciální cíl pro léčbu poruch spojených s toxoplazmózou.

Nízká aktivita dopaminu v periferní kůře může být spojena s deficitním komplexem symptomů schizofrenie. Některé léky, které se používají při schizofrenii mění mikroprostředí, kterého se parazit pokouší dosáhnout, aby dokončil svou patogenezi.

Dopamin je stimulant růstu tachyzoitu. Zvýšená hladina dopaminu je ideální podmínkou pro parazita, protože dopamin je nutný pro růst *Toxoplasma gondii*. Toto se děje jen po určitou dobu, poté může dopamin u hostitele hrát roli v modifikovaném chování. Na základě tohoto zjištění může být zvýšení dopaminu klíčovým krokem v behaviorálních změnách způsobených prvokem *Toxoplasma gondii* (Abo-Al-Ela, 2020).

12.3. Toxoplazmóza a pohlavní rozdíly

Rozdíly, které byly zjištěny mezi muži a ženami mohou být důsledkem účinků pohlavních hormonů, jako jsou androgeny a estrogeny nebo jejich účinků na imunitu. To vysvětluje, proč některé geny, které jsou spojeny s imunitou, byly změněny jen u žen infikovaných prvokem *Toxoplasma gondii*. U akutní i chronické toxoplazmózy byly vyšší koncentrace testosteronu u mužů, ale nižší u žen. *Toxoplasma gondii* spouští expresi genů včetně luteinizačního hormonu, který se podílí na syntézách drahách testosteronu (Abo-Al-Ela, 2020).

Toxoplasma gondii také potlačovala celkovou spermatogenezi. Pro spermatogenezi je důležitý cholesterol z hlediska biosyntézy testosteronu, i pro replikaci *Toxoplasma gondii*,

kteřá získává cholesterol prostřednictvím kontroly LDL. *Toxoplasma gondii* může modulovat expresi neurotrofického faktoru odvozeného z mozku způsobem závislým na pohlaví v průběhu chronické infekce. Také bylo zjištěno, že ženy oproti mužům vykazují větší náchylnost. Rozdíly mezi pohlavími hrají roli i při změně neurobehaviorálních projevů chronické infekce (Abo-Al-Ela, 2020).

12.4. Člověk jako hostitel *Toxoplasma gondii*

Vzhledem k tomu, že nedokážeme odstranit chronickou infekci, jakmile je prokázána, nelze snadno kontrolovat studie před a po infekci u lidí. Obtížné je také určit, zda chronicky infikovaní dospělí byli infikováni vrozeně nebo po narození. Většina dostupných údajů o lokalizaci cyst *Toxoplasma gondii* v tkáni CNS pochází především z pitev pacientů s HIV. Tito pacienti mají často nekontrolovatelné toxoplazmatické infekce, které způsobují rozsáhlé patologické léze v celém mozku. Léze zkoumané u pacientů s HIV měly zjevnou stochastickou lokalizaci, což naznačuje, že tam byly počáteční cysty parazitní tkáně. U hlodavců je lokalizace tkáňové cysty častěji v amygdalární oblasti mozku v důsledku modulovaných reakcí strachu. Rozdíly v potenciálních účincích mezi myši a lidským hostitelem by mohly být způsobeny nižší hustotou parazitů v lidském mozku (Virus *et al.*, 2021).

12.5. Neurobehaviorální poruchy spojené s prvokem *Toxoplasma gondii*

12.5.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba, hlavní příčina demence, je progresivní neurodegenerativní onemocnění. Demence zahrnuje ztrátu paměti, potíže s myšlením, jazykem a dovednostmi při řešení problémů (Khan *et al.*, 2020).

Séropozitivita *Toxoplasma gondii* je výrazně vyšší u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve srovnání s kontrolními pacienty. Nedávná metaanalytická studie ukázala, že riziko Alzheimerovi choroby se zvýšilo 1,53krát u jedinců s infekcí *Toxoplasma gondii* ve srovnání s kontrolní skupinou (Nayeri, *et al.*, 2021). Alzheimerova choroba může být spojena s vrozeným přenosem, neexistovala však mezi nimi žádná významná spojitost. Není tedy určeno, zda jsou Alzheimerova choroba a infekce *Toxoplasma gondii* spojeny. Torres *et al.*, (2018) a Mahmoudvand *et al.*, (2016) zjistili, že infekce *Toxoplasma gondii* vyvolala nebo zhoršila patologickou progresi a příznaky spojené s Alzheimerovou chorobou. Jung *et al.*, (2012). uvedl, že infekce *Toxoplasma gondii* potlačila neurodegenerativní patogenezi

asociovanou s neurodegenerativy v myším modelu Alzheimerovy choroby. Proto musí být provedeny další studie, pro zjištění souvislostí (Virus *et al.*, 2021).

12.5.2. Bipolární porucha

Bipolární porucha je závažné a většinou doživotní psychické onemocnění. Je charakterizována opakujícími se epizodami deprese a mánie, rozptýlenými obdobími normální nálady, chování a energie (Nascimento *et al.*, 2019).

Latentní *Toxoplasma gondii* může vyvolat oxidační stres CNS, což vede k imunitně zánětlivým procesům, které by se mohly podobat změnám CNS pozorovaným u bipolární poruchy. Bylo zjištěno, že pacienti, kteří jsou séropozitivní na infekci měli zhruba 2,3krát až 2,7krát vyšší pravděpodobnost bipolární poruchy I. typu s manickými a depresivními příznaky než respondenti s negativním testem na protilátku *Toxoplasma gondii*. Je možná také souvislost mezi depresivní bipolární poruchou a séropozitivitou *Toxoplasma gondii*. Žádná významná souvislost nebyla nalezena při přenosu z matky na plod. Léky, které působí na CNS vykazují mírnou antitoxoplazmatickou aktivitu. U žádných léků nebylo prokázáno, že ovlivňují fázi latentní tkáňové cesty parazita, a nebylo ani prokázáno zlepšení psychopatologie pacienta (Alvarado-Esquivel *et al.*, 2019; Virus *et al.*, 2021).

12.5.3. Deprese, dysforie a beznaděj

Několik studií ukázalo, že souvislost *Toxoplasma gondii* s depresí nejsou spojeny. Jedná se jak o latentní, tak i o chronickou formu. Flegr a Hodný (2016) předpokládají, že patogen, který je zodpovědný za poruchu nálady, nemusí být nutně *Toxoplasma gondii*, ale že se jedná o jiný kočičí patogen. V současné době nelze jistě určit souvislost mezi patogenem a depresí (Virus *et al.*, 2021; Flegr a Hodný, 2016).

12.5.4. Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní zánětlivé multifaktoriální onemocnění. Postihuje nervový systém, to může vést k neurologickým, fyzickým i kognitivním postižením. Ve čtyřech studiích z pěti vyšla negativní souvislost mezi *Toxoplasma gondii* a roztroušenou sklerózou, přičemž v jedné studii vyšla souvislost pozitivní. Systematický přehled zahrnující všechny publikované články od roku 2020 naznačuje, že toxoplazmóza může hrát ochrannou roli proti roztroušené skleróze (Daher *et al.*, 2021).

12.5.5. Epilepsie

Epilepsie je jednou z nejčastějších a nejvíce invalidizujících chronických neurologických poruch. Pacienti s epilepsií mají opakující se spontánní záchvaty (Löscher, *et al.*, 2020). Bylo prokázáno, že tachyzoitová infekce neuronů dereguluje příliv vápníku po stimulaci glutamátu a vápník je nezbytný při zahájení a šíření záchvatové aktivity. Z mnoha studií je patrná pozitivní spojitost mezi infekcí a rozvojem epilepsie (Ngoungou *et al.*, 2015), avšak jiné studie toto tvrzení vyvrací (Miman *et al.*, 2018). Krysy s infekcí měly nižší práh záchvatů ve srovnání s neinfikovanými zdravými krysami. Výsledky z některých studií ukázaly možnost účinku chronické infekce *Toxoplasma gondii* na koncentrace dopaminu a akutní infekce na koncentrace vápníku, mohou zvýšit riziko záchvatů a epilepsie. *Toxoplasma gondii* je také spojena se změnami hladin pohlavních hormonů, především zvýšená koncentrace testosteronu. Koncentrace testosteronu ovlivňuje dopaminové signální dráhy a mění citlivost nigrostriatální dráhy na dopamin. To znamená, že *Toxoplasma gondii* může souviset s epilepsií hormonálního typu. Je silná korelace mezi prevalencí epilepsie a séropozitivitou toxoplazmózy u těhotných žen. Další vztah byl zjištěn mezi epilepsií a vrozenou toxoplazmózou (Daher *et al.*, 2021).

12.5.6. Bolesti hlavy a migréna

Chronická infekce *Toxoplasma gondii* mění zánětlivé cytokiny, imunologické a biochemické odpovědi. Například regulace oxidu dusnatého je považována za faktor přispívající k bolestem hlavy. Recidivující bolesti hlavy byly korelovány s *Toxoplasma gondii* pouze na základě sérointenzity, ale ne se séropozitivitou. Studie zjistila významnou spojitost mezi chronickou infekcí a migrénou. 44 % pacientů trpících migrénou mělo pozitivní výsledky na chronickou infekci. Bolesti hlavy a lymfadenopatie jsou nejčastějšími příznaky akutní toxoplazmózy. Vztah mezi bolestmi hlavy a migrénou s chronickou infekcí je stále nejistý (Virus *et al.*, 2021).

12.5.7. Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)

OCD je běžná, chronická a často invalidizující porucha charakterizovaná nežádoucími a úzkostnými myšlenkami a chováním, které je jedinec nucen stále opakovat. Jedná se například o běžné činy nebo mentální rituály, které mohou mít negativní vliv na obecné fungování či mohou vyvolávat v jedinci strach (Stein *et al.*, 2019). OCD zahrnuje změny dopaminergních a serotonergních drah. V jedné studii bylo uvedeno, že prevalence protilátek *anti* – *Toxoplasma gondii* IgG u pacientů s OCD byla významně vyšší. Další studie ukazuje na 2,5násobné zvýšení

prevalence OCD u pacientů s chronickou infekcí. Je zjištěn významný vztah mezi sérovou pozitivitou *Toxoplasma gondii* IgG a zvýšeným rizikem OCD u dětí a dospívajících. Zjištění naznačují, že může být souvislost mezi OCD a chronickou infekcí u dětí, dospívajících i dospělých, ale pro potvrzení musí být provedeno více studií (Virus *et al.*, 2021; Nayeri *et al.*, 2019).

12.5.8. Spánek

Infekce *Toxoplasma gondii* postihuje neurotransmitterové systémy, jako je serotonin, dopamin a noradrenalin. Ty jsou zapojeny do cyklu spánku a bdění. Změny v koncentracích neurotransmitterů nebo cyklu spánku a bdění mohou vést ke komplikacím včetně problémům s chováním, psychickými stavy, dopravní nehody nebo sebevraždy. Porucha spánku může ovlivnit mentalitu a je spojena s depresí. Corona *et al.* (2019) ve studii prokázali menší problém se spánkem spojený se séropozitivitou. Celkově neexistuje žádná významná spojitost mezi poruchou spánku nebo ospalostí a infekcí *Toxoplasma gondii* (Virus *et al.*, 2021; Corona *et al.*, 2019).

12.5.9. Sebevražda

Sebevražda je stále vyšším rizikem, zejména u duševně nemocných jedinců. Ve studii, která zkoumala souvislosti mezi sebevraždou a *Toxoplasma* u podskupiny pacientů mladších 38 let Coryell *et al.*, (2020) zjistili významnou spojitost stejně tak jako ve studii zabývající se věkovou kategorií kolem 24 let. V dalších studiích, kde byli zkoumáni pacienti ve vyšší věkové kategorii nebyly souvislosti tak významné. Na základě těchto studií lze předpokládat, že věk může být ovlivňujícím faktorem, který přispívá k riziku sebevraždy u jedinců infikovaných prvokem *Toxoplasma gondii*. Séropozitivní pacienti mají vyšší skóre hodnocení Hamiltonovy deprese než séronegativní pokusy o sebevraždu. Studie, zejména korelující s věkem pacienta, mohou vykazovat větší souvislost se sebevraždou a infekcí *Toxoplasma gondii* (Virus *et al.*, 2021; Coryell *et al.*, 2020).

12.5.10. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc je komplexní progresivní neurodegenerativní onemocnění. Patologicky je definována ztrátou dopaminergních neuronů ve středním mozku (Simon *et al.*, 2019).

Díky účinku *Toxoplasma gondii* na koncentraci neurotransmitterů dopaminu je zřejmé, že jsou v etiologii další neurologické nemoci, jako je Parkinsonova choroba. Zde se nachází nižší hladiny dopaminu a neurony, které produkují dopamin jsou zničeny. Byla zjištěna rozdílná

prevalence protilátek proti prvoku *Toxoplasma gondii* u pacientů s Parkinsonovou chorobou oproti kontrolním skupinám. Je statisticky významná souvislost mezi osobou s Parkinsonovou chorobou a soužití s kočkou v jedné domácnosti. Obecně ve většině studiích nebyla nalezena souvislost mezi Parkinsonovou chorobou a infekcí *Toxoplasma gondii* (Virus *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2019).

12.5.11. Schizofrenie

Pacienti, kteří mají schizofrenii často mívají abnormální hladiny dopaminových neurotransmiterů, glutamátu a kyseliny gama-aminomáselné. Nerovnováha dopaminu může přispět k progresi onemocnění nebo jeho intenzitě. Nerovnováha mezokortikálních, dopaminových a mezokomorických cest, které vyvolávají u jedinců například emoční reakce, se také podílí na schizofrenii. Ve vztahu mezi *Toxoplasma gondii* a schizofrenií je zásadním faktorem imunitní systém. Adaptivní imunitní CD8 T lymfocyty jsou důležité při kontrole infekce *Toxoplasma gondii*. Odpovědi těchto T lymfocytů mohou být sníženy po infekci parazita. Regulace odpovědí CD8 T lymfocytů je uznána jako společná u jedinců se schizofrenií a je způsobena toxoplazmovou infekcí. Přítomnost protilátek *Toxoplasma gondii* byla určena jako střední rizikový faktor schizofrenie. Snad veškeré studie ukazují, že *Toxoplasma gondii* a schizofrenie jsou spojeny. *Toxoplasma gondii* je třikrát častější v populaci pacientů se schizofrenií než v běžné populaci. Většina studií neprokázala žádný významný rozdíl mezi pozitivitou a schizofrenií s ohledem na pohlaví a věk. Některé studie však ukázaly, že je rozdíl v pohlaví. Jedna studie ukázala vyšší prevalence positivity u schizofrenních mužů ve srovnání s ženami. Druhá naopak nárůst séropozitivních schizofrenních žen ve srovnání s muži. Muži se schizofrenií mají tendenci k závažnějším kognitivním příznakům. Jsou nalezeny jisté souvislosti mezi mateřským přenosem infekce *Toxoplasma gondii* a rozvojem schizofrenie u jedinců. Jedinci s poruchami schizofrenního spektra mají 2,6krát vyšší pravděpodobnost, že budou mít matky s detekovatelnými titry protilátek *Toxoplasma gondii* IgG. U postnatální i prenatalní toxoplazmózy byly zjištěny rizikové faktory typu zvýšení hladiny kyseliny homovanilové a dopaminu, které mohou být spojeny s patogenezi schizofrenie. Prenatální infekce může být také rizikovým faktorem pro schizofrenii. Na základě behaviorálního testování se s větší pravděpodobností vyvine schizofrenie s vrozenou toxoplazmózou než se získanou. Schizofrenie je nejdéle studovanou neurobehaviorální poruchou s ohledem na infekci *Toxoplasma gondii* a výsledky ukazují, že je silná souvislost mezi schizofrenií a infekcí *Toxoplasma gondii* (Virus *et al.*, 2021; Modrek *et al.*, 2019; Adame *et al.*, 2022).

12.5.12. *Toxoplasma gondii* a rakovina

Různé typy rakoviny, především rakoviny mozku, jsou se vážou s infekcí *Toxoplasma gondii*. Výskyt rakoviny mozku je vyšší v zemích s běžnou infekcí *Toxoplasma gondii*. Parazit má schopnost interferovat s miRNA mozkových buněk, což může vést k rozvoji nádoru na mozku. Vyšší protilátky *anti-Toxoplasma gondii* IgG byly pozorovány u více typů rakoviny, například u rakoviny plic, děložního čípku, prostaty a endometria. *Toxoplasma* mění expresi klíčových miRNA zodpovědných za imunitní odpověď v hostitelské buňce proti infekci. Několik studií u pacientů s nádorovým onemocněním potvrdilo expresi miRNA v mozkových nádorech, včetně adenomu hypofýzy, glioblastomu a moduloblastomu ve srovnání s jinými tkáněmi (Pang, 2009 *et al.*; Turner *et al.*; 2010, Wang *et al.*, 2010). Metaanalytická studie zkoumaná ve 37 zemích světa, prokázala, že v oblastech s vysokou prevalencí infekce prvokem *Toxoplasma gondii* dochází přibližně k dvojnásobnému zvýšení rizika rakoviny mozku, což naznačuje souvislost mezi výskytem *Toxoplasma gondii* a rakovinou mozku. Míra úmrtí na rakovinu mozku pozitivně koreluje se séroprevalencí prvokem *Toxoplasma gondii*, především u osob starších 55 let (Daher, *et al.*, 2021).

Závěr

Toxoplazmóza je jedna z nejčastějších zoonóz v České republice. Napadá všechny teplokrevné živočichy. Většina onemocnění má benigní průběh. Ohroženou skupinou jsou gravidní ženy a imunokompromitovaní pacienti.

Léčba toxoplazmózy je náročná, protože žádné léky nemohou odstranit tkáňové cysty způsobené prvokem *Toxoplasma gondii*. Současná léčba se většinou skládá z kombinace dvou antimikrobiálních látek a může zvládnout pouze akutní a reaktivované infekce. Zahájení včasné léčby je důležité především u imunokompromitovaných jedinců, úmrtnost může dosáhnout vysoké úrovně.

Toxoplazmóza je onemocnění, které narušuje především vývoj mozku plodu a vážně postihuje mozek hostitele. Onemocnění je spojeno s mnoha behaviorálními a neurologickými poruchami na které jsem se v mé práci zaměřila. Je třeba učinit spoustu dalších studií, aby byl prvok *Toxoplasma gondii* více probádán a bylo tak snazší určit, jak velký vliv má na neurologické poruchy.

13. Zdroje použité literatury

Abo-Al-Ela HG. Toxoplasmosis and Psychiatric and Neurological Disorders: A Step toward Understanding Parasite Pathogenesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Aug 19;11(16):2393-2406

Ademe M, Kebede T, Teferra S, Alemayehu M, Girma F, Abebe T. Is latent *Toxoplasma gondii* infection associated with the occurrence of schizophrenia? A case-control study. *PLoS One*. 2022 Jun 23;17(6)

Aguirre AA, Longcore T, Barbieri M, Dabritz H, Hill D, Klein PN, Lepczyk C, Lilly EL, McLeod R, Milcarsky J, Murphy CE, Su C, VanWormer E, Yolken R, Sizemore GC. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. *Ecohealth*. 2019 Jun;16(2):378-390.

Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Dec;255:44-50.

Alvarado-Esquivel C, Estrada-Martínez S, Pérez-Alamos AR. A Case-Control Seroprevalence Study on the Association Between *Toxoplasma gondii* Infection and Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Oct 25;10:766.

Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommaro RC, Crepaldi PH, De Souza W. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors*. 2020 Nov 23;13(1):588.

Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, Salvatori G, Tzialla C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr*. 2022 Jul 6;10:894573.

Corona CC, Zhang M, Wadhawan A, Daue ML, Groer MW, Dagdag A, Lowry CA, Hoisington AJ, Ryan KA, Stiller JW, Fuchs D, Mitchell BD, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* IgG associations with sleep-wake problems, sleep duration and timing. *Pteridines*. 2019 Feb;30(1):1-9.

Coryell W, Wilcox H, Evans SJ, Pandey GN, Jones-Brando L, Dickerson F, Yolken R. Latent infection, inflammatory markers and suicide attempt history in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020 Jun 1;270:97-101.

Daher D, Shaghilil A, Sobh E, Hamie M, Hassan ME, Moumneh MB, Itani S, El Hajj R, Tawk L, El Sabban M, El Hajj H. Comprehensive Overview of *Toxoplasma gondii*-Induced and Associated Diseases. *Pathogens*. 2021 Oct 20;10(11):1351

de Witte LD, van Mierlo HC, Litjens M, Klein HC, Bahn S, Osterhaus AD; GROUP Investigators. The association between antibodies to neurotropic pathogens and schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr*. 2015 Nov 4;1:15041

Djurković-Djaković O, Dupouy-Camet J, Van der Giessen J, Dubey JP. Toxoplasmosis: Overview from a One Health perspective. *Food Waterborne Parasitol*. 2019 Apr 18;15

Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Sep 12;31(4)

Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov 25;34(1)

Flegr J, Hodný Z. Cat scratches, not bites, are associated with unipolar depression--cross-sectional study. *Parasit Vectors*. 2016 Jan 5;9:8

Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:125-45

Hurych J, a Štícha R. *Lékařská mikrobiologie: repetitorium*. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2020. ISBN 978-80-7553-844-4

Infekce v ČR – ISIN (dříve EPIDAT): Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, Státní zdravotní ústav SVÚ [online]. [cit. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>

Jafari Modrek M, Hasanzadeh R, Foroutan M, Mirahmadi H, Rahmati-Balaghaleh M, Zarean M. Seroprevalence and molecular evaluation of *Toxoplasma gondii* in Schizophrenic patients hospitalized in Sistan and Baluchestan province, Southeast of Iran. *Trop Biomed*. 2019 Jun 1;36(2):422-429

Julie Alice Simon, Eva Chancel, Pauline Hubert, Dominique Aubert, Isabelle Villena, Emmanuelle Gilot-Fromont, Marie-Lazarine Poulle, Pattern of latrine use by domestic cats on dairy farms and the implications for *Toxoplasma gondii* transmission, *Veterinary Parasitology*, Volume 273, 2019, Pages 112-121

Jung BK, Pyo KH, Shin KY, Hwang YS, Lim H, Lee SJ, Moon JH, Lee SH, Suh YH, Chai JY, Shin EH. *Toxoplasma gondii* infection in the brain inhibits neuronal degeneration and learning and memory impairments in a murine model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(3)

Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, Vartholomatos G, Malamos K, Sreekantam S, Kanavaros P, Kalogeropoulos C. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):295-321.

Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int*. 2018 Dec;67(6):715-721

Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125.

Kochanowsky JA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*. *Curr Biol*. 2018 Jul 23;28(14):R770-R771.

Kota AS, Shabbir N. Congenital Toxoplasmosis. 2023 Jun 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020 Jul;72(3):606-638.

Lourido S. *Toxoplasma gondii*. *Trends Parasitol*. 2019 Nov;35(11):944-945.

Miman Ö, Özcan Ö, Ünal S, Atambay M. *Toxoplasma gondii* - obsessive -compulsive disorder relationship: is it different in children? *Nord J Psychiatry*. 2018 Oct;72(7):501-505

Nascimento C, Nunes VP, Diehl Rodriguez R, Takada L, Suemoto CK, Grinberg LT, Nitrini R, Lafer B. A review on shared clinical and molecular mechanisms between bipolar disorder and frontotemporal dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:269-283.

Nayeri T, Sarvi S, Sharif M, Daryani A. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2021 Jun 3;7(6).

Ngoungou EB, Bhalla D, Nzoghe A, Dardé ML, Preux PM. Toxoplasmosis and epilepsy--systematic review and meta analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb 19;9(2).

Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Ann Parasitol*. 2022;68(1):103-110

Pang JC, Kwok WK, Chen Z, Ng HK. Oncogenic role of microRNAs in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2009 Jun;117(6):599-611

Prof. MUDr. RNDr. Jindřich Jíra DrSc., Lékařská protozoologie protozoální nemoci. 2009, ISBN 978-80-7262-381-5

Sanchez SG, Besteiro S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):3095-3114

Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):1-12

Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, van den Heuvel OA, Simpson HB. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 1;5(1):52

Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087

Turner JD, Williamson R, Almefty KK, Nakaji P, Porter R, Tse V, Kalani MY. The many roles of microRNAs in brain tumor biology. *Neurosurg Focus*. 2010 Jan;28(1):E3.

Virus MA, Ehrhorn EG, Lui LM, Davis PH. Neurological and Neurobehavioral Disorders Associated with *Toxoplasma gondii* Infection in Humans. *J Parasitol Res*. 2021 Oct 19;2021:6634807.

Wang D, Qiu C, Zhang H, Wang J, Cui Q, Yin Y. Human microRNA oncogenes and tumor suppressors show significantly different biological patterns: from functions to targets. *PLoS One*. 2010 Sep 30;5(9)

Yates WB, Chiong F, Zagora S, Post JJ, Wakefield D, McCluskey P. Ocular Toxoplasmosis in a Tertiary Referral Center in Sydney Australia-Clinical Features, Treatment, and Prognosis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019 Jul-Aug;8(4):280-284

Zhang Y, Lai BS, Juhas M, Zhang Y. *Toxoplasma gondii* secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis. *Microbiol Res*. 2019 Oct;227:126293

Zhou Z, Zhou R, Li K, Wei W, Zhang Z, Zhu Y, Luan R. The Association between *Toxoplasma gondii* Infection and Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019 Feb 25;2019:8186017