

مقاله مروری

عفونت توکسoplاسما و تغییرات رفتاری: یک مقاله مروری

فاطمه پرندهن^۱، سودابه اعتمادی^۲، عیسی سلیمانی^۳، بهمن رحیمی اسبوئی^۴، فربا فیضی^۵، حامد نور محمدی^۶، سارا پیامی^۷، محمد زینلی^۸، آزاده میزانی^{۹*}

*گروه انگل شناسی، دانشکده پردازشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

**گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

***گروه انگل شناسی، مرکز تحقیقات توکسoplasmozis، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

****گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

*****گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

****گروه طب اورژانس، بیمارستان ضیاییان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

†مرکز کنترل بیماری‌ها، مرکز کنترل بیماری‌های واگیر دار، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

‡گروه انگل شناسی، انتستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

**نویسنده‌ی مسئول: گروه انگل شناسی، انتستیتو پاستور ایران، تهران، ایران. ایمیل: azadeh.mizani@live.com

دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۲

چکیده

یکی از شگفت‌انگیزترین عناصر در انگل‌شناسی، توانایی انگل در تغییر رفتار میزبان خود به‌گونه‌ای است که انتقال و تولید مثل آن را تسهیل کند. به خوبی مستند شده است که عفونت توکسoplاسما گوندی منجر به تغییراتی در رفتار میزبان می‌شود، این انگل می‌تواند مادران‌العمر در سیستم عصبی مرکزی درون نورون‌ها باقی مانده و عملکرد و ساختار آن‌ها را با تغییر متabolism دوپامین و همچنین با جلوگیری از آپوپتوز تغییر دهد. بنابراین منجر به تغییرات رفتاری خاص میزبان می‌شود. گرایش انگل به نورون‌ها حیرت‌انگیز است. نورون‌ها به هیچ طریقی به تحریک با اینترفررون گاما (IFN-γ) یا فاکتور نکروزدهنده توموری (TNFα) پاسخ نمی‌دهند و بنابراین ممکن است به سادگی تنها سلولی در مغز باشند که قادر به ایجاد یک پاسخ ضد انگلی مناسب نیستند. انگل توکسoplاسما عملکرد سلول‌ها را برای افزایش رفتار متابستاتیک آن‌ها دستکاری می‌کند که برای انتشار انگل به اندام‌های دور، به‌ویژه مغز بسیار مهم است. ارتباط قوی فزاینده‌ای بین عفونت‌های مزمن توکسoplاسما و شروع تغییرات رفتاری و اختلالات عصبی روان‌پزشکی مانند اسکیزوفرنی نشان داده شده است. توکسoplasmoz با اختلالات سلامت روان مانند اسکیزوفرنی، افسردگی، اقدام به خودکشی یا خشم جاده و سایر بیماری‌های عصبی-روانی مرتبط است. این مقاله به بررسی یافته‌های جدید در مورد اهمیت توکسoplasmoz نهفته در تغییرات پارامترهای رفتاری و همچنین نقش آن در علت‌شناسی بیماری‌های عصبی-روانی می‌پردازد.

وازگان کلیدی: توکسoplasmoz، توکسoplاسما گوندی، اختلالات روانی

۱. مقدمه

ایمنی، خانم‌های در سنین باروری، جمعیت عمومی، نوزادان، کودکان و زنان باردار بهترتب ۳۶، ۴۰، ۴۲، ۳۲، ۴۲، ۳۳ و ۴۲، ۴، ۴۲، ۳۲ درصد برآورده شده است (۱). همچنین در ایران شیوع عفونت توکسoplasmoz در جمعیت عمومی (۲)، زنان باردار، خانم‌های در سنین باروری (۳)، گیرندگان پیوند، بیماران مبتلا به ایدز و سرطان (۴) بهترتب ۱۰/۰۶، ۰۵/۱، ۰۳، ۰۴، ۰۳/۳ درصد تخمین زده شده است شیوع توکسoplasmoz مادرزادی در ایالات متحده ۱۰ - ۱ در هر ۱۰۰۰۰ تولد، در جنوب شرقی

توکسoplasmoz (Toxoplasmosis)، یک بیماری عفونی با گسترش جغرافیایی وسیع در انسان و حیوانات بوده که توسط انگل اجباری داخل سلولی توکسoplاسما گوندی (Toxoplasma gondii) ایجاد می‌شود. بر طبق بررسی‌های اپیدمیولوژیک انجام گرفته یک سوم جمعیت جهان دارای آنتی‌بادی بر علیه این انگل بوده که نشانگر توزیع و شیوع جهانی این بیماری است (۵-۷). شیوع جهانی انگل توکسoplasmoz در گیرندگان خون، بیماران با نقص سیستم

عوامل در گیر در پاتوژن انگل توکسoplasmoma می‌توان به استرین و ویرولانس انگل، تعداد ارگانیسم‌های خورده شده، پاسخ ایمنی، جنسیت و زمینه ژنتیکی میزبان اشاره کرد (۱۲، ۱۱، ۵). از طرف دیگر توکسoplasmoz می‌تواند با درگیرشدن چند عضو (کبد، قلب، ریه، غدد لنفاوی، چشم و بافت عضلانی) همراه باشد. اما همواره عفونت CNS با بیشترین عوارض همراه است. بلع انگل و تکثیر تاکی زوئیت‌ها در ارگان‌های مختلف در طول عفونت حاد منجر به تشکیل کیست در مغز و ایجاد عفونت مزمن در انسان یا رات‌های آلووده می‌گردد. تعداد وسیعی از سلول‌های مغز شامل آستروروسیت‌ها و نورون‌ها که از مهمترین سلول‌های مغزی هستند در عفونت با توکسoplasmoma در گیر می‌شوند. به خوبی مستند شده که توکسoplasmoma گوندی می‌تواند در رفتار میزبان شود. برخلاف سایر انواع سلول‌های تغییراتی در غیرتاریکی میزبان شود. عدم پاسخ نورون‌ها به سیتوکین‌های التهابی و عدم بروز واکنش ایمنی ضد انگلی قوی در این سلول‌ها می‌تواند از دلایل عمدۀ تمایل زیاد انگل توکسoplasmoma به نورون‌ها باشد (۱۳، ۱۲). تشخیص عفونت جدید یا نهفته در دو گروه پر خطر مبتلا به توکسoplasmoz شامل زنان باردار و افراد با نقص سیستم ایمنی بسیار حائز اهمیت است. تعیین عفونت اخیر به صورت مرسوم بر تشخیص آنتی‌بادی IgM و افزایش IgG اختصاصی بر علیه توکسoplasmoma استوار است. IgG تیتر این آنتی‌بادی ها در طولانی مدت در سطوح بالای دارد اگرچه تمایل به ماندگاری طولانی مدت در سطوح بالای دارد اما گاهی در غیاب عفونت توکسoplasmoma موجب نتیجه مثبت کاذب می‌گردد. البته استفاده از آنتی‌بادی‌های IgA و IgE نیز جهت تشخیص مرحله اولیه عفونت توکسoplasmoz استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در طی هفته اول عفونت تولید و سریع کاهش می‌یابند. در حال حاضر افتراق بین عفونت جدید و قبلی با استفاده از اندازه‌گیری میزان IgG avidity اختصاصی توکسoplasmoma است. این تست می‌تواند عفونت حاد را تایید کرده و عفونت اولیه را از عفونت نهفته تمایز دهد (۱۴).

چرخه زندگی انگل شامل مراحل ویرولانس، عفونت‌زاپی و پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی در تصویر ۱ به صورت شماتیک نشان داده شده است (۱۵). یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که توکسoplasmoz نهفته باعث ایجاد طیف وسیعی از تغییرات رفتاری، کاهش ضریب هوشی (IQ)، تغییرات شخصیتی و عملکرد روانی می‌گردد. این انگل بر رفتار انسان تأثیر گذاشته به طوری که با اختلال دوقطبی، اضطراب و افسردگی، پرخاشگری، وسواس فکری، اعتیاد، عقبماندگی ذهنی، اسکیزوفرنی، خودکشی و سایر بیماری‌های روحی روانی و تصادف مرتبط است (۱۶-۲۱).

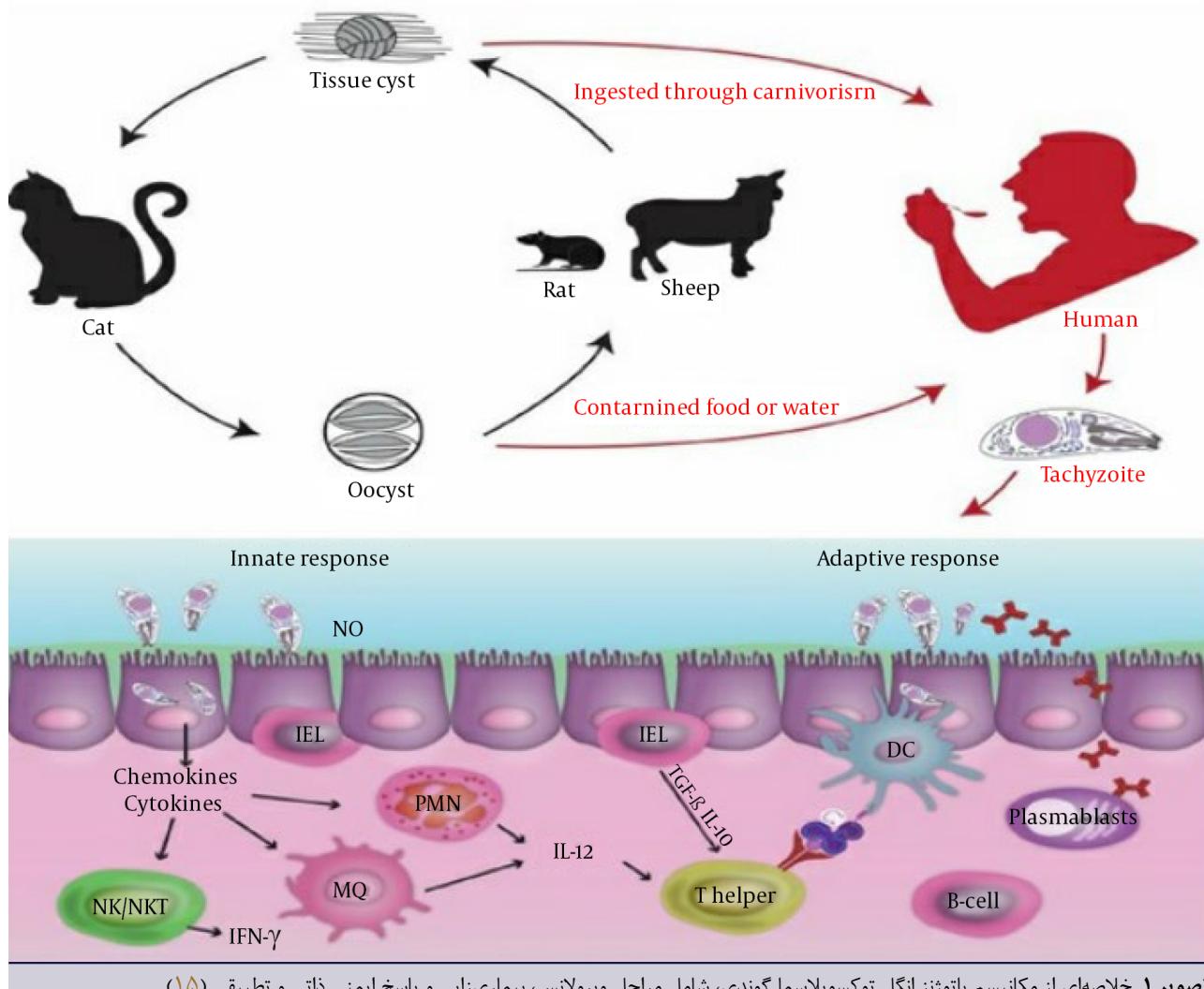
بیماری‌های روانی با سطوح بالایی از سیتوکین‌ها مرتبط هستند. پاسخ به عفونت توکسoplasmoz با وضعیت سیستم

برزیل ۱ در هر ۷۷۰ تولد و در فرانسه ۱ در هر ۳۰۰۰ تولد گزارش شده است (۸). برآورد هزینه‌های توکسoplasmoz تقریباً ۳ میلیارد دلار بوده و با این بیماری تقریباً ۱۱۰۰ سال زندگی تعديل شده با کیفیت (Quality-adjusted Life Years- QALY) در هر سال از دست می‌رود. در هلند بار ۴۴ میلیون یورو با از دست دادن ۱۹۰۰ سال زندگی تعديل شده با ناتوانی (Disability-adjusted Life Years-DALYs) سالانه است. همچنین ۶۲۰ سال زندگی تعديل شده با ناتوانی (DALYs) در سال به دلیل توکسoplasmoz چشمی و از دست دادن جنین گزارش شده است (۹، ۸). در بعضی کشورها مانند ایالات متحده آمریکا، در هر سال یک میلیون مورد جدید توکسoplasmoz گزارش می‌شود که در حدود ۲۰۰۰۰ مورد آن از نوع چشمی است. با حدود ۷۵۰ مورد مرگ در سال به علت توکسoplasmoz، این بیماری به عنوان دومین علت شایع مرگ‌ومیر مربوط به بیماری‌های منتقله از طریق غذا در نظر گرفته می‌شود (۸).

گسترش توکسoplasmoz با عوامل متعددی مانند آب و هوای جغرافیایی، تماس با گربه یا مدفوع حیوانات خانگی، عادات غذی‌های و محل سکونت فرد مرتبط است (۱۰). روش‌های مختلفی برای انتقال انگل به میزبان‌های واسط وجود دارد. انسان عمدتاً پس از مصرف گوشت نیم‌پز یا خام پرندگان یا دام حاوی کیست‌های بافتی عفونی، مصرف غذا و نوشیدنی آلووده به اووسیسته‌های محیطی یا از طریق بلع تصادفی از محیط آلووده می‌شود (۳، ۲). اغلب موارد ابتلاء به توکسoplasmoz در انسان در افراد با ایمنی سالم نهفته و بدون علامت یا با علائم خفیف به صورت یک آنفلانزای ملایم است اما گاهی می‌تواند تبدیل به عفونت مزمن گردد. ابتلاء به توکسoplasmoma در خانم‌های باردار که جزو گروه‌های پرخطر هستند برای بار اول منجر به انتقال عمودی به جنین و درگیری شدید سیستم اعصاب مرکزی (Central Nervous System-CNS) شامل هیدروسفالی، میکروسفالی، کوری، سقط و در آخر مرگ می‌شود. توکسoplasmoz چشمی پس از عفونت مادرزادی یا اکتسابی در نتیجه عفونت حاد یا فعال شدن مجدد انگل اتفاق می‌افتد. گروه پر خطر دیگر بیماران با هرگونه نقص سیستم ایمنی بوده که توکسoplasmoz در این افراد به علت فعالیت مجدد عفونت مزمن رخ می‌دهد که می‌تواند منجر به وضعیت تهدیدکننده زندگی گردد. انگل توکسoplasmoma تمایل بسیاری به لوكاليزه شدن در مغز و چشم (نوروتروپیسم) داشته که موجب تشکیل کیست‌های انگل در این ارگان‌ها می‌شود. انگل توکسoplasmoma می‌تواند باعث حملات مکرر آنسفالیت در بیماران دارای نقص ایمنی شده که منجر به آسیب شدید مغزی، نقص عصبی طولانی مدت و مرگ می‌گردد (۷). از دیگر

با ایجاد آلودگی در زمان جنینی یا نوزادی یا در کودکان خردسال باعث بروز سندروم‌های روانی در دوره‌های بعدی زندگانی می‌شوند.^(۲۲)

ایمنی بدن، زمان آلودگی و ترکیب ژنتیکی میزبان و ارگانیسم تعیین می‌شود. این واقعیت که عوامل عفونی می‌توانند باعث بروز سندروم‌های روانی در زمان بلوغ شوند بر همگان آشکار است. نکته بحث‌انگیز و جالب دیگر اینکه عوامل عفونی



تصویر ۱. خلاصه‌ای از مکانیسم پاتوژن انگل توکسoplاسما گوندی، شامل مراحل ویرولانس، بیماری‌زایی و پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی^(۱۵)

میزبان آلوده ضروری است. ایجاد و حفظ ایمنی قوی سلول T CD8 که توسط پاسخ سلول‌های کمکی T CD4 تسهیل می‌شود، برای نگه داشتن انگل در حالت مزمن و جلوگیری از فعال شدن مجدد عفونت نهفته بسیار مهم است. ایمنی ذاتی با پاسخ سریع، توکسoplاسما را از طریق گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs) [pattern recognition receptors] مانند C-type toll-like (TLR), nod-like و لکتین‌های تشخیص می‌دهد و سپس باعث ایجاد سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-12 و TNF-α، Interleukin-6 (IL-6) که در فعال‌سازی‌های مراحل بعدی پاسخ ایمنی نقش دارند.^{(۲۳)،(۲۴)}

ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک (DC) [dendritic cells]

با افزایش شیوع انگل توکسoplاسما در گروه‌های مختلف، شناس ابتلاء به اختلالات روانی و تغییرات رفتاری به علت توکسoplasmoz نیز افزایش می‌یابد. بنابراین مقاله حاضر به بررسی یافته‌های جدید در مورد اهمیت توکسoplasmoz نهفته در تغییرات پارامترهای رفتاری و همچنین نقش آن در علت‌شناسی بیماری‌های عصبی‌روانی می‌پردازد.

۲. ایمونوپاتوژن توکسoplasmoz و نظاهرات نورولوژیک

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی را در برابر پاتوژن‌های مهاجم مانند انگل توکسoplاسما فراهم می‌کند. با وجود نقش ضروری ایمنی ذاتی، پاسخ ایمنی تطبیقی نیز برای بقای نهایی

در بیماران مبتلا به ایدز کاهش تعداد سلول‌های T CD4 دیده شده که باعث افزایش حساسیت به آنسفالیت توکسoplasmایی شود. اکثر موارد توکسoplasmوز در این بیماران در مرحله آخر عفونت HIV رخ می‌دهد که کمبود سلول‌های T CD8 نیز به دلیل کاهش جمعیت T CD4 مشهود است. بهطور کلی، کاهش جمعیت T CD4 در مراحل پایانی عفونت HIV، اینمی سلول T CD8 را در برابر توکسoplasmوز نهفته به خطر انداخته و منجر به فعل شدن مجدد عفونت می‌گردد (۲۳، ۲۴). این پاسخ‌های اینمی ذاتی و اکتسابی در پاتوژنز توکسoplasmما چه در افراد سالم یا دارای اختلالات روانی نقش دارد. توکسoplasmوز اثرات نوروپولوژیک مختلفی را در طول دوره‌های مختلف انگل شامل مرحله تکثیر (فاز حاد) و نهفته (فاز مزمن) ایجاد می‌کند که به میزبان و انگل بستگی دارد. انگل توکسoplasmای تمايل شدیدی به CNS دارد. کیست‌های مغزی در کل مغز، ترجیحاً در نیمکرهای مغزی، هیپوکامپ، آمیگدال، عقده‌های قاعده‌ای، مخچه، قشر مخ، ساقه مغز و پیاز بوایایی تشکیل می‌شوند و انواع سلول‌های مغز از جمله نورون‌ها، میکروگلیا و عمدتاً آستروسیت‌ها می‌توانند آلوده شوند. برای زوئیت‌های داخل کیست قادر به مهار آپوپتوز سلولی بوده و می‌توانند برای مدت طولانی در سلول‌های میزبان باقی بمانند. با رشد کیست‌ها، سلول میزبان تحلیل رفته و ممکن است پاره شود و در نتیجه برای زوئیت‌های آزاد شده به تاکی‌زوئیت‌ها تمایز یافته و در صورت عدم کنترل توسط سیستم اینمی، به سلول‌های اطراف حمله و آن‌ها را می‌کشنند (۲۵-۳۰). در افراد بانقص سیستم اینمی این اثرات نوروپولوژیک بسیار جدی است. ضایعات ایجاد شده در مغز به صورت علائم رفتاری خود را نشان داده و با تداخل در عملکرد مغز در ناحیه اطراف ضایعه از طریق اثرات توده‌ای یا ترشحات پاراکرین ظاهر می‌شوند (۳۱، ۳۰). عفونت توکسoplasmای داخل سلول‌های CNS و داخل سلول‌های عصبی ایجاد می‌شود. در این وضعیت می‌تواند موجب تغییر عملکرد و ساختار آن‌ها و همچنین تغییر در انتقال عصبی و التهاب عصبی شده که موجب ایجاد اختلالات عصبی-روانی می‌گردد (۳۲). همچنین این اختلالات در میزبان به دلیل ترکیبی از تاثیر انگل سلول‌های سیناپسی و فعل شدن سیستم اینمی محیطی میزبان بر روی CNS ایجاد می‌شود (۳۲).

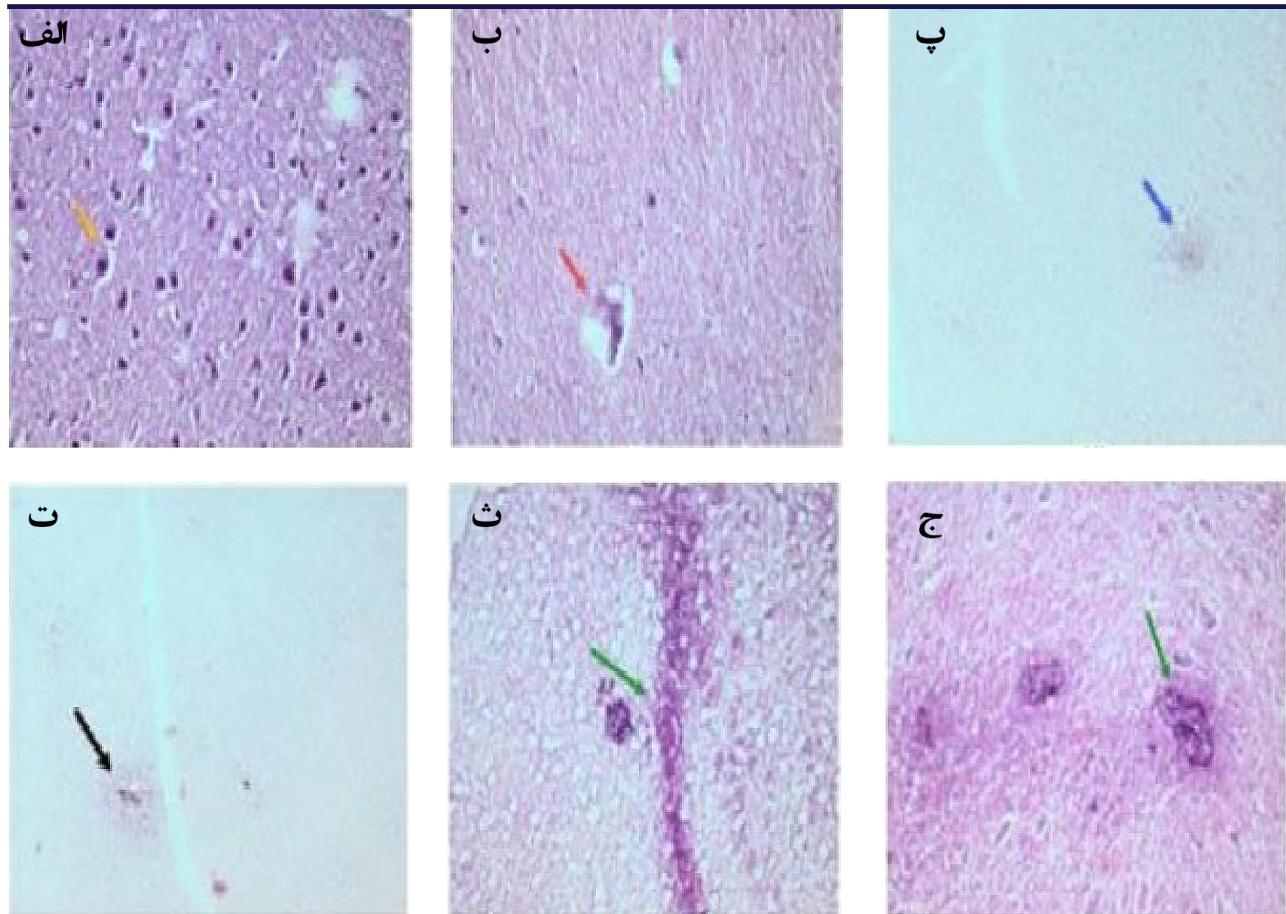
در بررسی هیستوپاتولوژیک بخش‌هایی از مغز موش‌های آلوده به توکسoplasmای، درجات مختلفی از ارتashان التهابی اطراف عروقی و بین عروقی، آستروسیتیوز، تحلیل نورون‌ها و منزهیت مشخص گردید. در ابتداء ارتashان پارانشیمی خفیف سلول‌های التهابی وجود دارد که به مرور زمان با نفوذ شدید سلول‌های التهابی که عمدتاً لنفووسیت‌ها هستند، افزایش می‌بابد. کیست‌های توکسoplasmای بیشتر در نواحی قشر و

ولین سلول‌های دفاعی بوده که از طریق TLR به محصولات عفونی واکنش نشان می‌دهند و فرآیندهای بیولوژیکی مانند تولید سیتوکین، عرضه آنتیژن و عملکردهای ضد توکسoplasmایی آغاز می‌کنند. انتشار سیتوکین IL-12 تولید شده توسط سلول‌های DC، ماکروفازها و نوتروفیل‌ها برای محافظت میزبان در برابر عفونت توکسoplasmای نقش مهمی دارد. اکتسابی در پاسخ به عفونت توکسoplasmای نقش مهمی دارد. سلول‌های کشنده طبیعی [natural killer cells (NK)] از دیگر سلول‌های اینمی ذاتی بوده که نقش بسیار مهمی در اینمی ضد توکسoplasmای ایفا می‌کنند و همچنین منبع مهمی از IFN γ در طول فاز حاد عفونت هستند. در توکسoplasmوز مزمن، NK های تغییریافته‌ای القا می‌شوند که بر عملکرد سلول T CD8 تأثیر منفی می‌گذارد. این وضعیت برخلاف آنچه در طول عفونت حاد اتفاق می‌افتد بوده که در غیاب سلول‌های T CD4، سلول‌های NK نقش کمکی اولیه را در شروع اینمی سلول T CD8 در برابر انگل توکسoplasmای ایفا می‌نمایند. علاوه بر این، در مراحل اولیه عفونت، سلول‌های NK با DC تعامل داشته و پاسخ اینمی سلول T CD8 را در برابر عفونت افزایش می‌دهند. ماکروفاز، DC ها به عنوان اجزای اینمی ذاتی همچنین در مراحل اولیه عفونت حاد نقش مهمی در محدود کردن تکثیر انگل توکسoplasmای دارند (۲۶، ۲۵، ۲۳).

در مدل موشی نشان داده شده که همراه با NK ها، سلول‌های TCD4 منبع غالب IFN γ در طول عفونت حاد بوده که می‌تواند منجر به پاسخ التهابی بیش از حد و مسئول مرگ و میر میزبان شود. همچنین در این موش‌ها که در آن‌ها پاسخ سلول‌های T CD8 مختل شده، سلول‌های TCD4 نقش موثری بر ضد توکسoplasmای ایفا می‌کنند. همچنین سلول‌های سیتولیتیک برای محافظت در برابر عفونت مزمن توکسoplasmای حیاتی هستند. علاوه بر NK و T CD4، سلول‌های T CD8 منبع مهمی از IFN γ بوده که یک سیتولاین محوری برای محافظت از میزبان در برابر انگل است. سلول‌های TCD8 علاوه بر توانایی تولید IFN γ ، دارای فعالیت سیتولیتیک بر علیه سلول‌های آلوده هستند. یعنی در حالی که عفونت حاد توکسoplasmای با تولید IFN γ میزبان کنترل می‌شود، در مرحله مزمن عفونت توکسoplasmای فعالیت سیتولیتیک T CD8 نقش حیاتی دارد. در این وضعیت عرضه آنتیژن‌های عصبی برای افزایش پاسخ T CD8 و کنترل عفونت مزمن در مغز مهم است. در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که کاهش جمعیت سلول‌های T CD4 و T CD8 منجر به فعل شدن مجدد توکسoplasmوز نهفته شده که میزبان را مستعد به آنسفالیت توکسoplasmایی می‌کند. در انسان نیز وضعیت مشابهی دیده می‌شود. در عفونت شدید توکسoplasmای

التهاب منتشر است (۳۳). این وضعیت نمایانگر ارتباط بین عفونت توکسoplasmای اختلالات نورودئنراتیو مانند آلزایمر، اسکیزوفرنی و غیره است. در ناهنجاری‌های عصبی و رفتاری کاهش وزن مغز، التهاب بهویژه در نواحی اطراف هیپوكامپ و اطراف بطن‌های مغز و اکوئل مغزی دیده می‌شود (۳۴، ۳۲).

مغز موش آلوده قرار داشته که از مناطق التهابی دور و از التهاب اطراف عروقی و داخل پارانشیمی جدا بودند (تصویر ۲). از سوی دیگر، در مغز موش‌های آلوده تجمع اطراف عروقی سلول‌های آمازی با غالب بودن سلول‌های تک‌هسته‌ای، ضایعات با اتساع عروقی، احتقان و لنفوسيت‌ها در اطراف رگ‌های خونی باریک دیده شد که نشان‌دهنده



تصویر ۲. مقطع هیستولوژیک بافت مغز موش با عفونت توکسoplasmای مزمم و گروه کنترل با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و بزرگنمایی X۲۰۰. (الف)، بافت مغز نرم‌ال و نورون‌ها (فلش)؛ (ب)، کیست بافتی بالغ (فلش)؛ (پ)، مننزیت گرید I (فلش)؛ (ت)، ضایعات خفیف با ارت翔 سلول‌های تک‌هسته‌ای با گرید II (فلش)؛ (ث)، ارت翔 متوسط سلول‌های تک‌هسته‌ای چند کاتونی گرید III (فلش)؛ (ج)، ارت翔 شدید سلول‌های تک‌هسته‌ای گرید IV (فلش) (۳۳).

برای انتقال از گربه‌ای به گربه دیگر تاکتیک هوشمندانه‌ای دارد. این انگل با ایجاد تغییر رفتار در موش‌های آلوده، احتمال خوردگی شدن آن‌ها توسط گربه‌های دیگر و در نتیجه انتقال انگل به یک گربه جدید را افزایش می‌دهد. فلگر کشف کرد که آلودگی توکسoplasmای در موش‌ها باعث کاهش زمان واکنش به محرك‌ها، خستگی مفرط و کاهش ترس و در نتیجه بروز رفتارهای پرخطر می‌شود (۲۲، ۳۵). تمام عناصر افزایش دهنده خطر شکار، توسط میزان قطعی برای انگل مطلوب هستند. بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که عفونت توکسoplasmای گوندی با رفتارهای خطرناک شکارچی مانند جذب موش‌های آلوده به ادرار

۳. توکسoplasmای و تغییرات رفتاری میزان

تغییرات رفتاری از طریق تغییر اپی‌زننیکی با تعدیل بیان برخی از زن‌های مارخ می‌دهد. مفهوم فنوتیپ توسعه‌یافته توسط داوکینز در سال ۱۹۸۲ بیان می‌کند که انگل ممکن است به طور زننیکی یک فنوتیپ را در میزان خود بیان کرده و فیزیولوژی، مورفولوژی یا رفتار میزان ممکن است تحت تأثیر زنوم انگل باشد. این تغییر تطبیقی اغلب مزیتی برای انتشار انگل ایجاد می‌کند (۲۲). زیست‌شناس چک به نام یاروسلاو فلگر، با بررسی تأثیر این انگل بر رفتار موش‌های آلوده ادعایی کند که انگل توکسoplasmای گوندی قادر است مغز را کنترل کند و در رفتارهای ما تأثیر بگذارد. توکسoplasmای

برای توکسوپلاسمای هستند، زیرا گربه‌ها به ندرت آن‌ها را می‌خورند. در این شرایط، القای تغییرات رفتاری به عنوان "وادرسازی انگلی" نامیده می‌شود (۳۸). عفونت به انگل با محركهای دمتیلاسیون ژن‌های خاص در آمیگدال مغزی میزبان‌های واسط همراه است که مدارهای دوپامین‌ریک مرتبط با ترس را اصلاح می‌کنند. به طور مشابه، توکسوپلاسمای گوندی با تغییرات رفتاری در انسان مرتبه است. یک مطالعه جدیدتر نشان می‌دهد که شیوع عفونت توکسوپلاسمایک پیش‌بینی کننده مثبت و ثابت برای فعالیت کارآفرینی است. ترس از شکست در افراد آلوده که بیشتر از دیگران مایل به راهنمایی کسب‌وکار خود هستند اهمیت کمتری دارد. این عناصر تاثیر جالبی را بر رفتارها و ارتباط احتمالی آن‌ها با توکسوپلاسموز که عموماً در بزرگ‌سالان خوش‌خیم تلقی می‌شود، موجب می‌گردد (۳۵, ۲۲).

مطالعات متعددی در مورد ارتباط بین توکسوپلاسموز نهفته و پارامترهای رفتاری در انسان انجام شده است. جالب است که این پارامترها در مردان و زنان آلوده متفاوت است. به عنوان مثال، هوش، عطفوت (گرم، برون‌گرا، توجه به دیگران، مهربان، راحت، مشارکت کننده و افراد دوست‌داشتی) و قدرت فراخود (حکومت آگاهانه، وظیفه‌شناس، سازگار، اخلاق‌گرا، ثابت و مقید به قانون) در زنان مبتلا بیشتر است. در حالی که مردان مبتلاز هوش، قدرت فراخود و تنوع طلبی پایین‌تری برخوردارند (تنوع طلبی کم نشان دهنده شخصیت‌های سفت و سخت، وفادار، صبور و صرفه‌جو است). هم مردان و هم زنان آلوده سطوح بالاتری از تمایل به گناه دارند. آن‌ها تمایل دارند که بیشتر نگران بوده، نسبت به خود شک داشته باشند و همچنین نگران، مستعد گناه، نامن، نگران کننده و خودسرزنش شوند (۳۹-۴۱).

فلگر پیشنهاد کرد: «مردان آلوده به احتمال زیاد قوانین را نادیده می‌گیرند و مصلحت‌گرا، شکاک، حسودتر و متعصب‌تر هستند و زنان آلوده به احتمال زیاد خونگرم، اجتماعی، صمیمی، باوجودان، پیگیر، و اخلاق‌مدار هستند» (۴۰, ۳۵). علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داد که عفونت با توکسوپلاسمای گوندی در انسان می‌تواند باعث پایین‌بودن عکس‌العمل و عملکرد روانی حرکتی شود (۴۳, ۴۲). همچنین زنان و مردان مبتلا به این بیماری میل و اشتیاق برای یافتن محركهای جدید نداشته و به عبارت دیگر انسان‌های بی‌انگیزهای هستند (۴۴). در سال‌های اخیر تغییرات رفتاری و شخصیتی وسیع در افراد جامعه ایران مشهود است، تاثیر فاکتورهایی نظیر شرایط اقتصادی فرهنگی و حتی برخی از عوامل عفونی در ایجاد این نوع از تغییرات مورد مطالعه و تایید محققان قرار گرفته است که مطالعات مختلف اثر انگل توکسوپلاسمای در ایجاد این نوع تغییرات را نیز تایید نموده

گر به مرتبط است. در آزمایشات انجام‌شده موش‌های آلوده به توکسوپلاسمای گوندی ترشیان از بُوی ادرار گر به را از دست دادند. این انگل در واقع مغز را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که بُوی ادرار گر به برای موش‌ها جذاب شده، بنابراین آن‌ها به سوی این دشمن سوق داده می‌شوند. این عمل برای انگل که به منظور تولیدمثل باشد خود را به رو ده گر به برساند، خوشایند است (۳۵, ۲۲).

مطالعات دیگر نشان دادند که اجتناب جوندگان آلوده به توکسوپلاسمای نسبت به شکارچیان (گر به) به نسبت حیوانات سالم کاهش دارد. این رویداد باعث فعال تر شدن و مواجهه بیشتر جوندگان آلوده با شکارچیان می‌شود که ممکن است منجر به افزایش خطر شکار جوندگان آلوده شود و همچنین به توکسوپلاسمای امکان ادامه و تکمیل چرخه زندگی داده شود که باعث افزایش انتقال انگل می‌گردد (۳۷, ۳۶). این مشاهدات با فرضیه «دستکاری رفتاری» موافق است، یعنی انگل رفتار جوندگه را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که شانس ورود انگل به گر به و تکمیل چرخه زندگی آن افزایش یابد و انگل ممکن است با افزایش میزان انتقال، رفتار میزبان را به نفع خود تغییر دهد (۳۷). توکسوپلاسمای گوندی از سلول‌های ایمنی برای تولید انتقال دهنده عصبی گابا (GABA) که باعث کاهش ترس و اضطراب در موش‌ها و انسان‌ها می‌شود، استفاده می‌کند (۳۵, ۲۲).

در سال ۱۹۹۰، فلگر به طور اتفاقی متوجه شد که به توکسوپلاسمای مبتلا شده است. یکی از همکارانش در همان زمان یک آزمایش تشخیصی با فرض اثر توکسوپلاسمای در کاهش ترس موش‌ها طراحی کرده بود و تصمیم گرفت آن را روی فلگر آزمایش کند. در طی ۱۵ سال، با استفاده از آزمایش و تجزیه و تحلیل داده‌های سیستم درمانی، فلگر ارتباط جالب توجهی بین انگل توکسوپلاسمای و رفتار انسان کشف کرد (۲۲, ۳۵). او مشاهده کرد که فرد آلوده به توکسوپلاسمای بدليل تاخیر در پاسخ به محركهای دار و برابر بیشتر از افراد سالم در معرض خطر تصادف رانندگی قرار دارد. همچنین خطر ابتلاء به اسکیزوفرنی در افراد مبتلا بالاتر از افراد سالم است. پژوهش‌های دیگری که در این زمینه انجام شده بیانگر ارتباط بین انگل توکسوپلاسمای و افزایش خطر خودکشی است (۳۵). مطالعات اخیر نشان داد که عفونت نهفته با توکسوپلاسمای گوندی می‌تواند پارامترهای رفتاری انسان و جوندگان را تغییر دهد (۳۵). این تغییرات در جوندگان با اصطلاح "دستکاری انگل" و در انسان با "وادرسازی انگل" نامگذاری شده‌اند (۱۸). یک توضیح می‌تواند این باشد که انگل بر مغز به گونه‌ای تاثیر می‌گذارد که موجب بروز بیماری روانی شود یا این که سیستم ایمنی را مجاب به حمله به مغز می‌کند (۲۲, ۳۵). انسان‌ها میزبانان بن‌بست

یک مطالعه مژویی به بررسی ارتباط انگل توکسoplasmای اسکیزوفرنی بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۳ پرداختند. نتایج ۵۵۴ مقاله بین این سال‌ها نشان داد که هر ساله از هر ۱۰۰۰۰ نفر بین ۱۲ تا ۶۰ سال یک نفر به اسکیزوفرنی مبتلا می‌شود (۴۲). در یک مطالعه مژویی سیستماتیک انجام گرفته در ایران Odds ratio IgG ضد توکسoplasmای افراد مبتلابه اسکیزوفرنی نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۱/۵۰ و ۱/۲۰۳ گزارش شد که معنی دار بود. همچنین در مورد IgM ضد توکسoplasmای odds ratio در گروه اسکیزوفرنی ۱/۵۴ در گروه کنترل ۱/۰۳ تعیین شد که معنی دار نگردید (۴۳). در مطالعه دیگری که توسط میراحمدی و همکاران روی بیماران مبتلابه اسکیزوفرنی در زاهدان با استفاده از روش مولکولی loop-mediated isothermal amplification یا LAMP و nested-PCR انجام گرفت، شیوع کلی توکسoplasmای در این بیماران ۵۵/۹ درصد گزارش شد (۴۴).

در مطالعه‌ای که بر روی سربازان آمریکایی انجام شد اولین ظهور آنتی‌بادی‌های ضد توکسoplasmای در نمونه‌های خون جمع‌آوری شده، ۶ ماه و حتی ۲ تا ۳ سال قبل از شروع اسکیزوفرنی شناسایی شد. این نشان می‌دهد که توکسoplasmوز ممکن است باعث اسکیزوفرنی در افراد دارای استعداد ژنتیکی و غیرژنتیکی شود نه این که اسکیزوفرنی احتمالاً با افزایش دوپامین و کاهش تریپتوфан در ارتباط است (۴۵).

دوپامین چرخه خواب، انگیزه، توجه، خلق‌خواه و فعالیت‌های اجتماعی را تنظیم می‌کند. همچنین، ارتباط بین دوپامین و اسکیزوفرنی به خوبی مشخص شده است. سطح برخی از انتقال‌دهنده‌های عصبی از جمله دوپامین همراه با نوراپی‌نفرين در بیماران مبتلابه توکسoplasmای نیز تحت تأثیر قرار می‌گيرد. فرآيندي که به عنوان بخشی از پاتوژنز اسکیزوفرنی نيز شناخته می‌شود. دوپامین همچنین در تنظیم ادرارکی، رفتاری و سایر ویژگی‌های عملکردنی مغز مهم است. سطوح بالای دوپامین با پاتوژنز انواع اختلالات عصبی مانند اسکیزوفرنی و شیدایی مرتب است. به همین دلیل، بسیاری از داروهای مورد استفاده برای درمان اختلالات عصبی، دوپامین را در بخشی از اثر خود مورد هدف قرار می‌دهند (۴۶). افزایش سطح دوپامین در مغز موش‌های آلوده به توکسoplasmای در سال ۱۹۸۵ توصیف شد. ژنوم توکسoplasmای حاوی دو ژن آروماتیک اسید هیدروکسیلаз است که مستقیم روی سنتز دوپامین/سروتونین تاثیر می‌گذارد (۴۷). در عین حال، کاهش غلظت سروتونین می‌تواند مسئول افسردگی و کچ‌خلقی مشاهده شده در بیماران باشد. برای ذوقیت‌های موجود در کیست‌های

است (۴۸، ۴۹).

حال سوالی که مطرح می‌گردد این است که عفونت توکسoplasmوز با چه مکانیسم‌های دیگری موجب تغییر رفتار میزبان می‌گردد؟

اولین مکانیسم اثر نوروترنسミترها در مغز میزبان واسط است. نتایج مطالعات In vitro افزایش آزادسازی دوپامین از نورون‌ها را نشان دادند. این وضعیت احتمالاً با بیان ژنهای کدکننده آنزیم‌های محدود کننده سرعت که در سنتز دوپامین نقش دارند در ارتباط است (۴۷). در این زمینه راهدار و همکاران تغییرات سطح نوروترنسミترهای مغزی را در رت‌های آلوده به توکسoplasmوز بررسی نمودند (۴۸). نتایج سطح بالاتری از دوپامین را در رت‌های آلوده نسبت به گروه کنترل نشان داد. اما مقدار سروتونین در گروه آلوده از گروه کنترل کمتر بود. همچنین گروه آلوده قادرت یادگیری و حافظه کمتری نسبت به گروه کنترل نشان داد. از طرف دیگر توکسoplasmوز موجب تغییر سیگنال‌های گلوتامات (glutamate) با القای مسیر کینورنین (kynurenine pathway) می‌شود. مکانیسم احتمالی دیگر از طریق مسیرهای ایمونولوژیک است. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مرتبط با عفونت توکسoplasmای می‌توانند از طریق فعل سازی میکروگلیال‌ها باعث فعل شدن آپوپتوز و تسهیل تخریب اعصاب گردند. این مکانیسم‌های گفته شده در مورد چگونگی تاثیر توکسoplasmای بر میزبان ممکن است در ایجاد علائم روانی در این بیماران نقش داشته باشد. زیرا نوروترنسミترها و اختلالات ایمونولوژیک همگی در پاتوفیزیولوژی مشکلات روانی دخیل هستند (۴۷).

۴. توکسoplasmای اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی (Schizophrenia) یک اختلال مزمن روانپریشکی شدید با شیوع بالا بوده که به عنوان نهیمین علت شایع ناتوانی در دنیا محسوب می‌شود. این بیماری اغلب در اوخر نوجوانی تا اوایل بزرگسالی دیده شده و می‌تواند در تمام طول عمر بیمار وجود داشته باشد (۴۹). اسکیزوفرنی بر تفکر، احساس و رفتار فرد تاثیر دارد. هذیان، توهם، گفتار بی‌نظم، رفتار ناخوشایند (تفکر اشتباه و رفتار و حرکات عجیب) و علائم نفی (عدم توانایی در صحبت کردن و ابراز احساسات) از علائم آن است (۵۰). عوامل اصلی دخیل در ایجاد پاتوژنز و علائم بالینی اسکیزوفرنی دوپامین، سروتونین (serotonin)، GABA و گلوتامات است. Grada و همکاران در سال ۲۰۲۴ به بررسی شیوع و ارزیابی فاکتورهای خطر توکسoplasmای گوندی در بیماران مبتلابه اسکیزوفرنی در رومانی پرداختند (۵۱). نتایج شیوع سرمی بالاتر آنتی‌بادی IgG را در بیماران مبتلابه اسکیزوفرنی (۳۹/۶۹ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (۳۱/۰۳ درصد) که افراد سالمی بودند نشان داد. Alkan و Sevik

خودکشی می‌کنند از نوعی اختلال روان‌پریشی رنج می‌برند. عوامل مستعد کننده خودکشی شامل بحران‌های حاد روانی-اجتماعی، اختلالات روانی، فاکتورهای خانوادگی یا ژنتیکی و تجربیات دوران کودکی است (۲۱). مطالعات مختلف، اختلالات خلقی را با پاتوزن‌های میکروبی مانند ویروس‌های هپرس، سیتومگالوویروس و توکسoplasmoma گوندی مرتبط می‌دانند. بنابراین، این عوامل عفونی ممکن است نقشی در خودکشی داشته باشند (۲۱، ۶۳). در یک مطالعه احتمال خودکشی زنان آلوود به توکسoplasmoma گوندی حدود ۲ برابر بیشتر از زنان فاقد انگل بوده است. خطر خودکشی با کاهش غلظت آنتی‌بادی‌های ضد توکسoplasmoma کاهش می‌یابد. در یک مطالعه دیگر که ارتباط توکسoplasmoma گوندی با میزان خودکشی در زنان را بررسی کرد، نشان دادند که ارتباط مثبتی بین میزان آلوودگی به توکسoplasmoma گوندی و خودکشی در ۲۰ کشور اروپایی وجود دارد که خودکشی در زنان در سن بالاتری نسبت به گروه کنترل داشته‌اند (۴۶). علاوه بر این، یک مطالعه ارتباط آنتی‌بادی‌های توکسoplasmoma گوندی و رفتار خودکشی را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داد که با گزارشات مربوط به ارتباط بین توکسoplasmoma و رفتار خودکشی در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی و به طور کلی بیماران روانی مطابقت دارد (۶۵، ۶۴، ۱۶). محققین توانستند نشانه‌های بیماری‌های روانی را کنترل کنند و این بین معناست که خودکشی این زنان به آلوودگی و نه فقط به مشکلات روانی مرتبط است. یک تحلیل آماری ارتباط بین تلاش به خودکشی با استفاده از روش‌های خشن و آلوودگی به انگل مزبور را نشان داد. این بررسی‌ها حاکی از آن است که احتمال خودکشی خشونت‌آمیز زنان آلوود ۱/۸ برابر زنان غیرآلووده است (۲۲، ۳۵). همچنین شیوع توکسoplasmoz با بروز قتل نیز در ارتباط است، که نشان می‌دهد این انگل همچنین می‌تواند مسئول جدی ترین نقص در رفتار اجتماعی باشد (۶۶). طی مطالعه انجام گرفته توسط فخار و همکاران در استان مازندران، ۴۲/۹ درصد بیماران با تلاش برای خودکشی و ۱۶/۳ درصد گروه کنترل از نظر ایمونولوژیکی در ضد توکسoplasmoma مثبت بودند (۶۷). IgG سروپارازیتیوتی در این بیماران در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال ۲۲/۳ برابر بالاتر از گروه کنترل بود. این یافته نمایانگر این است که عفونت نهفته توکسoplasmoma در بین افرادی که تلاش برای خودکشی داشته‌اند مقدار قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است. این وضعیت نشان‌دهنده ارتباط بالقوه بین توکسoplasmoz نهفته و تلاش برای خودکشی در استان مازندران است.

در واقع توکسoplasmoma از طریق دو مسیر بر رفتارهای

بافتی نیز این آنزیم‌ها را بیان می‌کند و دوپامین را در بافت اطراف آزاد می‌نماید. توزیع کیست‌ها در مغز نسبتاً تصادفی بوده و احتمالاً محل ورود سلول‌های دندریتیک فعال شده حاوی انگل در مغز را منعکس می‌کند (۵۷).

از طرف دیگر تریپتوفان یا اسید کینورنیک (kynurenic acid) و همچنین سایر محصولات بیولوژیکی فعال متabolیسم تریپتوفان، ممکن است مسئول اثرات رفتاری توکسoplasmoz باشند. تریپتوفان یک اسید‌آمینه ضروری برای بسیاری از انگل‌ها از جمله توکسoplasmoma است. یکی از نقش‌های حفاظتی γ -IFN القای سنتز این‌دول آمین (Indoleamine-2,3 dioxygenase-IDO) و تریپتوفان دی‌اسکیزناز (Tryptophan dioxygenase-TDO) است که در اختلال متabolیسم تریپتوفان موجب تخلیه سریع این اسید‌آمینه می‌شود. کاهش در دسترس بودن تریپتوفان نه تنها می‌تواند منجر به گرسنگی انگل‌ها شود بلکه از رشد آن‌ها نیز جلوگیری نموده و باعث تجمع برخی متabolیت‌های مضر به ویژه اسید کینورنیک که آناتاگونیست گیرنده گلوتاماتریک N-متیل-D-آسپارتات (N-metyl-D aspartate-NMDA) و رسپتور نیکوتینیک بوده می‌شود که در اسکیزوفرنی نقش مهمی ایفا می‌کند (۴۹، ۵۸).

مطالعات ایمونولوژیک مختلفی نیز در این زمینه انجام گرفته است. افزایش سطح سیتوکاین التهابی IL-8 و TNF α در دوران بارداری با افزایش خطر اسکیزوفرنی و حتی سایر بیماری روانی در میان فرزندان مرتبط است. در زنان باردار دارای آنتی‌بادی IgM توکسoplasmoma گوندی نیز افزایش سطح IL-8 گزارش شده است. IL-8 مسئول فعال شدن و گردش مجدد نوتروفیل‌ها بوده و در طول عفونت اولیه با توکسoplasmoma گوندی افزایش می‌یابد. چندین گزارش افزایش سطح IL-2 و IL-6 در بیماران اسکیزوفرنی دیده شده است. IL-6 نقش محافظتی در طول عفونت اولیه با توکسoplasmoma دارد و مושهای دارای کمبود IL-6 بیشتر مستعد ابتلاء عفونت توکسoplasmoma هستند. IL-6 همچنین نشانگر توکسoplasmoz چشمی نیز است (۶۰-۶۲).

۵. توکسoplasmoz و خودکشی

خودکشی یک مشکل جهانی بهداشتی است که سالانه عامل ۱ میلیون مرگ در سراسر جهان با میانگین نرخ مرگ و میر سالانه ۱۴/۵ در هر ۱۰۰۰۰ نفر است. علل غیرطبیعی مرگ ناشی از اقدام به خودکشی یا تصادفات رانندگی بار عمدای را بر سلامت جهانی تحمیل می‌کند. مهمترین عوامل خطر برای خودکشی اختلالات روان‌پریشی است و تخمین‌زده می‌شود که تا ۹۰ درصد از افرادی که

حدود ۱/۴ میلیون نفر در اثر جراحات جاده‌ای جان خود را از دست داده و بین ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر از تصادفات جاده‌ای غیرکشنده رنج می‌برند و بسیاری از آن‌ها در اثر جراحت دچار معلولیت شده‌اند. تصادفات جاده‌ای در بین ۱۰ علت اصلی مرگ‌ومیر در سطح جهان هستند. به گفته سازمان بهداشت جهانی، تصادفات رانندگی از مهم‌ترین مشکلات در زمینه مسائل اجتماعی، اقتصادی و سلامت انسانی است (۷۲، ۷۴). بر اساس نتایج مطالعه مروری که توسط Sutterland (۷۴) انجام گرفت رابطه آماری معنی‌داری بین ۱/۶۹ انتی‌بادی بر علیه توکسوپلاسمما و تصادفات جاده‌ای ($Odds ratio = ۱/۶۹$) بدست آمد (۷۴). قاسمی‌راد و همکاران در یزد به بررسی خطر بالای تصادفات جاده‌ای در افراد مسن مبتلا به توکسوپلاسمما پرداختند (۷۵). نتایج مطالعه میزان بالای تصادفات را در افراد مبتلا به توکسوپلاسمما (۳۶/۷ درصد) نسبت به گروه کنترل (۲۰ درصد) نشان داد. همچنین این میزان در افراد بین ۳۵-۶۹ سال (۴۰ درصد) نسبت به جوان‌ترها (۳۲/۹ درصد) افزایش بیشتری نشان داد. نتیجه اینکه افراد با توکسوپلاسموز نهفته ریسک بالاتری از تصادفات را نسبت به افراد سالم داشته و این خطر در افراد مسن نیز بالاتر است.

در مطالعات حیوانی مختلف انجام گرفته تغییرات رفتاری مختلفی بعد از عفونت با توکسوپلاسمما در موش‌ها و رت‌ها به ثبت رسیده است. افزایش زمان واکنش به محرک‌ها، پردازش عصبی کنترلر، کاهش دامنه توجه و افزایش رفتارهای پر خطر از این عوامل هستند (۷۶، ۷۷، ۴۳) (براساس سایر مطالعات، ناهنجاری‌هایی مانند کاهش رفلکس‌های عملکردی- حرکتی و کاهش تمکز و ظرفیت یادگیری همراه با طولانی شدن زمان واکنش عضلانی نقش مهمی در تصادفات جاده‌ای در انسان به علت پاتوژن توکسوپلاسموز نهفته دارند (۷۸)). این فاکتورها همگی خطر تصادفات جاده‌ای در افراد با توکسوپلاسموز نهفته را افزایش می‌دهند.

مکانیسم‌های بیولوژیک گفته شده در مورد این که چگونه توکسوپلاسمای نهفته منجر به افزایش ریسک ابتلاء به اسکیزوفرنی و تمایل به خودکشی می‌گردد در تصادفات جاده‌ای نیز نقش دارند.

۷. بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، جنبه‌های مختلف توکسوپلاسموز نهفته در علت‌شناسی برخی اختلالات روانی مورد بحث قرار گرفت. یکی از شگفت‌انگیزترین جنبه‌های انگل‌شناسی، توانایی انگل در تغییر رفتار میزان خود به گونه‌ای است که انتقال و تولید مثال آن را تسهیل کند. این موقعیت از طریق تغییرات اپی ژنتیکی با تعدیل بیان برخی از ژن‌های

خودکشی موثر است: اختلال در سنتز دوبامین و همچنین فعال‌سازی اندول‌آمین-۲،۳-دی‌اکسیژناز (IDO) که در کاهش میزان سروتونین مغز موثر است (۱۶). توکسوپلاسمما با تحریک لنفوцит‌ها و ماکروفازها موجب تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6، IFN-γ و IL-12 می‌شود. در پاسخ به عفونت توکسوپلاسمما تولید این سایتوکاین‌ها موجب افزایش kynurenine فعالیت دو آنزیم کینورکین مونو‌اکسیژناز [kynurenine monooxygenase (KMO)] و IDO می‌شود. در متابولیسم اسید‌آمینه تریپتوفان این دو آنزیم محدود می‌شوند. تخلیه تریپتوفان از طریق مسیر کینورکین (هیدروکسیل کینورکین OH-3)، کینورنین (hydroxyl kynurenine-3) و اسید کینولینیک (QUIN) (کینورنین (kynurenine) رشد و گسترش توکسوپلاسموز را محدود می‌کند. همین طور با کاهش سنتز سروتونین در مغز حساسیت به عوامل خطر مانند خودکشی و حتی پرخاشگری و افسردگی افزایش می‌یابد. تغییرات ایجادشده در انتقال عصبی گلوتامات و دوبامین در رفتار خودکشی نقش کلیدی دارند (۶۸، ۱۶).

در افراد با سابقه خودکشی کورتکس پیشانی و هسته‌های بادامی مغز تغییرات هیستوپاتولوژیکی وسیعی می‌یابند. از آنجا که تعداد زیادی از کیست‌های انگل توکسوپلاسمما در این نواحی مغز مستقر می‌شوند، ممکن است توازن بین میانجی‌های عاطفی و رفتاری را مختل نموده و منجر به افزایش خطر خودکشی گردد (۶۹).

تغییرات مختلفی مانند تغییرات آناتومیک، ایمونولوژیک، پاتولوژیک، انتقال‌دهندهای عصبی و بیان ژن ممکن است در طول عفونت مغز با توکسوپلاسمما گوندی رخ دهد. برخی از این تغییرات ممکن است در علت‌شناسی اختلالات عصبی مختلف نیز نقش داشته باشند (۷۰، ۷۱). هیپوکامپ یک ساختار دوطرفه منحنی شکل از قشر مغز است. در فرآیندهای فیزیوپاتولوژیکی با عملکردهای بالاتری مانند یادگیری، حافظه، هوشیاری و پردازش اطلاعات و زبان نقش دارد. آمیگدال نیز هسته‌های بادامی شکل در قلب تلاسنفالن بوده که با طیف وسیعی از عملکردهای شناختی از جمله احساسات، یادگیری، حافظه، توجه و ادراک مرتبط است (۷۲). مطالعات تجربی نشان دادند که رابطه بین توکسوپلاسموز و خودکشی با تروپیسم کیست‌های توکسوپلاسمما گوندی در قسمت متراکم‌تر هسته آمیگدال یا قشر پیشانی، که به طور معمول در تنظیم رفتار نقش دارند تقویت می‌شود. در این قسمت تغییرات هیستوپاتولوژیک وسیعی دیده می‌شود و همچنین بیشترین تأثیر را بر هیپوکامپ و آمیگدال دارد (۱۶).

۶. توکسوپلاسمما و تصادفات جاده‌ای

براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) سالانه

References

- Hosseini SA, Sharif M, Sarvi S, Abediankenari S, Hashemi-Soteh MB, Amouei A, et al. Genetic characterization of Toxoplasma gondii in Iranian HIV positive patients using multilocus nested-PCR-RFLP method. *Parasitology*. 2020;147(3):322-8. [PubMed ID:31727203]. [PubMed Central ID:PMC10317644]. <https://doi.org/10.1017/S0031182019001598>.
- Amouei A, Sharif M, Hosseini SA, Sarvi S, Mizani A, Salehi S, et al. Prevalence of Toxoplasma Gondii Infection in Domestic and Migrating Birds from Mazandaran Province, Northern Iran. *Avian Biol Res*. 2018;11(1):12-5. <https://doi.org/10.3184/175815617x15105842200290>.
- Amouei A, Sarvi S, Mizani A, Hashemi-Soteh MB, Salehi S, Javidnia J, et al. Genetic characterization of Toxoplasma gondii in meat-producing animals in Iran. *Parasit Vectors*. 2022;15(1):255. [PubMed ID:35821057]. [PubMed Central ID:PMC9277799]. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05360-1>.
- Rahmanian V, Rahmanian K, Jahromi AS, Bokaie S. Seroprevalence of toxoplasma gondii infection: An umbrella review of updated systematic reviews and meta-analyses. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):3848-55. [PubMed ID:33110778]. [PubMed Central ID:PMC7586519]. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_753_20.
- Daryani A, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, Ahmadpour E, Shokri A, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in the Iranian general population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014;137:185-94. [PubMed ID:24887263]. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.05.015>.
- Mizani A, Alipour A, Sharif M, Sarvi S, Amouei A, Shokri A, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in Iranian women and risk factors of the disease: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Health*. 2017;45:7. [PubMed ID:28413330]. [PubMed Central ID:PMC5389165]. <https://doi.org/10.1186/s41182-017-0048-7>.
- Ahmadpour E, Daryani A, Sharif M, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, et al. Toxoplasmosis in immunocompromised patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(12):1503-10. [PubMed ID:25500647]. <https://doi.org/10.3855/jidc.4796>.
- Furtado JM, Smith JR, Belfort R, Gattey D, Winthrop KL. Toxoplasmosis: a global threat. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(3):281-4. [PubMed ID:21887062]. [PubMed Central ID:PMC3162817]. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.83536>.
- Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(1). [PubMed ID:33239310]. [PubMed Central ID:PMC7690944]. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-19>.
- Azimi K, Amouei A, Sharif M, Sarvi S, Shams N, Mizani A, et al. Diagnosis of Toxoplasmosis in Ruminants Aborted Fetuses in Northern Iran Using Molecular and Bioassay Techniques. *Iran J Parasitol*. 2021;16(2):229-35. [PubMed ID:35997346].

مارخ می‌دهد. پاتوفیزیولوژی بیماری‌های روانی از اختلال عملکرد مغز سرچشمه می‌گیرد. از آنجایی که مغز یکی از مهم‌ترین مکان‌های تشکیل کیست‌های توکسولاسما است، تغییرات مختلفی در آن ممکن است در طول عفونت رخ دهد. برخی از این تغییرات ممکن است در علت‌شناسی اختلالات روانی مختلف نیز نقش داشته باشد. تاکنون، مکانیسم‌های مختلفی مبنی بر دخالت عفونت توکسولاسما در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های روانی مطرح شده است. نقش عفونت توکسولاسما در ناهنجاری‌های هیپوکامپ و آمیگدال، تغییرات انتقال‌دهنده‌های عصبی (بهویژه دوپامین)، پاسخ‌های التهابی در مغز، متابولیسم تریپتوфан و تشکیل اسید کینورنیک از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها هستند. در جوامع امرروزی با افزایش شیوع توکسولاسما تغییرات وسیع رفتاری در بین مردم دیده می‌شود که باید مورد توجه قرار گیرد.

مشارکت نویسنده‌گان:

ف. پ. و آ. م.: ایده و طراحی مطالعه؛ ف. ف.، س. پ. و ح. ن. م.: جمع‌آوری داده‌ها؛ س. ا.، ع. س.، ب. ر. و م. ز.: آنالیز و تفسیر نتایج؛ ف. پ. و آ. م.: نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسنده‌گان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

حمایت مالی و معنوی:

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سازمان‌های تامین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیر انتفاعی دریافت نکرد.

تضاد منافع:

نویسنده‌گان هیچ تضاد منافع را اعلام نمی‌کنند.

ID:34557237]. [PubMed Central ID:PMC8418659]. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v16i2.6273>.

11. Nayeri T, Sarvi S, Daryani A. Effective factors in the pathogenesis of Toxoplasmagondii. *Heliyon*. 2024;10(10):e31558. [PubMed ID:38818168]. [PubMed Central ID:PMC11137575]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31558>.

12. Dalimi A, Abdoli A. Latent toxoplasmosis and human. *Iran J Parasitol*. 2012;7(1):1-17. [PubMed ID:23133466]. [PubMed Central ID:PMC3488815].

13. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: Toxoplasma Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. *Trends Parasitol*. 2017;33(7):519-31. [PubMed ID:28483381]. [PubMed Central ID:PMC5549945]. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.04.001>.

14. Holec-Gasior L, Solowinska K. IgG Avidity Test as a Tool for Discrimination between Recent and Distant Toxoplasma gondii Infection-Current Status of Studies. *Antibodies (Basel)*. 2022;11(3). [PubMed ID:35997346].

- [PubMed Central ID:PMC9397011]. <https://doi.org/10.3390/antib11030052>.
15. Ahmadpour E, Babaie F, Kazemi T, Mehrani Moghaddam S, Moghimi A, Hosseinzadeh R, et al. Overview of Apoptosis, Autophagy, and Inflammatory Processes in Toxoplasma gondii Infected Cells. *Pathogens*. 2023;12(2). [PubMed ID:36839525]. [PubMed Central ID:PMC9966443]. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020253>.
16. Soleymani E, Faizi F, Heidarimoghadam R, Davoodi L, Mohammadi Y. Association of *T. gondii* infection with suicide: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20(1):766. [PubMed ID:32448258]. [PubMed Central ID:PMC7245947]. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08898-w>.
17. Liu T, Gao P, Bu D, Liu D. Association between Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders: a cross-sectional study in China. *Sci Rep*. 2022;12(1):15092. [PubMed ID:36064811]. [PubMed Central ID:PMC9445102]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16420-y>.
18. Cossu G, Preti A, Gyppaz D, Gureje O, Carta MG. Association between toxoplasmosis and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2022;153:284-91. [PubMed ID:35870353]. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.013>.
19. Alvarado-Esquivel C, Sanchez-Anguiano LF, Hernandez-Tinoco J, Berumen-Segovia LO, Torres-Prieto YE, Estrada-Martinez S, et al. Toxoplasma gondii Infection and Mixed Anxiety and Depressive Disorder: A Case-Control Seroprevalence Study in Durango, Mexico. *J Clin Med Res*. 2016;8(7):519-23. [PubMed ID:27298660]. [PubMed Central ID:PMC4894021]. <https://doi.org/10.14740/jcmr2576w>.
20. Sayyah M, Arjmand R. [Toxoplasma and psychiatric disorders]. *Koomesh* 2023;25(5). Persian.
21. Amouei A, Moosazadeh M, Nayeri Chegeni T, Sarvi S, Mianzani A, Pourasghar M, et al. Evolutionary puzzle of Toxoplasma gondii with suicidal ideation and suicide attempts: An updated systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis*. 2020;67(5):1847-60. [PubMed ID:32198980]. <https://doi.org/10.1111/tbed.13550>.
22. Desmettre T. Toxoplasmosis and behavioural changes. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(3):e89-e93. [PubMed ID:31980266]. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.01.001>.
23. Khan IA, Moretto M. Immune responses to Toxoplasma gondii. *Curr Opin Immunol*. 2022;77:102226. [PubMed ID:35785567]. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102226>.
24. Sasai M, Yamamoto M. Innate, adaptive, and cell-autonomous immunity against Toxoplasma gondii infection. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1-10. [PubMed ID:31827072]. [PubMed Central ID:PMC6906438]. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0353-9>.
25. Khan IA, Ouellette C, Chen K, Moretto M. Toxoplasma: Immunity and Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2019;6(1):44-50. [PubMed ID:31179204]. [PubMed Central ID:PMC6547811]. <https://doi.org/10.1007/s40588-019-0114-5>.
26. Poncet AF, Blanchard N, Marion S. Toxoplasma and Dendritic Cells: An Intimate Relationship That Deserves Further Scrutiny. *Trends Parasitol*. 2019;35(11):870-86. [PubMed ID:31492624]. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.08.001>.
27. Bhadra R, Gigley JP, Weiss LM, Khan IA. Control of Toxoplasma reactivation by rescue of dysfunctional CD8+ T-cell response via PD-1-PDL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9196-201. [PubMed ID:21576466]. [PubMed Central ID:PMC3107287]. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015298108>.
28. Prandota J. Possible link between Toxoplasma gondii and the anosmia associated with neurodegenerative diseases. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(3):205-14. [PubMed ID:24413543]. [PubMed Central ID:PMC10852608]. <https://doi.org/10.1177/153317513517049>.
29. Abo-Al-Ela HG. Toxoplasmosis and Psychiatric and Neurological Disorders: A Step toward Understanding Parasite Pathogenesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(16):2393-406. [PubMed ID:31268676]. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00245>.
30. Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):3-8. [PubMed ID:25725931]. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.028>.
31. Mentzer A, Perry M, Fitzgerald N, Barrington S, Siddiqui A, Kulasegaram R. Is it all cerebral toxoplasmosis? *Lancet*. 2012;379(9812):286. [PubMed ID:22265631]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61579-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61579-1).
32. Hamoo R, Nawaf Al-Tai Z. The Histopathological & Behavioral Changes on Mice Experimentally Infected with Toxoplasma Gondii. *NTUJ Agriculture Veterinary Sci*. 2023;3(2). <https://doi.org/10.56286/ntujavs.v3i2.508>.
33. Etewa S, Sarhan M, Moawad H, Mohammad S, Samir M, Kandil A, et al. Behavior and neuropsychiatric changes in experimental chronic toxoplasmosis: Histopathological and immunohistochemical studies. *Parasitologists United J*. 2021;14(2):183-92. <https://doi.org/10.21608/puj.2021.75319.1120>.
34. Figueiredo CA, Dusdau HP, Steffen J, Ehrentraut S, Dunay MP, Toth G, et al. The neuropeptide PACAP alleviates *T. gondii* infection-induced neuroinflammation and neuronal impairment. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):274. [PubMed ID:36403002]. [PubMed Central ID:PMC9675261]. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02639-z>.
35. Flegr J. Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):757-60. [PubMed ID:17218612]. [PubMed Central ID:PMC2526142]. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl074>.
36. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sапolsky RM. Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6442-7. [PubMed ID:17404235]. [PubMed Central ID:PMC1851063]. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608310104>.

37. Choopani S, Kiani BK, Aliaakbari S, Babaie J, Golkar M, Gholami Pourbadie H. [Investigating the effect of Toxoplasma gondii infection on spatial learning and memory in rats]. *Koomesh*. 2023;25(5). Persian.
38. Webster JP. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes Infect*. 2001;3(12):1037-45. [PubMed ID:11580990]. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01459-9](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01459-9).
39. Flegl J, Preiss M, Klose J, Havlicek J, Vitakova 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(3):253-68. [PubMed ID:12853170]. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(03\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(03)00075-9).
40. Flegl J, Kodym P, Tolarova V. Correlation of duration of latent Toxoplasma gondii infection with personality changes in women. *Biol Psychol*. 2000;53(1):57-68. [PubMed ID:10876065]. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00034-X).
41. Novotna M, Havlicek J, Smith AP, Kolbekova P, Skallova A, Klose J, et al. Toxoplasma and reaction time: role of toxoplasmosis in the origin, preservation and geographical distribution of Rh blood group polymorphism. *Parasitology*. 2008;135(11):1253-61. [PubMed ID:18752708]. <https://doi.org/10.1017/S003118200800485X>.
42. Flegl J, Novotna M, Lindova J, Havlicek J. Neurophysiological effect of the Rh factor. Protective role of the RhD molecule against Toxoplasma-induced impairment of reaction times in women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(4):475-81. [PubMed ID:18766148].
43. Havlicek J, Gasova ZG, Smith AP, Zvara K, Flegl J. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology*. 2001;122(Pt 5):515-20. [PubMed ID:11393824]. <https://doi.org/10.1017/S0031182001007624>.
44. Lindova J, Novotna M, Havlicek J, Jozifkova E, Skallova A, Kolbekova P, et al. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2006;36(14):1485-92. [PubMed ID:16978630]. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.07.008>.
45. Flegl J. Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma-human model in studying the manipulation hypothesis. *J Exp Biol*. 2013;216(Pt 1):127-33. [PubMed ID:23225875]. <https://doi.org/10.1242/jeb.073635>.
46. Sugden K, Moffitt TE, Pinto L, Poulton R, Williams BS, Caspi A. Is Toxoplasma Gondii Infection Related to Brain and Behavior Impairments in Humans? Evidence from a Population-Representative Birth Cohort. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148435. [PubMed ID:26886853]. [PubMed Central ID:PMC4757034]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148435>.
47. Sutterland AL, Mounir DA, Ribbens JJ, Kuiper B, van Gool T, de Haan L. Toxoplasma gondii Infection and Clinical Characteristics of Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2020;1(1). <https://doi.org/10.1093/schizbulopen/sga042>.
48. Rahdar M, Farbod Y, Seydinejad S, Zarrin M. Does Toxoplasma Change the Behavior of Their Host? *SSRN*. 2023;Preprint.
49. Fuglewicz AJ, Piotrowski P, Stodolak A. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(6):1031-6. [PubMed ID:29068607]. <https://doi.org/10.17219/acem/61435>.
50. Shakib Y, Hadighi R, Rafiei Sefiddashti R. [Toxoplasmosis and its Relationship with Various Mental Disorders]. *Razi J Med Sci*. 2022;29(8):252-66. Persian.
51. Grada S, Mihu AG, Oatis DA, Marc CC, Chicea LM, Petrescu C, et al. Seroprevalence and Associated Risk Factors of Toxoplasma gondii in Patients Diagnosed with Schizophrenia: A Case-Control Cross Sectional Study. *Biomedicines*. 2024;12(5). [PubMed ID:38790960]. [PubMed Central ID:PMC11117935]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050998>.
52. Şevik AE, Alkan S. Toxoplasmosis and Schizophrenia Publication Activity in 1991-2023: A Web of Science-Based Bibliometric Analysis. *Central Asian J Medi Hypotheses Ethics*. 2023;4(2):100-11. <https://doi.org/10.47316/cajmh.2023.4.2.05>.
53. Montazeri M, Moradi E, Moosazadeh M, Hosseini SH, Fakhar M. Relationship between Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders in Iran: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(8):e0284954. [PubMed ID:37552680]. [PubMed Central ID:PMC10409283]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284954>.
54. Mirahmadi H, Hasanzadeh R, Malek Raeesi H, Fallahi S, Khoshima Shahraki M, Badirzadeh A. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay to Detect Toxoplasmosis in Schizophrenia Patients. *Iran J Parasitol*. 2020;15(3):299-306. [PubMed ID:33082793]. [PubMed Central ID:PMC7548473]. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i3.4193>.
55. Holub D, Flegl J, Dragomirecka E, Rodriguez M, Preiss M, Novak T, et al. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(3):227-38. [PubMed ID:23126494]. <https://doi.org/10.1111/acps.12031>.
56. Eftekharian S, Rahmati Roodsari S, Arab-Mazar Z, Rahimi M. Schizophrenia: the dark side of Toxoplasmosis. *Int Clin Neuroscience J*. 2021;8(2):53-4.
57. Berenreiterova M, Flegl J, Kubena AA, Nemec P. The distribution of Toxoplasma gondii cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28925. [PubMed ID:22194951]. [PubMed Central ID:PMC3237564]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925>.
58. Divanovic S, Sawtell NM, Trompette A, Warning JL, Dias

- A, Cooper AM, et al. Opposing biological functions of tryptophan catabolizing enzymes during intracellular infection. *J Infect Dis.* 2012;205(1):152-61. [PubMed ID:21990421]. [PubMed Central ID:PMC3242739]. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir621>.
59. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull.* 2007;33(3):652-3. [PubMed ID:17434932]. [PubMed Central ID:PMC2526138]. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm030>.
60. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):889-95. [PubMed ID:15121655]. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.889>.
61. Rostami Nejad M, Sherafat SJ, Roshani M, Telkabadi M, Lahmi F, Cheraghipour K, et al. The evaluation of interleukin-8 chemokine in chronic and acute Toxoplasma gondii infection. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011;4(1):34-7. [PubMed ID:24834153]. [PubMed Central ID:PMC4017403].
62. Ju CH, Chockalingam A, Leifer CA. Early response of mucosal epithelial cells during Toxoplasma gondii infection. *J Immunol.* 2009;183(11):7420-7. [PubMed ID:19917706]. [PubMed Central ID:PMC3374343]. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900640>.
63. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 2008;13(5):470-9. [PubMed ID:18268502]. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.5>.
64. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. Toxoplasma gondii seropositivity and suicide rates in women. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(7):440-4. [PubMed ID:21716055]. [PubMed Central ID:PMC3128543]. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221416e>.
65. Yagmur F, Yazar S, Temel HO, Cavusoglu M. May Toxoplasma gondii increase suicide attempt-preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Sci Int.* 2010;199(1-3):15-7. [PubMed ID:20219300]. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.02.020>.
66. Lester D. Toxoplasma gondii and homicide. *Psychol Rep.* 2012;111(1):196-7. [PubMed ID:23045862]. <https://doi.org/10.2466/12.15.16.PRO.111.4.196-197>.
67. Fakhar M, Montazeri M, Nakhaei M, Soleymani M, Zarkariaei Z, Abbasi A, et al. Potential Association Between Latent Toxoplasma gondii Infection and Suicide Attempts: A Case-Control Registry-Based Study. *Foodborne Pathog Dis.* 2024;21(6):360-5. [PubMed ID:38568136]. <https://doi.org/10.1089/fpd.2023.0087>.
68. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC. The immunobiology of the innate response to Toxoplasma gondii. *Int J Parasitol.* 2009;39(1):23-39. [PubMed ID:18775432]. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.08.002>.
69. Eslamirad Z. [Behavioral and Personality Changes Caused by Toxoplasma: Imagination or Reality]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2019;27(8):1781-4. Persian. <https://doi.org/10.18502/ssu.v27i8.2032>.
70. Xiao J, Jones-Brando L, Talbot CC, Jr, Yolken RH. Differential effects of three canonical Toxoplasma strains on gene expression in human neuroepithelial cells. *Infect Immun.* 2011;79(3):1363-73. [PubMed ID:21149591]. [PubMed Central ID:PMC3067490]. <https://doi.org/10.1128/IAI.00947-10>.
71. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med.* 2000;30(1):117-25. [PubMed ID:10722182]. <https://doi.org/10.1017/s0033291799001567>.
72. Taupin P. *The Hippocampus: Neurotransmission and Plasticity in the Nervous System*. New York, USA: Nova Biomedical Books; 2007.
73. G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1151-210. [PubMed ID:28919116]. [PubMed Central ID:PMC5605883]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
74. Sutterland AL, Kuin A, Kuiper B, van Gool T, Leboyer M, Fond G, et al. Driving us mad: the association of Toxoplasma gondii with suicide attempts and traffic accidents - a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(10):1608-23. [PubMed ID:31010440]. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000813>.
75. Ghasemirad H, Aalazade MS, Shariatpanahi M, Owliaey H, Kargar M, Ghasemirad M, et al. Higher risk of car accidents in older patients with Toxoplasma Gondii in Yazd province, center of Iran: A Cohort Study. *Res Square.* 2022;Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2213735/v1>.
76. Tan D, Soh LJ, Lim LW, Daniel TC, Zhang X, Vyas A. Infection of male rats with Toxoplasma gondii results in enhanced delay aversion and neural changes in the nucleus accumbens core. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1808):20150042. [PubMed ID:25994671]. [PubMed Central ID:PMC4455797]. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0042>.
77. Daniels BP, Sestito SR, Rouse ST. An expanded task battery in the Morris water maze reveals effects of Toxoplasma gondii infection on learning and memory in rats. *Parasitol Int.* 2015;64(1):5-12. [PubMed ID:25220582]. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2014.09.002>.
78. Kocazeybek B, Oner YA, Turksoy R, Babur C, Cakan H, Sahip N, et al. 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(1-3):103-8. [PubMed ID:19356869]. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.03.007>.

Review Article

Toxoplasma Infection and Behavioral Changes: A Narrative Review

Fatemeh Parandin ¹, Soudabeh Etemadi ², Eissa Soleymani ³, Bahman Rahimi Esboei ³, Fariba Feizi ⁴, Hamed Noormohamadi ⁵, Sara Payami ⁶, Mohammad Zeinali ⁷, Azadeh Mizani ^{8,*}

¹Department of Parasitology, School of Allied Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

²Department of Laboratory Science, Sirjan School of Medical Sciences, Sirjan, Iran

³Department of Parasitology, Toxoplasmosis Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁵Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medical Sciences, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

⁶Department of Emergency Medicine, Ziaeian Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷Ministry of Health and Senior Expert Diseases Control, Center of Communicable Diseases Control, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

⁸Department of Parasitology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

*Corresponding author: Department of Parasitology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran. Email: azadeh.mizani@live.com

Received 06/01/2024; Accepted 23/07/2024

Abstract

One of the most amazing elements in parasitology is the parasite's ability to change its host behavior to facilitate its transmission and reproduction. It is well documented that *Toxoplasma gondii* infection may lead to changes in host behavior, this parasite can remain in the central nervous system within neurons for a lifetime altering their function and structure by altering dopamine metabolism and preventing apoptosis. Thus leading to host-specific behavioral changes. The tendency of the parasite to neurons is astonishing. The neurons do not respond in any way to stimulation with interferon-gamma (IFN- γ) or tumor necrosis factor α (TNF- α). They therefore may simply be the only cell in the brain that is unable to develop a proper anti-parasitic response. The *Toxoplasma* parasite manipulates the function of cells to increase their metastatic behavior, which is crucial for the spread of the parasite to distant organs, especially the brain. A strong increasing association has been shown between chronic *Toxoplasma* infections and the onset of behavioral changes and neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. *Toxoplasmosis* is associated with mental health disorders such as schizophrenia, depression, suicide attempts, or road rage, and other neuropsychiatric diseases. This paper investigated new findings on the importance of latent toxoplasmosis in changes in behavioral parameters, as well as its role in the causation of neuropsychiatric diseases.

Keywords: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, Psychiatric Disorders