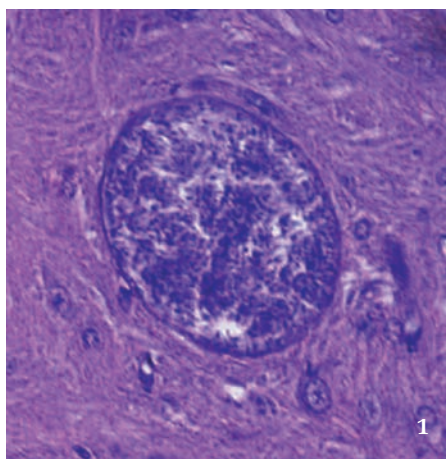


Vliv parazita toxoplazmy na lidské chování, psychiku, sex, reprodukci a zdraví

Bude-li se volit parazit roku 2016, dovolil bych si nominovat prvoka toxoplazmu *Toxoplasma gondii*. Málokterý parazit totiž zasahuje do lidského života tak často, tak hluboko a tolika různými způsoby jako tento vzdálený příbuzný krvinkovek – původců malárie. Toxoplazma ovlivňuje, jak se chováme, mění náš osobnostní profil, vkus, tělesný vzhled, psychomotorickou výkonnost, sexuální preference a sexuální chování, spoluurčuje, zda se nám narodí syn nebo dcera, dítě s vývojovou vadou, nebo dítě zdravé, zvyšuje nebo snižuje pravděpodobnost některých chorob, včetně závažných onemocnění psychických a třeba i kardiovaskulárních. Patrně je zodpovědná i za místní rozšíření některých variant genů, třeba genu pro Rh negativitu. Řada zásadních objevů přitom byla publikována právě v letošním roce.

Toxoplazmou je nakažena zhruba třetina lidstva. Literatura uvádí, že se lze nakazit ze špatně omyté kořenové zeleniny, kontaktem se zahradní půdou nebo s kočičím trusem a konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa. Naše nové výsledky však ukazují, že dalšími a možná velmi významnými zdroji nákazy mohou být nechráněný pohlavní styk a zranění způsobená kočkou. Přírodní cyklus toxoplazmy zahrnuje meziphostitele – libovolného teplokrevného živočicha, a definitivního hostitele, některou kočkovitou šelmu. V buňkách meziphostitele, tedy i člověka, se toxoplazma rozmnožuje nepohlavně. Po krátké akutní fázi vyvolané rychle se množícími tachyzoity přechází do fáze toxoplazmózy latentní. Během ní přetrvávají pomalu se množící bradyzoiti v tkáňových cystách v imunoprivilegovaných orgánech hostitele, tedy mimo dosah běžných imunitních reakcí, např. v mozku, oku nebo varlatech. Když meziphostitele uloví a sežere kočkovitá šelma, vznikají v buňkách střeva pohlavní stadia toxoplazmy, ta odcházejí do dutiny střeva, kde se po vzájemném oplození vytvoří oocysty, jež se dostávají s trusem do prostředí. Na vzduchu během zhruba 24 hodin oocysty dozrají a ve vhodném prostředí, třeba v zahradní půdě, přetrvávají v infekčním stavu mnoho měsíců až let.

Toxoplazma v těle meziphostitele nezahálí a snaží se nejrůznějšími způsoby zvýšit své šance, že se ocitne v žaludku konečného hostitele, nebo že se alespoň přenesou z nakaženého meziphostitele na meziphostitele nenakažené. Výsledky těchto aktivit se projeví změnami v chování a v dalších výše zmíněných vlastnostech meziphostitele, tedy i člověka. Změny v chování nakažených myši byly popsány již před 40 lety (Hutchison a kol. 1980). Že však toxoplazma významně ovlivňuje i člověka, je známo teprve asi 20 let, přičemž mnoho výsledků



bylo získáno na pražské Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy (Flegr 2013).

Vliv na lidské chování a psychiku

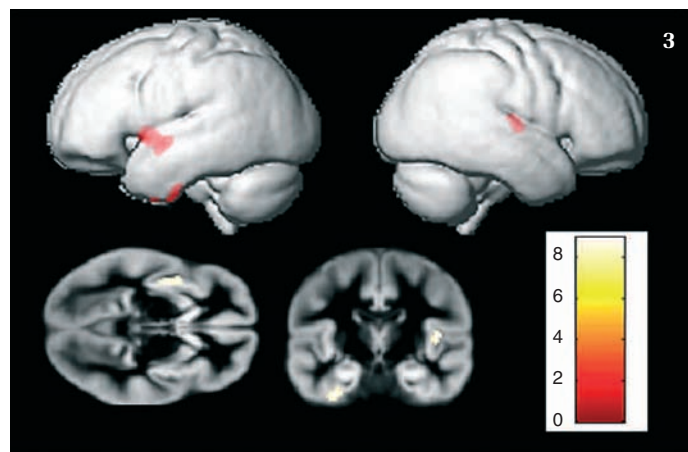
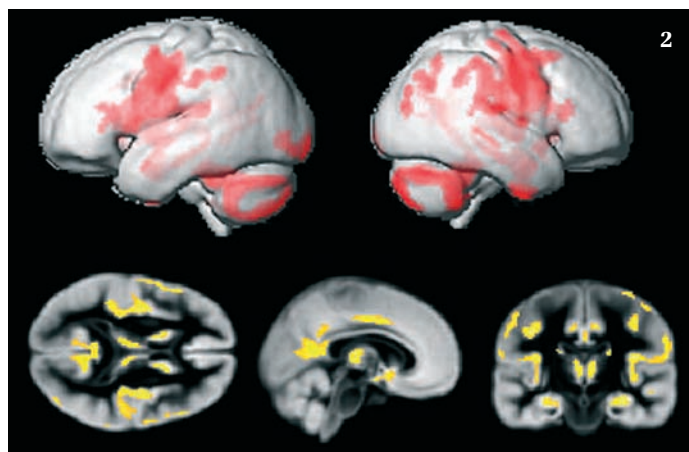
Historie objevu působení tohoto parazita na lidské chování byla detailně popsána v knize Pozor, Toxo! (Academia, Praha 2011). Jak už tomu často bývá, nejzajímavější objevy jsou získány vlastně náhodou a trochu z nouze. V 90. letech bylo určeno na výzkum snad ještě méně peněz než v současnosti, a tak jsme se snažili nahradit pokusy na drahých zvířatech studii na levnějších studentech. V případě výzkumu vlivu parazitů na chování hostitele jsme měli situaci ulehčenou, neboť zhruba čtvrtina studentů přicházela na fakultu již nakažená. Oproti myšim měli ještě jednu podstatnou výhodu – nemuseli jsme pracně a nákladně sledovat, jak se v určitých situacích chovají – stačilo se jich vhodným způsobem zeptat. Na základě znalosti životního cyklu toxoplazmy a výsledků získaných na zvířatech jsme vytvořili sadu asi 10 otázek, a ty jsme pouze za účelem zmatení protivníka (pokusných osob) za-

míchali mezi 180 otázek standardního psychologického dotazníku. Po jeho vyplnění jsme studenty otestovali na toxoplazmózu a statisticky jsme ověřili, zda se liší odpovědi nakažených a nenakažených. Ukázalo se, že se nejen rozcházel v odpovědích na řadu z vytipovaných otázek, ale lišily se i jejich osobnostní profily zjišťované pomocí zmíněného psychologického dotazníku. Nakažené ženy byly vřelejší, společenější, lehkomyšlnější a důvěřivější, zatímco nakažení muži byli uzavřenější, podezřívavější a méně ochotní respektovat společenské normy. V dalších letech jsme zjistili, že se rozdíl oproti osobám nenakaženým s dobou od infekce postupně prohlubují. To dokládá, že příčinou pozorovaných změn byla nejspíš právě nákaza, a naopak činí méně pravděpodobnou možnost, že by se lidé s určitou psychickou dispozicí snažili nakazili.

Zajímalo nás, zda infikované osoby pouze jinak odpovídají do dotazníků, nebo se i jinak chovají v reálném životě. Studenti proto prošli řadou etologických pokusů sledujících, zda se pozměněná psychika projevuje i v jejich chování. Ukázalo se, že ano. Nakažené ženy přicházely ve srovnání s nenakaženými na pokusy lépe a nákladněji oblečené, mívaly více ozdob a chovaly se důvěřivěji – např. bez protestů nebo otázek ochutnaly podezřelou tekutinu či podepsaly prázdný papír. Naopak nakažení muži se oblékali méně pečlivě i méně nákladně, do pokusu často přicházeli v ne právě nejčistších džínách a v sepraných košilích. Byli podezřívavější – vyptávali se, co s podepsanými papíry budeme dělat a zda tekutina není toxická. Rozdíl se projevil i v jedné nakažených a nenakažených během experimentálních her. Např. ve hře na diktátora, při níž student A – diktátor dostane 50 Kč a může poslat libovolnou částku anonymnímu spoluhráči – studentu B, posílali nakažení, a to muži i ženy, méně peněz.

Výsledky z výkonnostních testů

Nakažení hlodavci dosahují ve výkonnostních testech (např. v testu reakčních rychlostí či testech paměti) horších výsledků. Totéž jsme pozorovali u pokusných osob. Nejnápadnější rozdíly se projevil v testech měřících rychlost reakce na jednoduchý podnět. U nakažených mužů i žen jsme zjistili prodloužené reakční časy, přičemž jejich výkon se opět s dobou od infekce (odhadované na základě hladiny specifických protilátek) zhoršoval. Prodloužení reakčních časů u nakažené myši zřejmě podstatně zvyšuje šanci, že se stane kořistí kočky. U moderního člověka sice k něčemu takovému běžně nedochází, ale není to důvod k radosti. Nakažené osoby vykazují zhruba 2,6× vyšší pravděpodobnost, že se stanou obětí dopravní nehody, ať v roli chodce, nebo řidiče. Tato studie byla uskutečněna dvakrát v Praze a dvakrát v zahraničí. Např. studie s téměř 3 900 vojenskými řidiči ukázala, že Rh negativní řidiči nakažení toxoplazmózou mají 6× vyšší riziko autonehody než řidiči nenakažení (Flegr a kol. 2009). Další zahraniční výzkum poté přinesl závěry, že infikovaní lidé mají i obdobně zvýšenou pravděpodobnost pracovního úrazu (Alvarado-Esquivel a kol. 2012).



1 Cysty prvoka toxoplazmy *Toxoplasma gondii* v mozku laboratorně nakažené myši. Výzkumy z Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy ukázaly, že cysty jsou dosti rovnoměrně roztroušeny téměř ve všech oblastech mozku. Z archivu J. Flegra **2 a 3** Je známo, že mozky pacientů se schizofrenií vykazují v určitých oblastech nižší hustotu šedé hmoty mozkové (na snímcích z magnetické rezonance červeně nebo žlutě). Z našich výsledků však vyplývá, že tato učebnicová pravda platí pouze pro pacienty, kteří jsou zároveň nakaženi toxoplazmou (obr. 2; Horáček a kol. 2012). Mozky schizofreniků bez infekce se od mozků zdravých kontrolních jedinců prakticky neliší (3) a stejně tak se neliší mozky nakažených a nenakažených kontrolních osob. Orig. J. Horáček, s laskavým svolením autora

Změna pachových preferencí

Nejnápadnější behaviorální změnu pozorovanou u infikovaných hlodavců představuje posun v pachových preferencích. Zdravá myš i krysa nebo potkan mají vrozený strach z pachu kočky a snaží se vyhýbat místům, kde je kočka nebo její moč cítit. Naopak nakažení hlodavci se přednostně zdržují právě na takových místech. I u člověka bylo zaznamenáno, že nakažení muži hodnotí pach vysoce naředěné kočičí moči jako relativně příjemnější než muži nenakažení (Flegr a kol. 2011). Moč byla rozředěna do té míry, že hodnotitelé nedokázali určit, o jaké pachové vzorky jde. Efekt se projevil pouze u kočky, nikoli u dalších čtyř druhů zvířat. Je zajímavé, že na pachové preference žen měla nákaza vliv přesně opačný, nakažené ženy hodnotily pach kočky jako méně příjemný. V r. 2016 vyšla našim zahraničním kolegům v časopise *Current Biology* práce (Poirotte a kol.) dokládající, že i toxoplazmou nakažení šimpanzi upřednostňují místa, kde cítí moč levharta. Toxoplazmě tedy její trik se změnou pachových preferencí nakažených hostitelů možná donedávna vycházel i u našich blízkých evolučních předků, třeba dokonce i u afrických příslušníků našeho druhu. Lidoopi totiž tvoří důležitou složku potravy velkých kočkovitých šelem a i v současnosti je většina lvů a levhartů ve volné přírodě nakažena.

Změny v morfologii

Některí paraziti dokážou výrazně měnit i vzhled svého hostitele. Např. motolice podivná (*Leucochloridium paradoxum*),

kteřá se potřebuje dostat z plže jantarky obecné (*Succinea putris*) do žaludku hmyzožravého ptáka, promění drobné tykadlo tohoto malého plže v barevný a pulzující orgán připomínající housenku. Cesta do žaludku ptáka je pak už jednoduchá. I toxoplazma dokáže ovlivnit vzhled svého lidského hostitele, i když není úplně jasné, jakým způsobem a hlavně proč. S velkou pravděpodobností jde o vedlejší projevy jiných aktivit zaměřených spíše na změny v chování hostitele. Toxoplazma dokáže zvednout u nakažených samců laboratorních potkanů hladinu testosteronu. Tím nejspíš zvýší jejich pohlavní aktivitu, a tedy i pravděpodobnost, že dojde k jejímu častějšímu přenosu pohlavní cestou. Testosteron však má řadu účinků i na morfologii člověka. Infikovaní muži-studenti jsou v průměru o 3 cm vyšší, mají menší poměr druhé ku čtvrtému prstu na ruce a ženy hodnotí jejich tváře na fotografiích jako mužnější (obr. 4).

Sexuální chování

Jestliže toxoplazma zvyšuje hladinu testosteronu, asi bychom očekávali, že infikované osoby budou žít pestřejším sexuálním životem. Naše současné výsledky (Flegr a Kuba 2016) však ukazují něco jiného. Rozhodně se věnují spíše konvenčnějším sexuálním aktivitám, a i to s menším nasazením, než jejich nenakažení vrstevníci. Je možné, že vzestup testosteronu v prvních měsících nebo snad letech po nákaze vystřídá jeho pokles ve zbytku života – něco podobného jsme pozorovali u nakažených žen (viz dále v textu). Možná také na infikované časem dopadnou důsledky jejich zhoršeného zdravotního stavu. Co funguje u krátkověké myši, která se v přírodě dožívá v průměru jednoho až dvou měsíců, nemusí nutně fungovat u člověka. Z uvedeného pravidla týkajícího se menší pестrosti pohlavního života nakažených lidí existuje jedna nesmírně zajímavá výjimka. Výše uvedená studie provedená na asi 6 tisících osobách, která vyšla teprve v srpnu tohoto roku, ukázala, že nakažení muži se sice věnují spíše běžným sexuálním aktivitám, průkazně je však více vzrušuje masochistický sex. Jak jsme na to přišli a proč jsme právě tohle studovali? Něco podobného totiž zřejmě platí u hlodavců. Když singapurští kolegové zkoumali, jak toxoplazma dokáže zařídit, aby nakažená zvířata vyhledávala místa, kde páchne, resp. nyní již voní kočka, zjistili, že umí demetylací příslušných

regulačních míst v DNA přeprogramovat určité nervové okruhy v hypotalamu. Podněty, které u nenakažených hlodavců vyvolávají strach, začnou u „epigeneticky modifikovaných“ hlodavců vyvolávat také sexuální vzrušení (Dass a Vyas 2014). Na stejném principu by mohl fungovat i masochismus. Je jasné, že zdrojem takového chování u člověka není toxoplazma. Okruhy řídící u savců strach a sexuální vzrušení však spolu v mozku (ve střední amygdale) sousedí, silné vzruchy se mezi nimi mohou přelévat, takže společná aktivace nastává u mnoha jedinců v určitých situacích přirozeně. Toxoplazma pouze tuto možnost během své evoluce metodou pokusů a omylů (mutacemi) objevila a naučila se využívat pro zvýšení pravděpodobnosti vlastního přenosu do žaludku definitivního hostitele.

Rozmnožování

Ženám nedávno nakaženým toxoplazmou se častěji rodí synové, zatímco nakaženým již dlouhou dobu spíše dcery. Stejný efekt byl pozorován i u experimentálně nakažených myši a je poměrně silný. Ukázalo se např., že výskyt toxoplazmózy u těhotných žen v jednotlivých zemích silně koreluje s poměrem novorozenců mužského a ženského pohlaví v příslušných státech (Dama a kol. 2016). V zemích, kde se toxoplazmóza vyskytuje velmi často a ženy se nakazí obvykle již v dětství, mají tento poměr posunutý výrazně ve prospěch dcer. Jde přitom o třetí nejsilnější faktor z 15 studovaných, hned za preferencí synů a počtem dětí v rodině a před celkovou nemocností a hrubým domácím produktem na hlavu. U infikovaných žen také trvá těhotenství v průměru o více než jeden den déle (Kaňková a Flegr 2007) a jejich děti vykazují v prvních letech života pomalejší psychomotorický vývoj (Kaňková a kol. 2012). Zakladatel české parazitologie prof. Otto Jírovec již v 60. letech popsal, že zhruba 84 % matek dětí s Downovým syndromem je nakaženo toxoplazmou, přičemž u matek zdravých dětí i u otců dětí s tímto onemocněním byla frekvence nákazy jen asi 30 %. Jak si toto všechno vysvětlujeme? Toxoplazma s největší pravděpodobností vypíná nebo zeslabuje některý mechanismus kontroly kvality vyvíjejících se embryí. Naprostá většina zárodků, a to zejména imunogennějších (vyvolávajících silnější imunitní reakci) samčích, které se na začátku těhotenství usadí v děloze, je během prvních dnů nebo maximálně týdnů

potracena, protože nesly nějaké vývojové vady. Žena většinou ani nepozná, že otěhotněla. Jestliže toxoplazma sníží přísnost kontroly kvality embryí, přežijí i zárodky s lehčími vadami (a větší podíl zárodků samčích). V důsledku toho se ženám rodí více chlapců, a také více dětí s vývojovými vadami, jejichž embryonální i postnatální vývoj probíhá pomaleji.

Latentní toxoplazmóza a nemoci

Doživotní nákaza toxoplazmou se done dávna nepovažovala za nemoc. Předpokládalo se, že nemá významný dopad na zdravotní stav člověka a pro ženu je dokonce výhodná, neboť ji chrání před nákazou v těhotenství. Ta totiž představuje velké riziko, neboť v případě přenosu parazita na plod může vyvolat závažné vývojové vady až potrat. V posledních 15 letech se však nahromadily poznatky, které neškodnost toxoplazmózy velmi zpochybňují. Především se ukázalo, že infikované osoby vykazují bezmála třikrát vyšší riziko onemocnění schizofrenií a bipolární poruchou. To zřejmě souvisí s faktem, že toxoplazma kóduje ve svém genomu dva klíčové enzymy účastníky se syntézy dopaminu a tento neurotransmitter se díky tomu syntetizuje ve velkém množství v cystách parazita a jejich okolí. Právě vysoká hladina dopaminu způsobuje pozitivní symptomy schizofrenie, tedy halucinace a bludy. Téměř všechna moderní antipsychotika snižují hladinu dopaminu nebo blokují příslušné receptory pro dopamin. Toxoplazma dále hraje podle všeho důležitou úlohu při vzniku epilepsie, obsedantně kompulzivní poruchy a některých poruch učení. Infikovaní také vykazují výrazně vyšší riziko sebevražd (Hsu a kol. 2014, Flegr 2015).

Výsledky z poslední doby přitom ukazují, že vše uvedené může být jen vrcholkem ledovce. Korelační studie ukázala, že rozdíly ve výskytu toxoplazmózy v jednotlivých zemích vysvětlují velkou část variability celkové nemocnosti v těchto zemích. Silná je např. souvislost s některými onemocněními srdce, některými typy rakoviny, poruchami imunity a trávicími problémy. Tyto poznatky jsme nedávno potvrdili v průřezovém výzkumu provedeném na 1 500 dobrovolnicích (Flegr a Escudero 2016). Současné poznatky jsou závažné

z klinického hlediska, zároveň však vrhají určitý stín pochybnosti na starší závěry týkající se vlivu toxoplazmózy na lidské chování. Je totiž vysoce pravděpodobné, že u mnoha behaviorálních projevů toxoplazmózy nejde o výsledek manipulace ze strany parazita, ale pouze o projevy některého chronického onemocnění. Pro tento závěr svědčí i skutečnost, že nákaza ovlivňuje muže a ženy často opačně. Přitom obecně muži a ženy reagují opačně na chronický stres – ženy se chovají otevřeně, pomáhají a očekávají pomoc, stresovaní muži se uzavřou do sebe. Velká část psychologických změn pozorovaných u nakažených osob se dá vysvětlit právě tímto způsobem.

Role toxoplazmózy v geografické distribuci genu pro Rh negativitu

Přítomnost osob s Rh pozitivní a Rh negativní krví v jedné populaci zůstává velkou evoluční záhadou. Vzhledem k tomu, že Rh pozitivní děti narozdíl Rh negativním matkám ještě nedávno ve velkém umíraly na hemolytickou anémii, měly by v kterékoli populaci brzy zcela převládnout buď Rh negativní, nebo Rh pozitivní osoby. V evropské populaci se přitom vyskytuje zhruba 16 % Rh negativních, tedy osob nesoucích dvě kopie genu *RHD* s delecí zahrnující prakticky celý gen. V Africe činí jejich zastoupení asi 5 % a ve východní Asii přibližně 1 %. Jako možné vysvětlení přetrvávání obou variant genu v populaci byla již dávno navržena selekce ve prospěch heterozygotů. Tento model předpokládá, že nositelé jedné varianty genu pro Rh pozitivitu a jedné pro Rh negativitu (tedy varianty s výše zmíněnou delecí) vykazují největší biologickou zdatnost ve srovnání s ostatními členy populace. Nebylo však známo, v čem by tato výhoda měla spočívat. To není příliš překvapivé, protože dodnes neznáme ani biologickou úlohu Rh proteinu. Zhruba před 10 lety jsme však ukázali, že Rh pozitivita chrání své nositele před některými negativními vlivy latentní toxoplazmózy (Novotná a kol. 2008). Zatímco reakční časy Rh negativních osob se po naze toxoplazmou velice rychle a výrazně zhorší, u Rh pozitivních homozygotů probíhá zhoršení postupně a u Rh pozitivních heterozygotů k němu nejspíš vůbec nedochází. Nová studie

(Flegr 2016) ukázala, že efekt Rh na reakční časy zřejmě nebude jediný a patrně ani ten nejdůležitější. Výskyt řady závažných nemocí, mnohdy právě těch, které častěji postihují osoby s toxoplazmózou, závisí pozitivně na výskytu Rh negativních osob a negativně na výskytu Rh pozitivních heterozygotů v jednotlivých zemích. Jiný výzkum provedený na velkém vzorku 3 100 osob (Flegr a kol. 2015) zase doložil, že Rh negativní jedinci jsou v průměru mnohem nemocnější než Rh pozitivní (Rh pozitivita představuje dominantní znak, takže Rh pozitivní osoby zahrnují homozygoty i heterozygoty). Zatím není zcela jisté, zda jsou Rh pozitivní heterozygoti chráněni pouze proti nemocem spojeným s toxoplazmózou, nebo se ochrana týká i jiných chorob. Možná však dnešní rozšíření varianty genu pro Rh negativitu souvisí s původním rozšířením toxoplazmózy ve světě. Před domestikací kočky se zřejmě toxoplazmóza objevovala v Evropě vzácně, protože zde nebyly příliš rozšířeny kočkovité šelmy, s nimiž by se lidé dostávali častěji do styku. Proto se zde mohla rozšířit varianta genu pro Rh negativitu. Stejně tak je ovšem možné, že dnešní rozšíření této varianty genu odráží geografické rozšíření některé jiné nemoci nebo nemocí.

Co dál

Výzkum vlivu toxoplazmózy na lidské chování začal před čtvrt stoletím vlastně z hmotné nouze. Byl to od začátku riskantní podnik, o němž jsme netušili, zda někdy povede a jestli poskytne alespoň nějaké publikovatelné výsledky. Zdánlivě okrajový projekt základního výzkumu se v průběhu času nejen ukázal jako nesmírně zajímavý, ale postupně přinesl i množství poznatků slibujících dosti zásadní dopady na budoucí klinickou praxi. V současnosti se snažíme hlavně s dobrovolníky sdruženými kolem naší stránky Pokusní králíci (<http://pokusnikralici.cz>) zjistit, jaké další efekty má toxoplazmóza na zdraví jedince i na veřejné zdraví. Pátráme také po jiných parazitech, kteří ovlivňují chování člověka. Takové výzkumy totiž nejspíš ve světě ani nezačaly a jediným v tomto ohledu prostudovanějším parazitem je toxoplazma. Zároveň se snažíme objasnit biologické funkce Rh proteinu a příčiny Rh polymorfismu. Projektů máme rozdělaných ve skutečnosti mnohem více a některé z nich se mohou na první pohled zdát snad ještě bláznivější, než se jevil projekt studia vlivu toxoplazmózy na lidské chování na počátku 90. let. Jestli nám chcete s výzkumy pomoci, nezapomeňte se podívat na internetovou stránku Pokusní králíci.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

4 Toxoplazma nejspíše ovlivňuje i lidský vzhled. Nakažení studenti jsou na fotografiích v průměru ženami hodnoceni jako dominantnější a mužnější. Tento rozdíl je patrný i na tzv. kompozitních fotografiích. Levý obr. je složen z 22 snímků nenakažených jedinců, pravý z 22 fotografií studentů nakažených toxoplazmou. Foto z archivu J. Flegra. Snímky převzaté z knihy Pozor, Toxo! (Academia, Praha 2011)

