

## **Infekcje a choroby psychiczne: od gruźlicy do COVID-19**

### **Infections and mental diseases: from tuberculosis to COVID-19**

Janusz Rybakowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Członek korespondent Polskiej Akademii Nauk

#### **Summary**

COVID-19 pandemics reactivated interest in the relationship between mental diseases and infectious factors. In this narrative review, such association for tuberculosis, syphilis, toxoplasmosis, influenza, and COVID-19 was discussed. A connection between tuberculosis and melancholia was postulated for several centuries. In the 1950s, an anti-tuberculosis drug, iproniazid, was found to exert an antidepressant effect. In the 20th century, it was demonstrated that psychiatric disturbances connected with syphilis can be treated by an inoculation of malaria, which initiated immunotherapy. Increased frequency of *Toxoplasma gondii* infections in psychiatric illnesses was found and higher risk of the illnesses following the infection in pregnancy. A more frequent incidence of schizophrenia in persons born during the influenza pandemic in the second half of the 20th century was evidenced. Mental disturbances can result from an ancient infection of the human genome by retroviruses. Infection during pregnancy can increase their risk in later life. Pathogenic can be also an infection in adult life. COVID-19 causes significant early and late consequences for mental health. Two-year pandemic observation brought data on the therapeutic action of psychotropic drugs on SARS-CoV-2. Despite previous data on the antiviral action of lithium, a significant effect of this ion on the prevalence and course on the COVID-19 was not confirmed.

**Słowa kluczowe:** infekcje, choroby psychiczne

**Key words:** infections, mental diseases

## Wstęp

Pandemia COVID-19 i związane z nią problemy psychiatryczne przyczyniły się do reaktywacji zainteresowania związkami zaburzeń psychicznych z czynnikami infekcyjnymi. Temat ten rozpoczął się jeszcze wtedy, gdy chorób, obecnie znanych jako infekcyjne, nie kojarzono z określonymi drobnoustrojami. W niniejszym artykule omówiono historię niektórych chorób infekcyjnych i różnych aspektów ich związku z zaburzeniami psychicznymi, poczynając od gruźlicy, przez kiłę, toksoplazmozę i grypę, aż do COVID-19.

## Gruźlica

Związek gruźlicy (tuberkulozy, suchot) z fenomenem „melancholii” postulowany był co najmniej od XVII wieku, na długo przed odkryciem prątka gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) przez Roberta Kocha w roku 1882. Jako ciekawostkę z życia tego wielkiego uczonego, laureata Nagrody Nobla z 1905 roku, należy odnotować jego związki z Wielkopolską. W latach 1872–1880 Koch był lekarzem powiatowym w Wolsztynie (Wollstein). W budynku, w którym mieszkał i pracował, od 1996 roku znajduje się poświęcone mu muzeum.

W połowie XVII wieku angielski lekarz Gideon Harvey (1640–1700) (nie mylić z Williamem Harveyem, odkrywcą krążenia krwi, żyjącym w latach 1578–1657) w swym dziele *Morbus anglicus* stwierdzał, że melancholia i czarna żółć (gr. *melaina chole*) są jedynymi przyczynami gruźlicy (suchot) [1]. Od tego czasu w podręcznikach medycyny melancholię i towarzyszące jej uczucie przygnębienia często podawano jako jedną z głównych przyczyn suchot. Natomiast terminy „melancholijny” i „suchotniczy” stały się synonimami na określenie istot nadwrażliwych i artystycznych, co przybrało najsilniejszy wyraz w dobie romantyzmu. Według Susan Sontag mit gruźlicy stanowił epizod w długiej karierze prastarej idei melancholii, która zgodnie z hipokratejską teorią czterech humorów była chorobą artystów: charakter melancholijny – albo też suchotniczy – stanowił cechę istot wyższego rzędu; wrażliwych i twórczych [2].

Wśród wybitnych artystów i twórców doby romantyzmu chorujących na gruźlicę można wymienić angielskiego poetę Johna Keatsa (1795–1821) oraz polskiego kompozytora Fryderyka Chopina (1810–1849). Wielcy pisarze przełomu XIX i XX wieku chorzy na gruźlicę to Antoni Czechow (1860–1904) i Franz Kafka (1883–1924). W XX wieku z polskich postaci należy odnotować niezapomnianego barda Warszawy Stanisława Grzesiuka (1918–1963). Jak można zauważyć, wszystkie te osoby choroba doprowadziła do przedwczesnej śmierci w wieku około 40 lat lub wcześniej.

Współczesną klamrą spinającą zagadnienie gruźlicy i melancholii (depresji) stały się konsekwencje wprowadzenia w roku 1952 do leczenia gruźlicy antybiotyku o nazwie iproniazyd [3]. U osób otrzymujących ten lek zauważono jego spektakularny wpływ na stan psychiczny, o charakterze działania euforyzującego i socjalizującego. W prasie pojawiły się opisy pacjentów, m.in. szpitala Staten Island Sea View, „tańczących na korytarzach szpitalnych pomimo dziur w płucach”. Po kilku latach wykazano, że iproniazyd jest inhibitorem enzymu oksydazy monoaminowej (*Monoamine*

*Oxidase* – MAO) rozkładającego aminy biogenne, przez co powoduje zwiększenie ich zawartości w mózgu. W 1958 roku amerykański psychiatra Nathan Kline (1916–1983) stwierdził przeciwdepresyjne działanie iproniazydu i tak lek ten stał się prekursorem leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO [4]. Przeciwdepresyjne działanie inhibitorów MAO przyczyniło się później do sformułowania katecholaminergicznej i serotoninerdycznej koncepcji depresji. Wśród inhibitorów MAO największą popularność zyskały wprowadzone wkrótce tranilcypromina i fenelzyna, stosowane w niektórych krajach (nie w Polsce) do chwili obecnej. W roku 1992 do leczenia psychiatrycznego wszedł moklobemid, odwracalny inhibitor MAO-A (RIMA), który jest używany w naszym kraju.

### Kiła

Choroba ta prawdopodobnie stanowi pokłosie wyprawy Krzysztofa Kolumba do Nowego Świata w roku 1492. Po jego powrocie bardzo szybko zaczęła się szerzyć w Europie od Włoch przez Francję, Niemcy po Polskę i Ruś. W XVI i XVII wieku choroba miała przebieg bardzo burzliwy – z wysypką, owrzodzeniem całego ciała i towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi.

Termin „syfilis” pochodzi od wiersza *Syphilis sive morbus Gallicus* (Syfilis albo choroba francuska) wielkiego lekarza, poety i uczonego włoskiego Girolama Fracastora (1478–1553). Fracastoro studiował razem z Mikołajem Kopernikiem na uniwersytecie w Padwie i jako pierwszy zaproponował koncepcję małych zarazków jako czynników przenoszących choroby zakaźne. We wspomnianym wierszu „*Infectio Syphilis*” kiła przedstawiona została jako choroba pasterza Syfilusa ukaranego przez Apollina, powodująca gnicie ciała [5]. Wiersz Fracastora spopularyzował nazwę kiły jako choroby francuskiej, czyli francy. Inna nazwa kiły – „lues” wywodzi się od łacińskiego czasownika *luere* znaczącego „cierpieć, pokutować”. W Polsce pierwszy kompletny opis kiły sporządził Wojciech Oczko (1537–1599), nadworny lekarz królów polskich: Stefana Batorego i Zygmunta III Wazy. W swym opracowaniu określa kiłę nazwą „przymiot dworski”, zwracając uwagę na przyczynę choroby jako możliwą konsekwencję seksualnego rozpasania władców, w tym również w Polsce. Wśród znanych władców polskich chorujących na kiłę można wymienić Zygmunta Augusta (1520–1572) i Jana III Sobieskiego (1629–1696), a wśród przywódców zza naszej wschodniej granicy Iwana Groźnego (1530–1584) i Włodzimierza Lenina (1870–1924). Ale nie brakowało też chorujących na kiłę wśród znanych artystów i pisarzy – zapadli na nią Édouard Manet (1832–1883), Paul Gauguin (1848–1903), Henri Toulouse-Lautrec (1864–1901), Bedřich Smetana (1824–1884), Friedrich Nietzsche (1844–1900) czy wreszcie Stanisław Wyspiański (1869–1907) [6].

Identyfikacja czynnika patogennego kiły, czyli krętka bladego (*Treponema pallidum*), nastąpiła w 1905 roku jako dzieło niemieckiego mikrobiologa Fritza Schaudinna (1871–1906) i dermatologa Ericha Hoffmanna (1868–1959). Ten drugi urodził się w miejscowości Wicimice (Witzmitz) koło Gryfic. Natomiast zaburzenia psychiczne będące konsekwencją kiły układu nerwowego (tzw. kiły trzeciorzędowej) stawały się w tym czasie coraz bardziej rozpowszechnione. W obrazie porażenia postępującego

(*paralysis progressiva*), najczęstszej postaci kiły trzeciorzędowej, domiwały objawy psychozy, depresji oraz otępienia. W pierwszych dekadach XX wieku znaczna część pacjentów szpitali psychiatrycznych miała zaburzenia psychiczne związane z kiłą trzeciorzędową.

W drugiej dekadzie XX wieku austriacki lekarz Julius Wagner-Jauregg (1857–1940) podjął próbę leczenia zaburzeń psychicznych uwarunkowanych kiłą przez „konkurencyjne” wywołanie innej choroby zakaźnej – malarii. Po inokulacji pierwotniaka zarodźca malarii (*Plasmodium vivax*) u chorych tych następowały rzuty gorączki, ale w późniejszym okresie dochodziło do istotnej poprawy stanu psychicznego. Za wprowadzenie tej metody, którą można uznać za początek immunoterapii, Wagner-Jauregg został w 1927 roku uhonorowany Nagrodą Nobla [7]. Co ciekawe, obserwacje dotyczące poprawy zaburzeń psychicznych po przechorowaniu malarii poczynił ponad wiek wcześniej polski lekarz Ludwik Perzyna (1742–1800), którego imieniem jest nazwany Szpital Wojewódzki w Kaliszu, w swym dziele *Lekarz dla włościan* [8].

### Toksoplazmoza

Toksoplazmoza jest chorobą wywołaną przez pierwotniaka *Toxoplasma gondii*. Drobnoustrój ten zidentyfikowali w 1908 roku lekarze francuscy Charles Nicolle (1866–1936), późniejszy laureat Nagrody Nobla w 1928 roku, i Louis Manceaux (1865–1934), u gryzonia *Ctenodactylus gundi*. *Toxoplasma gondii* wykazuje neurotropizm – migruje do tkanki mózgowej, gdzie umieszcza się w astrocytach, neuronach i mikrogleju, tworząc cysty. Żywicielem ostatecznym pasożyta są koty domowe, natomiast żywicielami pośrednimi są człowiek i wszystkie ssaki oraz ptaki. Mimo wysokiego odsetka zakażonych tylko niewielka liczba osób wykazuje objawy choroby, podczas gdy reszta to nosiciele. Znaczenie *Toxoplasma gondii* dla zaburzeń psychicznych polega przede wszystkim na zwiększonej częstości zakażenia toksoplazmozą w chorobach ośrodkowego układu nerwowego oraz istotnie wyższym ryzyku zachorowania, głównie na schizofrenię, jeżeli infekcja wystąpi w okresie ciąży.

Począwszy od lat 50. XX wieku, stwierdza się wyższy odsetek zakażenia toksoplazmozą w populacji chorych z zaburzeniami psychicznymi w porównaniu z grupą kontrolną. Jedną z pierwszych w tym zakresie była praca polska opublikowana w 1953 roku, której autorem jest wybitny polski parazytolog Zbigniew Kozar (1918–1972) [9]. W kolejnych latach zwiększona częstość infekcji toksoplazmozą w chorobach psychicznych została potwierdzona w wielu badaniach i wykazana w metaanalizach. Ostatnia metaanaliza dotycząca schizofrenii pochodzi z 2012 roku. Ocena 38 prac, w których badano częstość przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii*, wykazała, że u chorych na schizofrenię występują one niemal trzykrotnie częściej niż w grupie kontrolnej [10]. Co do choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), analizy ujawniają nieco mniejszą niż w schizofrenii, ale wciąż półtorakrotnie zwiększoną częstość tych przeciwciał w porównaniu z grupą osób zdrowych [11, 12]. Inna metaanaliza dotyczyła związku między zakażeniem *Toxoplasma gondii* a depresją. Ocena objęto badania przekrojowe porównujące 1657 chorych na depresję i 19 565 osób z grup kontrolnych oraz badania typu *case-control*, do których włączono 1311 chorych na depresję i 6015

osób z grup kontrolnych. W pracy tej nie stwierdzono większego ryzyka zachorowania na depresję u zakażonych tym pierwotniakiem [13].

W wypadku schizofrenii niektórzy badacze postulują związek przyczynowy między chorobą a zakażeniem *Toxoplasma gondii* [14]. Potwierdza to również istotny związek między pozytywnym odczynem serologicznym na *Toxoplasma gondii* w ciąży a występowaniem schizofrenii zarówno w wieku dorosłym, jak i o wczesnym początku [15]. Z kolei zależność między seropozytywnością w ciąży a ChAD nie została jednoznacznie stwierdzona [16].

Istnieje wiele dowodów wskazujących na związek między infekcją *Toxoplasma gondii* a zaburzeniami psychicznymi także na poziomie biochemicznym i farmakologicznym. Pierwotniak ten, gdy dostanie się do mózgu, może wywierać wpływ na syntezę i metabolizm amin biogennych, zwłaszcza dopaminy, jak również glutaminianu, pełniących funkcję neuroprzekaźników mózgowych. Wykazano ponadto możliwość zahamowania replikacji pasożyta przez takie leki przeciwpsychotyczne, jak haloperydol, flufenazyna, zuklopentisol, rysperydon, paliperydon oraz lek normotymiczny – kwas walproinowy. Co ciekawe, powyższego efektu nie stwierdzono w odniesieniu do takich leków przeciwpsychotycznych, jak klozapina, olanzapina, amisulpryd i aripiprazol, ani do leków normotymicznych, takich jak lit, karbamazepina i lamotrygina [17]. Dane te wskazują, że w schizofrenii udział *Toxoplasma gondii* w patogenezie choroby może być niedoceniany. Wydaje się, że u chorych na schizofrenię wskazana byłaby bardziej szczegółowa diagnostyka w kierunku obecności tego pasożyta. W kontekście powyższych danych mogłoby to również mieć znaczenie w planowaniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego.

## Grypa

Chociaż pandemie grypy prawdopodobnie pojawiały się od czasów starożytnych, w historii ludzkości najbardziej zapisze się grypa „hiszpanka”, która wystąpiła ponad 100 lat temu (1918–1920) i pochłonęła 50 milionów istnień ludzkich. W swej ostatniej książce Bogusław Chrabota nadał jej słuszną nazwę „Influenza Magna”, opisując, jak jej ofiarą stał się w wieku 28 lat genialny malarz austriacki Egon Schiele [18]. W okresie grypy hiszpanki sądzono, że chorobę wywołuje bakteria i dopiero w roku 1933 naukowcy brytyjscy Wilson Smith (1897–1965), Christopher Andrewes (1896–1988) i Patrick Laidlaw (1881–1940) przedstawili jednoznaczne dowody, że główną przyczyną choroby jest wirus [19].

Natomiast implikacje dotyczące związku infekcji wirusem grypy z zaburzeniami psychicznymi pojawiły się 30 lat po pandemii grypy wirusem A2, do jakiej doszło w 1957 roku. W roku 1988 badacze amerykańscy na podstawie analizy kohorty urodzeniowej 1957–1958 w Finlandii wykazali, że potomstwo matek eksponowanych na grypę, zwłaszcza w drugim trymestrze ciąży, wykazywało zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu schizofrenii. Dotyczyło to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. [20]. Późniejsze analizy ujawniły podobną zależność w populacji takich krajów europejskich jak Dania, Anglia i Szkocja [21] oraz w Japonii [22], gdzie także stwierdzono największą zależność z zakażeniem w drugim trymestrze ciąży, natomiast większe

ryzyko w tym zakresie dotyczyło osób płci żeńskiej. Nie wszędzie jednak fenomen ten potwierdzono. Nie wykazano go m.in. w Holandii [23] oraz w Australii [24]. Badacz holenderski Jean-Paul Seiten, współautor pracy, w której takiego związku nie stwierdzono, należał w późniejszym okresie do głównych sceptyków w tym względzie. Był współautorem szeregu metaanaliz, z których wynikało, że przesłanki wskazujące na związek infekcji grypowej w ciąży z późniejszym występowaniem schizofrenii są niewystarczające. W ostatniej pracy, pochodzącej z 2017 roku, konstatuje, że ten metodologiczny niedostatek dotyczy zarówno prac o charakterze „ekologicznym”, badających ryzyko zachorowania po pandemii, jak i „serologicznym”, badających obecność przeciwciał [25].

Natomiast ostatnio badacze hiszpańscy dokonali analizy dotyczącej niemal pół miliona dorosłych mieszkańców Nawarry w kontekście pandemii grypy w latach 1957, 1968 i 1977. Schizofrenię stwierdzono u 2077 osób, 1,5 raza częściej u mężczyzn niż u kobiet. Analiza przeprowadzona metodą regresji logistycznej wykazała istotnie większe ryzyko zachorowania na schizofrenię osób urodzonych w latach pandemii, zarówno łącznie, jak i w poszczególnych latach [26].

W roku 1917 austriacki neurolog Constantin von Economo (1876–1931) opisał pierwszy przypadek śpiączkowego zapalenia mózgu (*encephalitis lethargica*), które to zaburzenie przybrało w kolejnych latach postać epidemii. Koincydencja czasowa epidemii grypy i śpiączkowego zapalenia mózgu początkowo sugerowała, że czynnik infekcyjny grypy może odgrywać rolę w patogenezie tego zaburzenia. Choć hipoteza ta nie została ostatecznie potwierdzona, leczenie śpiączkowego zapalenia mózgu stanowiło ilustrację wykazania roli układu dopaminergicznego w patogenezie i leczeniu zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego. Stało się tak za sprawą powieści *Awakenings* (Przebudzenia) wybitnego brytyjskiego neurologa Olivera Sacksa (1933–2014), która stała się kanwą słynnego filmu pod tym samym tytułem [27]. W filmie tym lekarz, którego gra Robin Williams (1951–2014), stosuje prekursor dopaminy u pacjenta będącego ofiarą śpiączkowego zapalenia mózgu z lat 20. XX wieku, wykazującego objawy katatonii i parkinsonizmu. Pacjent ten – w tej roli Robert de Niro – początkowo przejawia istotną poprawę w zakresie aktywności psychicznej i ruchowej, ale w dalszym etapie terapii dopaminergicznej dochodzi u niego do wystąpienia psychozy.

### **Infekcja w różnych okresach życia a zaburzenia psychiczne**

Zaburzenia psychiczne mogą mieć związek z zakażeniem w różnych okresach życia. Mogą też być następstwem dawnej infekcji genomu człowieka przez tzw. retrowirusy (*Human Endogenous Retroviruses* – HERVs). Retrowirusy są to pozostałości infekcji sprzed milionów lat temu i stanowią około 8% ludzkiego genomu. W ostatnim okresie coraz powszechniejsze są hipotezy, że HERVs mogą mieć znaczenie w patogenezie niektórych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Koncepcję udziału retrowirusów w patogenezie schizofrenii (i prawdopodobnie ChAD) lansował już pod koniec lat 80. XX wieku brytyjski psychiatra Timothy Crow, sugerując, że znajdują się one w okolicy genomu odpowiedzialnej za lateralizację mózgową [28]. Ostatnio badacze

francuscy oznaczali antygen HERV, stwierdzając jego obecność u 41% chorych na schizofrenię i u 28% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, natomiast tylko u 4% w grupie kontrolnej osób zdrowych. Obecność antygeny wiązała się z wyższym stężeniem prozapalnych cytokin i większymi wskaźnikami traumy wczesnodziecięcej. W schizofrenii stwierdzono również zależność ze stosowaniem wyższych dawek leków przeciwpsychotycznych, a w ChAD z wcześniejszym początkiem choroby [29].

Wiele danych na temat związku infekcji z zaburzeniami psychicznymi dotyczy zakażenia w okresie ciąży. W ostatnim przeglądzie tego zagadnienia potwierdzono związek występowania schizofrenii w wieku dorosłym z zakażeniem w ciąży pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* i wirusem grypy. Jednocześnie wskazano na przesłanki takiego związku z wirusem cytomegalii, jak również z infekcjami bakteryjnymi. Autorzy przeglądu uważają ponadto, że w przyszłości konieczne będą badania prospektywne dotyczące wpływu na występowanie zaburzeń psychicznych zakażenia w ciąży wirusem Zika oraz SARS-CoV-2 [30]. Co do ChAD, na uwagę zasługuje praca wskazująca na związek infekcji grypowej w okresie ciąży z występowaniem psychotycznej postaci tej choroby [31]. W roku 2019 przedstawiono natomiast wyniki szwedzkiego badania prospektywnego obejmującego 1,8 miliona dzieci obserwowanych później przez 41 lat. U potomstwa matek, które w ciąży przebyły infekcję, w tym infekcję dróg moczowych, wykazano 1,85-krotnie zwiększone ryzyko występowania autyzmu oraz 1,3-krotnie większe ryzyko depresji w wieku dorosłym [32].

Istnieje szereg koncepcji dotyczących mechanizmu występowania zaburzeń psychicznych związanych z infekcją w ciąży. Czynnikiem patogennym (drobnoustroj) może działać bezpośrednio na tkankę mózgową i powodować powstanie zaburzeń o charakterze neurorozwojowym. Prawdopodobnie jednak ważniejszym mechanizmem patogenetycznym jest potencjalizacja odczynu zapalnego płodu i uszkodzenie mózgu na tej drodze. Istnieje szereg danych dotyczących powodowania przez drobnoustroj zapalenia w obrębie łożyska i aktywacji mikrogleju, astrocytów i oligodendrocytów mózgu płodu. Mechanizm ten jest nasilany przez predyspozycję genetyczną (np. gen *DISC-1*) oraz czynniki epigenetyczne (nadmierna metylacja DNA) [33].

Jak już wspomniano, u dorosłych osób chorych na schizofrenię i ChAD stwierdza się zwiększoną częstość przeciwciał przeciw *Toxoplasma gondii*, co wskazuje na istnienie utajonej infekcji tym pasożytem [10–12]. Badacze japońscy w obu tych chorobach wykazali również większą ilość przeciwciał przeciw cytomegalowirusowi oraz wirusowi opryszczki HSV-2 [34]. Natomiast Yolken i wsp. [35] stwierdzili, że osoby przyjęte z rozpoznaniem ostrej manii miały w ostatnim okresie bardzo często przepisywane antybiotyki, co świadczy o tym, że epizod manii mógł zostać wyzwolony przez infekcję bakteryjną.

### Przeciwwirusowe działanie litu

Ważnym wydarzeniem na polu badań dotyczących związku między zaburzeniami psychicznymi a drobnoustrojami było wykrycie przeciwwirusowego działania litu, środka o właściwościach normotymicznych, obecnie uważanego za lek pierwszego rzutu w profilaktyce nawrotów ChAD. W roku 1979 amerykański psychiatra Julian Lieb

opisał dwóch pacjentów, u których w trakcie stosowania litu doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, w jednym przypadku wargowej, w drugim narządów płciowych [36]. Natomiast rok później badacze z Uniwersytetu Birmingham wykazali na modelu nerki chomika, że lit w stężeniu 5–30 mmol/l hamuje replikację wirusa opryszczki (*Herpes Simplex Virus* – HSV), typu HSV-1 i HSV-2 [37].

W latach 90. XX wieku przedstawiono wyniki polsko-amerykańskiego badania retrospektywnego występowania opryszczki wargowej powodowanej przez wirus HSV-1 u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat pod kontrolą poradni przyklinicznej Katedry Psychiatrii w Poznaniu. Ogólne zmniejszenie częstości nawrotów u 28 pacjentów z opryszczką wargową wynosiło 64%, przy czym u połowy tych chorych doszło do całkowitego jej ustąpienia. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby. Częstość nawrotów opryszczki wargowej, w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem, zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne [38]. W tym samym czasie badacze z University of Pennsylvania wykazali również terapeutyczny wpływ litu podawanego doustnie na opryszczkę narządów płciowych powodowaną przez wirus HSV-2 [39]. Natomiast kilka lat później opublikowano wyniki retrospektywnego badania częstości infekcji grypopodobnych u pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit. Wskazują one, że lit istotnie zmniejsza częstość takich nawrotów, co mogłoby sugerować, że przeciwwirusowe działanie litu dotyczy także wirusów RNA, związanych z infekcjami grypy i grypopodobnymi [40].

Infekcja wirusem opryszczki HSV-1 stanowi czynnik patogenetyczny zaburzeń poznawczych w ChAD [41]. Według ostatnich danych wirus ten odgrywa też istotną rolę w patogenezie choroby Alzheimera [42]. Działanie przeciwwirusowe przeciw wirusowi HSV-1 może być związane z korzystnym działaniem litu na czynności poznawcze w ChAD oraz z jego efektem „przeciwotępiennym”.

## COVID-19

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) jest chorobą wywołaną przez infekcję koronawirusem SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). W roku 2002 podobny wirus wywołał epidemię ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS), a w roku 2012 – środkowo-wschodni zespół oddechowy (*Middle East Respiratory Syndrome* – MERS). Jednak dopiero infekcja SARS-CoV-2 doprowadziła do światowej pandemii z wielkimi konsekwencjami dla zdrowia psychicznego zarówno osób zakażonych, jak i niezakażonych. Pandemia ta stanowi olbrzymie wyzwanie dla psychiatrii [43].

Wirus SARS-CoV-2 wnika do organizmu przez łączenie się z receptorami ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*). W organizmie powoduje m.in. objawy zapalenia (burza cytokinowa) i uszkodzenie małych naczyń (zakrzepy). Do ośrodkowego układu nerwowego wirus dostaje się przez zaburzoną przez zapalenie barierę krew–mózg, powodując aktywację zapalną mikrogleju i astrocytów. Objawy neuropsychiatryczne mogą wystąpić na każdym etapie infekcji. W początkowym okresie są to m.in. anosmia

i zaburzenia poznawcze, określane jako „mgła mózgowa” (*brain fog*). Objawy, które występują do kilku miesięcy po przebyciu infekcji, otrzymały nazwę *long COVID*. Wśród objawów psychiatrycznych najczęściej są to zaburzenia poznawcze, dotyczące około 30% chorych; w podobnym odsetku stwierdza się również objawy depresji i zespołu stresu pourazowego [44].

Pandemia COVID-19 powoduje istotne negatywne następstwa dla osób z zaburzeniami psychicznymi lub predysponowanych do takich zaburzeń. Na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowań na depresję. U pacjentów z ChAD występuje podwyższone ryzyko pojawienia się epizodów maniakalnych. U chorych na schizofrenię i psychozy mamy do czynienia ze zwiększoną śmiertelnością w przebiegu zakażenia. Szczególnie spektakularne jest natomiast wystąpienie *de novo* przypadków psychozy, manii, depresji, zespołu stresu pourazowego czy zespołu majaczeniowego u osób, które nigdy dotąd psychicznie nie chorowały. W naszym ośrodku opisano przypadek zespołu maniakalnego, który wystąpił w trakcie leczenia COVID-19 u 44-letniego pacjenta jako pierwszy epizod psychiatryczny [45].

### Leki psychotropowe a COVID-19

W pandemii COVID-19 podejmowane są przede wszystkim wysiłki zmierzające do opracowania szczepionki oraz leków przeciwwirusowych o specyficznym działaniu na wirusa SARS-CoV-2. Jednocześnie pojawiły się obserwacje dotyczące środków używanych w psychiatrii, które mogą mieć korzystne działanie w infekcji COVID-19. Chodzi o leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, normotymiczne i inne. Stwierdzono, że leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów transportera serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów transportera noradrenaliny i serotoniny (SNRI) powodują zmniejszenie ryzyka intubacji lub zgonu u chorych na COVID-19, natomiast leki SSRI mają doskonałe działanie terapeutyczne w depresji pokowidowej, występującej w okresie do 6 miesięcy po wyleczeniu z COVID-19. Spośród leków przeciwpsychotycznych wykazano przeciwwirusowe działanie chlorpromazyny w warunkach eksperymentalnych, ale nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych. Analiza retrospektywna wydaje się również wskazywać na możliwość korzystnego działania na przebieg infekcji COVID-19 u chorych na schizofrenię atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (*Long-acting Injectable* – LAI), takich jak rysperydon, paliperidon i arypiprazol. W wypadku leków normotymicznych sugestie o możliwym korzystnym działaniu wysunięto na podstawie badań eksperymentalnych w odniesieniu do litu i walproinianu. Do innych leków używanych w leczeniu psychiatrycznym, których pomocny efekt terapeutyczny niektórzy stwierdzali w infekcji COVID-19, należą amantadyna, memantyna, melatonina, kanabidiol czy disulfiram [46].

Na osobną wzmiankę zasługuje fluwoksamina, lek przeciwdepresyjny z grupy SSRI, z którym wykonano najwięcej badań u chorych z COVID-19, w tym badań kontrolowanych z randomizacją. Ich wyniki wskazują, że lek ten zapobiega pogorszeniu stanu klinicznego i poprawia przebieg długoterminowy u osób z infekcją COVID-19. Za główny mechanizm terapeutyczny uważa się agonistyczne działanie leku na re-

ceptory sigma-1, które powoduje zmniejszenie stanu zapalnego i burzy cytokinowej. W kwietniu 2021 roku fluwoksamina została wymieniona jako lek do stosowania w COVID-19 w rekomendacjach amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health – NIH) [47].

### Lit a COVID-19

Wkrótce po wybuchu pandemii COVID-19 Nowak i Walkowiak [48] przytoczyli wyniki badań wskazujących, że w warunkach eksperymentalnych lit hamuje replikację koronawirusów związanych z chorobami świń, takich jak wirus biegunki epidemicznej (*Porcine Epidemic Diarrhea Virus*), wirus układu reprodukcyjnego i odpornościowego (*Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus*) oraz wirus zakaźnego zapalenia przewodu pokarmowego (*Porcine Transmissible Gastroenteritis Virus*), jak również replikację wirusa związanego z zakaźnym zapaleniem oskrzeli u ptaków (*Avian Infectious Bronchitis Virus*). Wyszunęli też przypuszczenie, że w mechanizmie takiego działania najistotniejsza jest inhibicja przez lit enzymu kinazy syntazy glikogenu-3 beta (*Glycogen Synthase Kinase-3 beta* – GSK-3 $\beta$ ), koniecznego do produkcji RNA genomu wirusa. W kontekście dotychczasowych danych wskazujących na możliwość działania litu na wirusy RNA, jak również jego efektu „przeciwzapalnego”, pojawiły się sugestie, że lit może modyfikować przebieg COVID-19, a w szczególności może mieć działanie zapobiegające zakażeniu i łagodzące przebieg choroby [49]. Poparcie tej tezy mogła stanowić praca badaczy hiszpańskich, którzy stosowali lit u 6 pacjentów z COVID-19, obserwując poprawę w zakresie zmniejszenia objawów zapalenia i odpowiedzi immunologicznej [50].

W roku 2020 w polskim piśmiennictwie psychiatrycznym podano wskazówki dla pacjentów stosujących lit w okresie pandemii COVID-19, w myśl których chorzy leczeni litem powinni mieć zapewnioną ciągłość kontaktu osobistego lub telekontaktu z lekarzem, poradnią lub zespołem środowiskowym prowadzącym leczenie. W wypadku wystąpienia gorączki u pacjenta stosującego lit zalecono stosowanie paracetamolu i intensywne nawadnianie się. Niewskazane jest podawanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak), ponieważ mogą zwiększyć stężenie litu we krwi i powodować ryzyko intoksykacji. Jeżeli wystąpi gorączka powyżej 39°C oraz pojawią się objawy takie jak wymioty, biegunka, osłabienie, konieczne jest odstawienie litu do czasu możliwości normalnego spożywania posiłków oraz przyjmowania płynów. Jeśli jest taka możliwość, należy jak najszybciej oznaczyć stężenie litu w surowicy [51].

Długotrwałe stosowanie litu nie musi chronić przed wystąpieniem i ciężkim przebiegiem choroby. Opisałiśmy przypadek 58-letniego pacjenta mieszkającego w Lombardii, chorującego na ChAD od ponad 20 lat, od 10 lat otrzymującego profilaktycznie lit i walproinian, którą to kurację rozpoczął w Polsce. W lutym 2020 roku pojawiła się u niego infekcja COVID-19, z gorączką 40°C, bólem w klatce piersiowej, dusznością, suchym kaszlem. Zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem PCR. W badaniu obrazowym klatki piersiowej wykazano zapalenie płuc ze zmianami charakterystycznymi dla zakażenia. Otrzymywał antybiotyki, tlen, płyny, leki przeciwgorączkowe.

Przez 40 dni utrzymywały się podwyższona ciepłota ciała i trudności w oddychaniu, dopiero po 7 tygodniach doszło do pełnego wyzdrowienia [52].

Autor niniejszego przeglądu przedstawił dane dotyczące występowania i przebiegu zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów leczonych litem w okresie marzec 2020 – marzec 2021 i niedostających w tym czasie szczepienia przeciw koronawirusowi. Badana grupa obejmowała 23 mężczyzn i 27 kobiet w wieku 23–71 lat (średnio 45 lat), otrzymujących lit przez okres 1–45 lat (średnio 7 lat). I tak 46 chorych miało rozpoznanie ChAD i lit stosowano w celu zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, w tym 6 z nich otrzymywało monoterapię litem. U 4 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących klozapinę stosowano lit w celu leczenia i zapobiegania neutropenii. W badanej grupie u 37 pacjentów (74%) nie wystąpiło zakażenie COVID-19, w tym u 5 stosujących monoterapię litem. U 8 pacjentów zakażenie miało przebieg lekki, u 2 – średnio ciężki, a jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Obserwacje poczynione w badanej grupie pacjentów wskazują, że wśród osób otrzymujących lit zakażenie COVID-19 występowało u ¼ pacjentów. Spośród zakażonych u większości był to przebieg lekki. Uzyskane wyniki wskazują również, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane, takie jak m.in. gorączka, odwodnienie czy niewydolność nerek, mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem [53].

### Zakończenie

Jak wynika z powyższego przeglądu, związek infekcji z zaburzeniami psychicznymi posiada szereg aspektów. Najważniejszym jest oczywiście wpływ zakażenia drobnoustrojami takimi jak wirusy, bakterie czy pierwotniaki na wywoływanie zaburzeń psychicznych. Dotyczy to infekcji w okresie ciąży i w późniejszym okresie życia, ale również infekcji niejako „wrodzonych”, jak w wypadku retrowirusów. Ciekawy jest też kontekst terapeutyczny. Obserwacje kliniczne i eksperymentalne tego fenomenu doprowadziły do prób postępowania leczniczego wpływającego zarówno na „infekcyjny”, jak i na „psychiczny” aspekt choroby. Dotyczyło to gruźlicy, kiły, toksoplazmozy i ostatnio także infekcji COVID-19.

Trwająca od ponad 2 lat pandemia COVID-19 uświadomiła, jak wielkie znaczenie dla zdrowia ogólnego i zdrowia psychicznego ludzkości mogą mieć infekcje wirusowe. Należy mieć nadzieję, że psychiatrzy sprostają olbrzymim wyzwaniom, jakie ta pandemia przed nimi postawiła.

### Piśmiennictwo

1. Harvey G. *Morbus anglicus: or, The anatomy of consumptions*. London: Nathaniel Brook at the Angel in Cornhil; 1666.
2. Sontag S. *Choroba jako metafora. AIDS i jego metafory*. Kraków: Wydawnictwo Karakter; 2016.
3. Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. *Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazide derivatives of isonicotinic acid*. J. Am. Med. Assoc. 1952; 150(10): 973–980.

4. Kline N. *Clinical experience with iproniazid (marsilid)*. J. Clin. Exp. Psychopathol. 1958; 19 (2, Suppl): 72–78.
5. Kubicki J. *Historia kity*. Puls Uczelni 2013; 7(3): 37–39.
6. Pesapane F, Marcelli S, Nazzaro G. *Hieronymi Fracastorii: The Italian scientist who described the “French disease”*. An. Bras. Dermatol. 2015; 90(5): 684–686.
7. Steinberg H, Kirkby KC, Himmerich H. *The historical development of immunoendocrine concepts of psychiatric disorders and their therapy*. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(12): 28841–28869.
8. Rybakowski J. *Ludwik Perzyna – współczesne odniesienia do jego wiedzy psychiatrycznej*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2020; 15(3–4): 75–82.
9. Kozar Z. *Badania nad toksoplazmozą wśród umysłowo chorych*. Biuletyn Państwowego Instytutu Medycyny Tropikalnej w Gdańsku 1953; 5: 146–173.
10. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: An update*. Schizophr. Bull. 2012; 38(3): 642–647.
11. Barros de JLVM, Barbosa IG, Salem H, Rocha NP, Kummer A, Okusaga OO i wsp. *Is there any association between Toxoplasma gondii infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis*. J. Affect. Disord. 2017; 209: 59–65.
12. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MW, Lutter R, Gool van T i wsp. *Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: Systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr. Scand. 2015; 132(3): 161–179.
13. Nayeri Chegeni T, Sharif M, Sarvi S, Moosazadeh M, Montazeri M, Aghayan SA i wsp. *Is there any association between Toxoplasma gondii infection and depression? A systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2019; 14(6): e0218524.
14. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB i wsp. *Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders*. Brain Behav. Immun. 2019; 79: 152–158.
15. Karlsson H, Dalman C. *Epidemiological studies of prenatal and childhood infection and schizophrenia*. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2020; 44: 35–47.
16. Del Grande C, Galli L, Schiavi E, Dell’Osso L, Bruschi F. *Is Toxoplasma gondii a trigger of bipolar disorder?* Pathogens 2017; 6(1): 3.
17. Chaudhury A, Ramana BV. *Schizophrenia and bipolar disorders: The Toxoplasma connection*. Trop. Parasitol. 2019; 9(2): 71–76.
18. Chrabota B. *Influenza Magna. U progów wieczności*. Warszawa: Ringier Axel Springer Polska; 2021.
19. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. *A virus obtained from influenza patients*. Lancet 1933; 222(5732): 66–68.
20. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. *Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45(2): 189–192.
21. Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jørgensen P. *Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data*. Br. J. Psychiatry 1993; 163: 522–534.
22. Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. *Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan*. Biol. Psychiatry 1999; 46(1): 119–124.
23. Seltén JP, Slaets JP. *Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1994; 164(5): 674–676.

24. Morgan V, Castle D, Page A, Fazio S, Gurrin L, Burton P. *Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: No evidence of a major effect*. Schizophr. Res. 1997; 26(1): 25–39.
25. Selten JP, Termorshuizen F. *The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: Critical review and meta-analysis*. Schizophr. Res. 2017; 183: 2–9.
26. Alvarez-Mon MA, Guillen-Aguinaga S, Pereira-Sanchez V, Onambele L, Al-Rahamneh MJ, Brugos-Larumbe A i wsp. *Being born in winter-spring and at around the time of an influenza pandemic are risk factors for the development of schizophrenia: The Apna study in Navarre, Spain*. J. Clin. Med. 2021; 10(13): 2859.
27. Sacks O. *Awakenings*. Manchester: Duckworth & Co.; 1973.
28. Crow TJ. *Integrated viral genes as potential pathogens in the functional psychoses*. J. Psychiatr. Res. 1987; 21(4): 479–485.
29. Tamouza R, Meyer U, Foiselle M, Richard JR, Wu CL, Boukouaci W i wsp. *Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis*. Transl. Psychiatry 2021; 11(1): 377.
30. Cheslack-Postava K, Brown AS. *Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress*. Schizophr. Res. 2022; 247: 7–15. doi: 10.1016/j.schres.2021.05.014. Online ahead of print.
31. Canetta SE, Bao Y, Co MD, Ennis FA, Cruz J, Terajima M i wsp. *Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring*. Am. J. Psychiatry 2014; 171(5): 557–563.
32. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R i wsp. *Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero*. JAMA Psychiatry 2019; 76(6): 594–602.
33. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R i wsp. *The fetal origins of mental illness*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(6): 549–562.
34. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG i wsp. *Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder*. Neurosci. Res. 2017; 115: 59–63.
35. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C i wsp. *Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications*. Bipolar Disord. 2016; 18(5): 404–409.
36. Lieb J. *Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium*. N. Eng. J. Med. 1979; 301(17): 942.
37. Skinner GRB, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. *The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus*. Med. Microbiol. Immunol. 1980; 168(2): 258–265.
38. Rybakowski JK, Amsterdam JD. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections*. Lithium 1991; 2: 43–47.
39. Amsterdam J, Maislin G, Potter L, Giuntoli R, Koprowski H. *Suppression of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate: A randomized, placebo-controlled trial*. Lithium 1991; 2: 17–25.
40. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. *Rates of flu-like infection in patients with affective illness*. J. Affect. Disord. 1998; 47(1–3): 177–182.
41. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B i wsp. *Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2004; 55(6): 588–593.

42. Itzhaki RF. *Corroboration of a major role for herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease*. Front. Aging Neurosci. 2018; 10: 324.
43. Szkaradkiewicz A. *Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV (COVID-19)*. Zakażenia XXI wieku 2020; 3(1): 1–6.
44. Butler M, Cross B, Hafeez D, Lim MF, Morrin H, Rengasamy ER i wsp. *Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2022; 45(1): 29–43.
45. Kurczewska E, Nawojczyk M, Ferensztajn-Rochowiak E, Jaracz J, Rybakowski F. *Onset of bipolar disorder induced by treated COVID-19 infection in a 44-year-old man with no psychiatric history*. Bipolar Disord. 2022; 24(2): 214–216. doi: 10.1111/bdi.13173.
46. Mueller JK, Riederer P, Müller WE. *Neuropsychiatric drugs against COVID-19: What is the clinical evidence?* Pharmacopsychiatry 2022; 55(1): 7–15.
47. Facente SN, Reiersen AM, Lenze EJ, Boulware DR, Klausner JD. *Fluvoxamine for the early treatment of SARS-CoV-2 infection: A review of current evidence*. Drugs 2021; 81(18): 2081–2089.
48. Nowak JK, Walkowiak J. *Lithium and coronaviral infections. A scoping review*. F1000Res. 2020; 9: 93.
49. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G i wsp. *Lithium's antiviral effects: A potential drug for CoViD-19 disease?* Int. J. Bipolar Disord. 2020; 8(1): 21.
50. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorím D, Olivares JM. *Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report*. Front. Pharmacol. 2020; 11: 557629.
51. Rybakowski J. *Informacja dotycząca stosowania litu w okresie pandemii COVID-19*. Psychiatra 2020; 28: 48–49.
52. Gattner K, Rybakowski J. *Ciężki przebieg COVID-19 u pacjenta leczonego profilaktycznie litem*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2020; 2(36): 143–148.
53. Rybakowski J. *Występowanie zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów otrzymujących lit*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2021; 2(37): 113–121.

Adres: Janusz Rybakowski  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33  
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 13.03.2022  
Zrecenzowano: 24.04.2022  
Otrzymano po poprawie: 27.05.2022  
Przyjęto do druku: 14.07.2022