

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra obecné zootechniky a etologie



***Toxoplasma gondii* a vliv na meziphostitele**

Bakalářská práce

Autor práce: Martin Vosátka

Vedoucí práce: Ing. Helena Chaloupková, Ph.D.

© 2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci *Toxoplasma gondii* a vliv na mezihostitele jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 11. 4. 2016

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval vedoucí své bakalářské práce Ing. Heleně Chaloupkové, Ph.D. za její připomínky a cenné rady během tvorby této práce. Dále bych chtěl poděkovat své rodině za psychickou podporu.

***Toxoplasma gondii* a vliv na meziphostitele**

Souhrn

Toxoplasma gondii je parazitický prvok, který má celé spektrum teplokrevných hostitelů, člověka nevyjímaje. Je kosmopolitně rozšířen. Nejdůležitější roli pro něj má kočkovitá šelma, která slouží jako definitivní hostitel a umožňuje mu rozmnožování.

Cílem této bakalářské práce bylo shrnutí doposud zjištěných informací o možnostech vztahu parazitického prvoka *Toxoplasmy gondii* k jeho meziphostitelům a to především v oblasti chování. Jako meziphostitel posloužilo nejvíce zkoumané zvíře v souvislosti se změnami chování vyvolanými tímto parazitem, laboratorní myš. Dále byla tato práce zaměřena na ovlivňování chování člověka *Toxoplasma* a to jak na obecné změny chování, tak i s tím spojené problémy, jako například provázanost s psychickými nemocemi a zvýšení šance k dopravním nehodám. Ovlivňování myši ze strany *T. gondii* vede ke změně základních instinktů nutných pro přežití. Jedná se konkrétně o přitažlivost kočičím pachem, kdy je míra přitažlivosti závislá na množství dávky stimulu. Zkoumala se i oblast učení a paměti u myši. Ve většině případů byla prokázána zhoršená schopnost učení i paměti (Flegr and Markoš, 2014), zde byla pozorována souvislost mezi množstvím cyst v mozku a horšími výsledky (Vyas et al., 2007). Další důležitou oblast představoval reakční čas člověka. Infikovaní jedinci měli pomalejší reakce, což ukazuje zhoršenou schopnost dlouhodobé koncentrace (Havlíček et al., 2001). Zhoršená koncentrace hraje důležitou roli a je spojena s možností větší náchylnosti k dopravním nehodám a rizikovosti u řidičů. Jedinci s latentní *Toxoplasma* měli 2,65 krát vyšší šanci dopravní nehody (Flegr et al., 2002). *T. gondii* hraje také důležitou roli u psychických onemocnění, především ve spojitosti se schizofrenií. Účinná medikace schizofrenie má za následek i inhibici *T. gondii* (Yolken et al., 2009). Schizofrenie často vede k pokusu o sebevraždu. Proto byla hledána případná souvislost mezi sebevražednými pokusy a přítomností parazita. Ze studie vyplývá, že s vyšším množstvím *T. gondii* roste hladina protilátek i procento pokusů o sebevraždu, ale pouze u podskupiny pacientů mladších 38 let. Je to pravděpodobně tím, že se

riziko pokusů o sebevraždu u schizofrenie objevuje v časnější fázi nemoci pacienta (Okusaga et al., 2011).

Klíčová slova: *Toxoplasma gondii*, manipulační hypotéza, ovlivnění chování, člověk, myši

The effect of *Toxoplasma gondii* on intermediate host

Summary

Toxoplasma gondii is a protozoan parasite, which has a wide spectrum of warm-blooded hosts, human included. It has worldwide occurrence. The most important role for it has a feline, which serves like a definitive host and allows it to proliferate. The aim of this bachelor thesis was to sum up all identified information so far about the possibilities of relationship between protozoan parasite and its intermediate hosts mainly in area of behavior. Laboratory mouse, the most examined animal associated with behavioral changes, was chosen as an intermediate host. This thesis was also aimed on affecting of human behavior by *Toxoplasma gondii* in general and about problems connected with it, for example connection with mental diseases and higher risk of traffic accidents. Manipulation of mice by *Toxoplasma* leads to change in basic instincts necessary for survival. It is especially about attraction to feline odour, when the degree of attraction depends on the dose of stimulus. Area of learning and memory was examined at mice model as well. Worsen ability of learning and memory was demonstrated in most cases (Flegr et al., 2014). Also relationship between number of cysts in the brain and worse results were observed (Vyas et al., 2007). Another important area was human reaction time. Infected individuals had slower reactions, which indicates worsen long-term concentration (Havlíček et al., 2001). Worsen concentration plays an important role and it is connected with a chance of susceptibility to accidents and riskiness for drivers. The individuals with latent *Toxoplasma* had 2,65 times higher chance for traffic accident (Flegr et al., 2002). *T. gondii* plays an important role in mental diseases, especially in link with schizophrenia. Effective medication of schizophrenia can inhibit *T. gondii* (Yolken et al., 2009). Schizophrenia often results in suicide attempt. That is why possible link between

suicide attempts and presence of the parasite was researched. The study shows connection between antibody levels of *T. gondii* and suicide attempts, but just in a subgroup of patients younger than 38 years. It is probably because of risk of suicide attempts in schizophrenia appears in earlier phase of the disease (Okusaga et al., 2011).

Keywords: *Toxoplasma gondii*, manipulation hypothesis, affected behavior, human, mice

Obsah

1 Úvod.....	9
2 Cíl práce.....	10
2.1 Životní cyklus Toxoplasmy gondii.....	11
2.1.1 Prevalence Toxoplasmy gondii.....	11
2.1.2 Přenos na mezipostitele.....	12
2.1.3 Příznaky napadení parazitem	14
2.2 Fyziologické změny u mezipostitele způsobené Toxoplasmou.....	15
2.3 Změny chování vyvolané Toxoplasmou u myší.....	17
2.3.1 Změny instinktivního chování.....	17
2.3.2 Averse na kočičí pach.....	18
2.4 Změny chování vyvolané Toxoplasmou u člověka.....	19
2.4.1 Možné spojení mezi Toxoplasmou a psychickými nemocemi	20
2.4.2 Spojení mezi Toxoplasmou, učením a pamětí.....	22
2.4.3 Změny hladiny testosteronu u člověka s Toxoplasmou.....	23
2.5 Možná predispozice k nehodám.....	26
3 Léčba.....	28
4 Závěr: shrnutí zjištěných informací.....	29
5 Seznam literatury.....	30

1 Úvod

Toxoplasma gondii je vícehostitelský parazitický prvok, který má velký vliv na celou řadu populací živočichů a je celosvětově rozšířený. Byl poprvé objeven Charlesem Nicollem a Louisem Manceauxem v roce 1908 při zkoumání hlodavce *Ctenodactylus gundi*. Prvok používá různé teplokrevné živočichy, člověka nevyjímaje, jako mezihostitele, kde se mu daří, ale nemůže se zde pohlavně rozmnožovat. K rozmnožování dochází až v definitivním hostiteli, což může být jakákoliv kočkovitá šelma.

Nákaza mezihostitele je nejčastěji způsobena pozřením nedovařeného či syrového masa nebo vody, které jsou kontaminované oocystami roznesenými do vnějšího prostředí ve faeces kočkovité šelmy. Dalším typem nákazy může být vertikální přenos z matky na plod. Průběh je nejčastěji asymptomatický, přestože se jedná o jednoho z nejvíce manipulativních parazitů obratlovců. Výzkum *Toxoplasmy* je velmi důležitý, protože může způsobovat potraty, vrozené vady u mezihostitele, nebo změny chování.

Toxoplasma gondii je nejintenzivněji studovaným zástupcem Kokcidií, díky své důležitosti coby původce zoonóz. Tento parazitický prvok je znám pro svoji schopnost ovlivňovat chování mezihostitele, aby dosáhl přenosu na svého definitivního hostitele, kterým je kočkovitá šelma a mohlo tak dojít k pohlavnímu rozmnožování parazita. Je skvělým modelem pro studium manipulační hypotézy. Tato hypotéza naznačuje, že mnoho parazitů dokáže změnit fenotyp svého hostitele, aby zvětšilo své šance na přenos do dalšího hostitele.

Přesný mechanismus ovlivňování není doposud zcela znám. Mnoho studií ukazuje spojitost mezi změnami chování a hladinami testosteronu a dopaminu. Také je schopen změnit fenotypové znaky svého hostitele. Je zde řada otázek, které je nutno zkoumat.

2 Cíl práce

Cílem této práce je shromáždění poznatků o vlivu *Toxoplasmy gondii* na chování a některé fyziologické parametry meziphostitele, které s tím úzce souvisí. Zaměřil jsem se především na studie zabývající se výzkumem myši a člověka. Tím bych chtěl také rozšířit povědomí o správném pochopení způsobu, jakým k ovlivňování meziphostitele dochází.

2.1 Životní cyklus *Toxoplasmy gondii*

Toxoplasma gondii je vícehostitelský parazitický prvok, jehož životní cyklus se skládá z nepohlavní a pohlavní fáze, během kterých tvoří tři infekční stádia. Tachyzoity, bradyzoity a sporozoity, které se nacházejí v oocystách. Tachyzoiti jsou rychle se dělícím vegetativním stádiem parazita, mají tvar půlměsíce a jsou typičtí pro akutní fázi. Po zástavě množení se diferencují na bradyzoity, encystovanou formu. Tkáňové cysty s bradyzoity jsou charakteristické pro chronické a latentní stádia, strukturálně se od tachyzoitů moc neliší (Dubey et al., 1998). Všechna tři stádia jsou infekční pro mezihostitele i definitivního hostitele. Kočkovitá šelma se může nakazit každým ze všech tří infekčních stádií (Dubey, 2006; Dubey, 1998).

Nepohlavní fáze se vyvíjí v tkáni býložravých nebo masožravých mezihostitelů a je spojena s pohlavní fází vývoje v definitivním hostiteli. V mezihostiteli se její vývoj dělí na dvě stádia. První stádium jsou tachyzoiti, ti roznášejí nákazu do celého těla hostitele, k tomu často využívají hostitelovy pohyblivé buňky, jako například bílé krvinky. Během prvního stádia se tachyzoiti velmi rychle namnoží v různých typech buněk. Nakonec podstoupí vývoj, který vyústí v tvorbu buněčných cyst. Druhé stádium začíná uvnitř buněčných cyst, kde se pomalu namnoží bradyzoiti, kteří přetrvávají v těle hostitele až do jeho smrti. Cysty se nachází především v centrálním nervovém systému, očích nebo srdeční svalovině, ale mohou být také v útrobních orgánech. Tkáňové cysty jsou posledním vývojovým cyklem v mezihostiteli. Pokud dojde k pozření mezihostitele definitivním hostitelem, dojde k uvolnění bradyzoitů a jejich přeměně zpět na tachyzoity. Gametogonie a tvorba oocyst probíhá v epitelu tenkého střeva definitivního hostitele. Vysporulované cysty jsou uvolňovány do střeva a odchází s výkaly definitivního hostitele (Dubey, 1998; Dubey et al., 1998).

2.1.1 Prevalence *Toxoplasmy gondii*

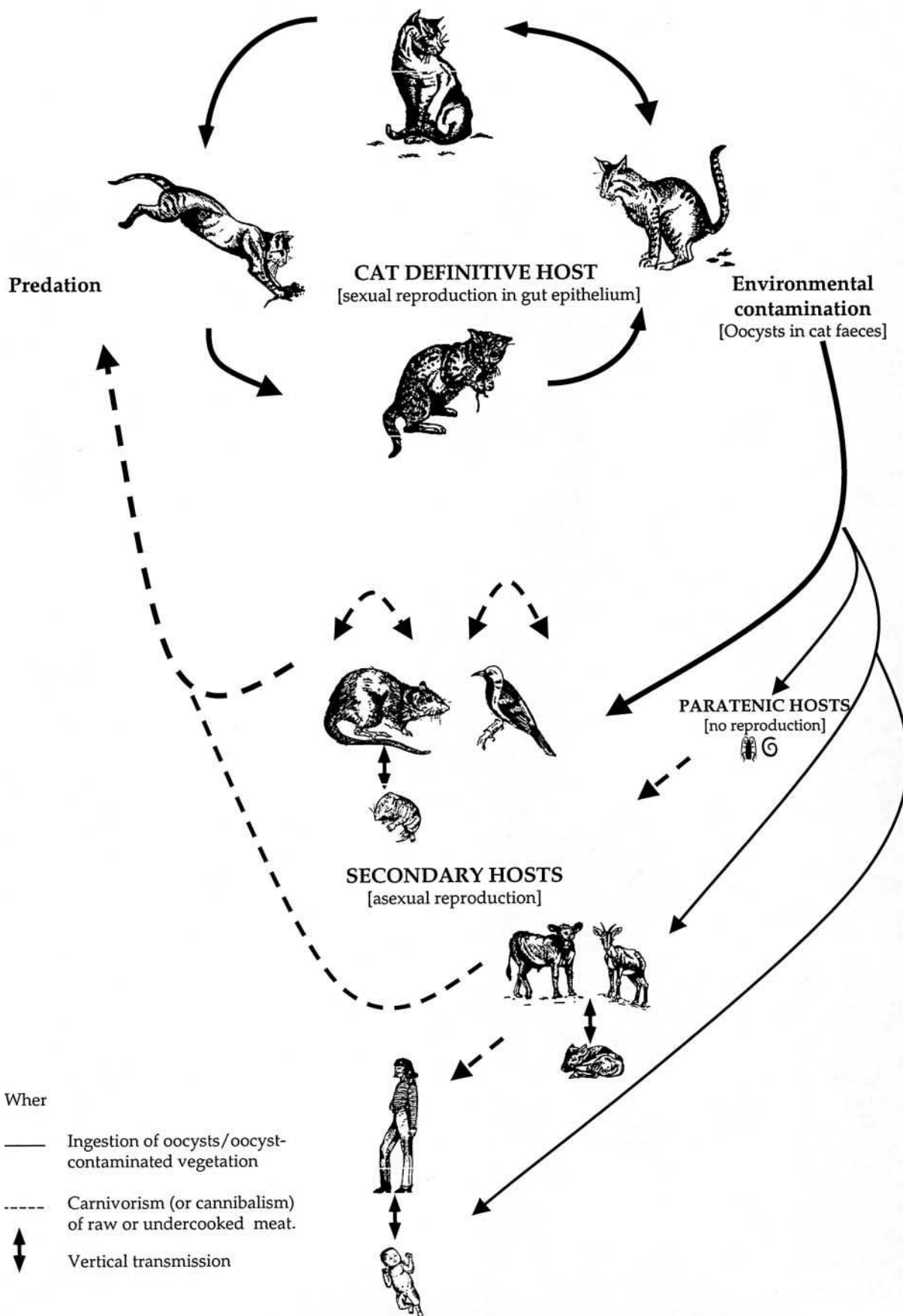
Toxoplasma gondii postihuje 30 až 50% lidské populace a nachází se po celém světě (Navarro et al., 1998). Ve vyspělých zemích je *Toxoplasma* nejčastější parazitický prvok a podle séroprevalence byla v 90. letech nákaza v zemích Střední Evropy u zkoumaných žen v

rozsahu mezi 37 a 58%. Bylo zjištěno, že prevalence napadení *Toxoplasmou* se v různých státech velmi liší. Například v České republice u žen byla v letech 1984 až 1986 naměřena prevalence mezi 25 a 35%, v Jugoslávii v letech 1988 až 1991 u žen dokonce 77%. Prevalence je naopak nižší v zemích se studeným klimatem. Ve skandinávských zemích se pohybuje mezi 11 a 28% (Tenter and Weiss, 2000). Dále bylo zjištěno, že s přibývajícím věkem stoupá míra prevalence a důležitým faktorem ovlivňujícím míru výskytu je i oblíbenost syrového či nedovařeného masa v dané zemi. Například ve Francii, kde je poměrně vysoká konzumace nedovařeného masa, je i prevalence vyšší, dosahuje 58% (Jones et al., 2001; Tenter and Weiss, 2000).

2.1.2 Přenos na mezipřenositele

Přenos *Toxoplasmy* je možný z mezipřenositele na definitivního hostitele, ale také z jednoho mezipřenositele na druhého. V přirozených populacích je poměrně těžké určit důležitost jednotlivých cest. Existují tři možné cesty přenosu parazita.

- Horizontální- pozřením infekční oocysty z prostředí.
- Horizontální- pozřením tkáňové cysty v syrovém nebo nedovařeném mase. Parazit po pozření proniká střevní stěnou a napadá různé orgány, především centrální nervovou soustavu, oči a svaly, kde následně přetrvává po zbytek života hostitele. Dále je možná nákaza syrovým mlékem, nepasterizovaným kravským nebo kozím mlékem, ale také produkty z něj. Pasterizací dochází ke zničení *Toxoplasmy gondii*.
- Vertikální- transplacentární přenos tachyzoitů z matky na plod. U některých hostitelů mohou být tachyzoiti také přeneseni mateřským mlékem (Tenter and Weiss, 2000). Nejnovější hypotézou je přenos z muže na ženu nechráněným pohlavním stykem. Prevalence *T. gondii* u žen v plodném věku významně souvisí s výskytem pohlavně přenosných chorob (zejména kapavky a chlamydií) v některých evropských zemích. Tato možná souvislost může být díky společnému rizikovému faktoru, nechráněnému pohlavnímu styku (Flegr et al., 2014).



Obr. 1 Způsoby přenosu

(Webster, 2001)

2.1.3 Příznaky napadení parazitem

Nákaza může proběhnout bez povšimnutí, ale také může způsobovat různé příznaky, které se liší dle imunitního stavu hostitele. U většiny napadených lidí je průběh asymptomatický, občas se však vyskytnou symptomy podobné chřipce, a z pravidla není potřeba je léčit. Krátce po vniknutí do meziphostitele se parazit stává latentním v mozku a dalších tkáních. Nejcitlivěji na napadení parazitem reagují těhotné ženy, jejich plody a lidé s oslabenou imunitou. U imunodeficitních jedinců a gravidních žen může mít nákaza až fatální průběh. Velmi záleží, v jaké fázi gravidity se matka nakazí. Nákaza v ranější fázi těhotenství matky zvyšuje šanci na poškození plodu. Jsou známy případy potratů a malformací novorozenců, jako například rozštěpy rtu, způsobených *Toxoplasmou* (Montoya and Liesenfeld, 2004). Dalším z příznaků může být nekrotická léze na očním pozadí způsobená oční formou *Toxoplasmy*, to je ovšem poměrně vzácné. U jedinců s klinickými projevy je to 2 až 3% (Perkins, 1973).

2.2 Fyziologické změny u meziphostitele způsobené Toxoplasmou

Jedním ze způsobů, jakým *Toxoplasma* ovlivňuje lidskou osobnost, je lokální imunitní odpověď v mozku, která je potřeba k udržení *Toxoplasmy* v latentním stádiu. Tato reakce ovlivňuje hladinu cytokinů, menších signálních proteinů, účastnících se v imunitní odpovědi, která dále ovlivňuje hladinu neurotransmiterů, především dopaminu. Studie ukazují jak u lidí, tak u hlodavců, nejenom zvýšení hladiny dopaminu, ale také předpokládají, že parazit sám o sobě může být zdrojem dopaminu. Obsahuje totiž geny pro tvorbu enzymů sloužících k tvorbě tyrosinu, z něhož posléze vzniká dopamin (Gaskell et al., 2009).

Toxoplasma gondii je známá schopností ovlivnit fenotypové znaky lidí (Flegr, 2013). Například infikovaní mužští studenti (věk 19-22 let) měli dle výzkumu provedeného na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze zvýšenou hladinu testosteronu, zatímco ženy měly hladiny snížené. Z fotografií tváří mužských studentů byly jejich rysy ženami hodnoceny jako více dominantní a maskulinní. Muži nakažení *T. gondii* mají větší tendenci k řídnutí a ztrátě vlasů (Flegr et al., 2008a; Flegr et al., 2008b). Infikovaní studenti se od neinfikovaných liší různými morfologickými rysy, nicméně některé z pozorovaných rozdílů mohou být ovlivněny tím, zda studenti pocházejí z měst nebo z vesnic. U studentů z vesnic nalezneme vyšší prevalenci, než u studentů z Prahy. To je způsobeno častějším setkáváním s kočkami (Kodým et al., 2001).

Ačkoliv *Toxoplasma* většinou u lidí s normální imunitní odpovědí nepůsobí výrazné zdravotní problémy, je spojena se změnou psychomotorického výkonu. Pouze jedna studie ukázala pravděpodobnou spojitost mezi dětmi *Toxoplasma* pozitivních matek a pomalejším vývojem. U dětí bylo zkoumáno, v jakém věku jsou schopny ovládat a otáčet hlavu, sedět, plazit se a chodit bez pomoci ostatních. Data byla shromážděna pomocí dotazníku a vyhodnocena pomocí softwaru Statistika® 8.0. Matky dětí nebyly obeznámeny s pravým účelem výzkumu, aby nedošlo k ovlivnění vyplňování dotazníku. Děti matek s latentní *Toxoplasmou* ukázaly nižší stupeň postnatálního vývoje v prvních 18 měsících svého života a naučily se ovládat hlavu a otáčet ji později, než neinfikované. Byly o trochu pomalejší v začátcích lezení a také měly větší hmotnost než děti *Toxoplasma* negativních matek. U *Toxoplasma* pozitivních matek je vyšší množství dětí s dědičnými, nebo vývojovými vadami a dětí s nižšími hodnotami raného prenatálního vývoje (Kaňková et al., 2012).

Bylo prokázáno, že největší množství cyst v mozku u myši se nachází v oblasti limbického systému a hipokampu. Tyto změny v mozku neukazují jeho masivní poškození ani dysfunkci,

ale pouze malé porušení určitých funkcí mozku. Limbický systém se podílí na řízení chování, emocí, paměti a čichu. Hipokampus slouží mimo jiné k ukládání informací do dlouhodobé paměti (Gullinelo et al., 2010; Gatkowska et al., 2012).

2.3 Změny chování vyvolané *Toxoplasmou* u myší

Změna chování je důležitou částí manipulačního procesu, který slouží ke zvýšení šance na úspěšný přenos z mezihostitele na definitivního hostitele. Napadení jedinci by měli být více aktivní než zdraví, protože kočky jsou více přitahovány pohyblivými a nechráněnými objekty. Také strávili kratší dobu groomingem, typickým projevem běžného chování u myší, zejména v rozporuplných situacích, jako například při strachu a agresi. *T. gondii* infikované myši reagovali na prostředí a nové podněty jiným způsobem, než neinfikované (Webster, 2007). Dalo by se říci, že *Toxoplasma gondii* dělá hlodavce nemocného, jelikož snižuje jeho přirozenou schopnost obranné odpovědi. U hlodavců se toto nemocné chování projevuje úbytkem váhy, protože bazální metabolismus spotřebuje větší množství energie, také mají zacuchanější srst, kvůli jejímu nedostatečnému čištění (Vyas and Sapolsky, 2010).

Na druhou stranu existuje řada studií, která tvrdí, že toto nejsou projevy obecné nemoci. Krysy infikované *Toxoplasmou gondii* neztrácejí váhu a v porovnání s neinfikovanými prokazují podobné tempo růstu, jako zdraví jedinci (Vyas et al., 2007).

2.3.1 Změny instinktivního chování

Hlodavci mají vrozenou averzi na kočičí feromony vyvolávající silnou obrannou odpověď, díky které se vyhýbají místům s vyšší koncentrací kočičího pachu, což jim umožňuje zvýšit šanci na přežití. To bylo pozorováno na laboratorně chovaných hlodavcích, kteří neměli předchozí zkušenost s kočkami (Gatkowska et al., 2012).

Studie dále prokázaly, že myši naočkované *T. gondii* mají ve většině případů prokazatelně sníženou schopnost učení a paměti, také byla zjištěna souvislost mezi schopností učení myší a množstvím cyst v mozku, kdy větší množství prokazatelně snižuje schopnost učení. Infekce neměla vždy asymptomatický průběh. Při bližším pozorování bylo u některých myší objeveno neobvyklé chování, konkrétně běhání v kruhu s hlavou otočenou na jednu stranu (Witting, 1979).

Dále bylo zjištěno, že infekce neporušuje normální olfakci, protože nakažené myši si udržely averzi na nové pachy a byly schopny se učit z pachových stop poskytnutých jejich sociální skupinou (Vyas et al., 2007).

2.3.2 Averze na kočičí pach

Jak již bylo zmíněno, *Toxoplasma gondii* blokuje vrozenou averzi na kočičí pach a způsobuje změnu přirozeného chování. Předpokládá se, že při nízkém množství stimulů není pro parazita žádoucí ovlivňovat chování mezipřijímatel. Například pokud je pach příliš slabý, je nepravděpodobné, že kočka bude poblíž a parazit tím pádem neprofituje ze ztráty averze na daný pach. Naopak při vysoké dávce stimulu je žádoucí, aby manipulace chování přehlušila vrozenou averzi na kočičí pach. Proto je důležité zjistit míru averze vzhledem k množství stimulu. Bylo zjištěno, že míra averze je opravdu závislá na množství dávky. Potenciálním mechanismem tohoto ovlivnění může být deaktivace určitých čichových receptorů, které jsou odpovědné za rozeznání kočičího pachu. Některé studie dokonce mluví o tzv. "jevu osudové přitažlivosti", kdy *Toxoplasma* změní u samců limbický okruh zodpovědný za vnímání nebezpečí na sexuální přitažlivost. Důkazem toho je, že samci zůstávají delší dobu na místě, kde se vyskytuje kočičí pach (Flegr and Markoš, 2014). To, že míra ovlivňování závisí na množství stimulu potvrzuje schopnost parazita rozhodnout o optimalizaci míry manipulace chování (Vyas et al., 2007).

2.4 Změny chování vyvolané *Toxoplasmou* u člověka

Stejně jako u ostatních mezipřehoditelů, tak i u lidí ovlivňuje *Toxoplasma gondii* chování ve svůj prospěch. Z toho také vychází manipulační hypotéza, která však může být zpochybnována, protože se vyskytují velké mezidruhové rozdíly v pozorovaných změnách chování a jelikož v dnešní době není běžné, aby kočkovité šelmy jedly lidi, dalo by se předpokládat, že když se pro *T. gondii* jedná o slepý vývojový článek, konkrétní manipulace s lidským chováním by pro ni měla být pouze malou selektivní výhodou. Přesto oocysty zásadním způsobem ovlivňují chování člověka v různých situacích, mohou mít vliv na tvorbu dlouhodobého podprahového stresu a dokonce i na výskyt psychických nemocí. Studie zabývající se psychologickými změnami u lidí způsobenými *T. gondii* používaly standardní psychologické dotazníky, Cattelův 16 faktorový test, Cloningerův TCI test a NEO-PI-R (Flegr and Hrdý, 1994).

Cattelův 16 faktorový dotazník byl použit pro charakteristiku osobnosti. Zahrnuje 16 osobnostních faktorů a 187 otázek. K faktorům získaných tímto testem patří například inteligence, síla, ego, dominance/submisivita, emocionálnost/tvrký realismus, napětí/uvolněnost. Každý rys má jiný vliv na chování. Byly porovnány výsledky dvou skupin, *Toxoplasma* pozitivních (56 mužů a 34 žen) a *Toxoplasma* negativních (139 mužů a 109 žen). Ve výsledcích *T.* pozitivních a *T.* negativních žen nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly. Ani u *T.* pozitivních a *T.* negativních skupin, kdy byly výsledky mužů a žen počítány dohromady, nebyly znatelné rozdíly. Zato při porovnání *T.* pozitivních a *T.* negativních mužů byly zaznamenány znatelné rozdíly. Z výsledků vyplývá, že infikovaní muži měli horší výsledky u G faktoru, tudíž měli tendenci k porušování pravidel a lepší výsledky u L faktoru byli více podezřívaví a žárliví (Flegr and Hrdý, 1994).

Cloningerův TCI test prokázal, že infikovaní jedinci (jak muži, tak ženy) měly snížené hodnoty u faktoru hledání nových podnětů z okolí. Nižší hodnoty tohoto faktoru jsou typické pro jedince se zvýšenou hladinou dopaminu v mozku, což souvisí s tím, že tkáňové cysty *Toxoplasmy* zvyšují syntézu dopaminu v mozku (Flegr, 2013).

NEO-P-IR test zjišťuje pět obecných dimenzí osobnosti: neuroticismus, extraverci, otevřenost vůči zkušenosti, přívětivost a svědomitost. Tento dotazník ukázal větší extraverci a menší svědomitost u *Toxoplasma* pozitivních jedinců (Lindová et al., 2006). Na základě těchto

tří testů byl sestaven Prof. RNDr Jaroslavem Flegrem, Csc. speciální dotazník nazvaný Toxo94 obsahující 10 otázek z různých oblastí.

Z výsledků vyplývá, že infikovaní mužští jedinci odpovídali: 1. že diplomacie není jejich silnou stránkou. 2. že jejich instinktivní chování je spíše pomalejší a pasivní (například nečinnost, když na ně troubí auto). 3. také věřili, že někteří lidé mají schopnost vnutit svou vůli ostatním pomocí hypnózy. 4. že hypnózu alespoň jednou v životě prožili. 5. v reakci na situaci, kdy jsou určitým způsobem napadeni (fyzicky nebo psychicky), ztrácí v daný moment vůli bránit se, protože je zradí vlastní podvědomí. 6. v náhodném konfliktu se nejsou schopni efektivně bránit. 7. dalším bodem bylo, zda působí na své okolí jako potíživé, kdy většina odpověděla kladně. 8. také odpovídali, že mají nepříjemné pocity při blízkém pohledu na hady a velké pavouky. 9. uvědomovali si situaci, kdy dělali, nebo říkali něco, co bylo proti jejich zájmu a racionalitě. 10. poslední zkoumanou oblastí byla sebezáchova, kdy mužští studenti odpovídali, že by zůstali klidní i v situacích, v kterých by normální lidé mohli mít strach (například být sám v noci v lese), to ukazuje nižší míru sebezáchovy (Flegr, 2010).

Další zkoumanou oblastí byl reakční čas mezihostitele. V přirozených podmínkách by byla delší doba reakce velkou výhodou ve zvýšení šance na požití mezihostitele kočkou. Za tímto účelem byly zkoumány psychomotorické výkony mužů a žen bez a s latentní *Toxoplasma*. Celkem se výzkumu zúčastnilo 116 jedinců z toho 69 mužů a 47 žen. Psychomotorický výkon byl zkoumán jednoduchým reakčním časovým testem na počítači, který se běžně používá při zkoumání virových infekcí na chování. Během testu se na monitoru zobrazovaly bílé čtverce na černém pozadí, celkové trvání testu bylo 3 minuty. Lidé měli za úkol zareagovat v co nejkratším čase. Výsledky prokázaly, že *Toxoplasma* pozitivní jedinci měli výrazně delší reakční dobu během druhé a třetí minuty testu. Během první minuty nebyly rozdíly výrazné. Tento výsledek ukazuje zhoršenou schopnost dlouhodobé koncentrace. To může hrát důležitou roli v každodenním životě, obzvláště proto, že má *Toxoplasma* tak vysokou prevalenci (Havlíček et al., 2001).

2.4.1 Možné spojení mezi *Toxoplasma* a psychickými nemocemi

Možná role *T. gondii* na vznik a vývoj některých významných psychických nemocí, včetně určitých typů schizofrenie, je důvodem, proč se jí dostává takové pozornosti. Existuje řada

důvodu pro hledání souvislosti mezi Toxoplasmou a schizofrenií. Někteří infikovaní jedinci vykazovali psychotické symptomy podobné schizofrenii. Epidemiologicky je zde mnoho podobností mezi těmito dvěma nemocemi. Dále bylo zjištěno, že antipsychotické látky efektivní na schizofrenii také inhibují některé parazity včetně *T. gondii* (Yolken et al., 2009).

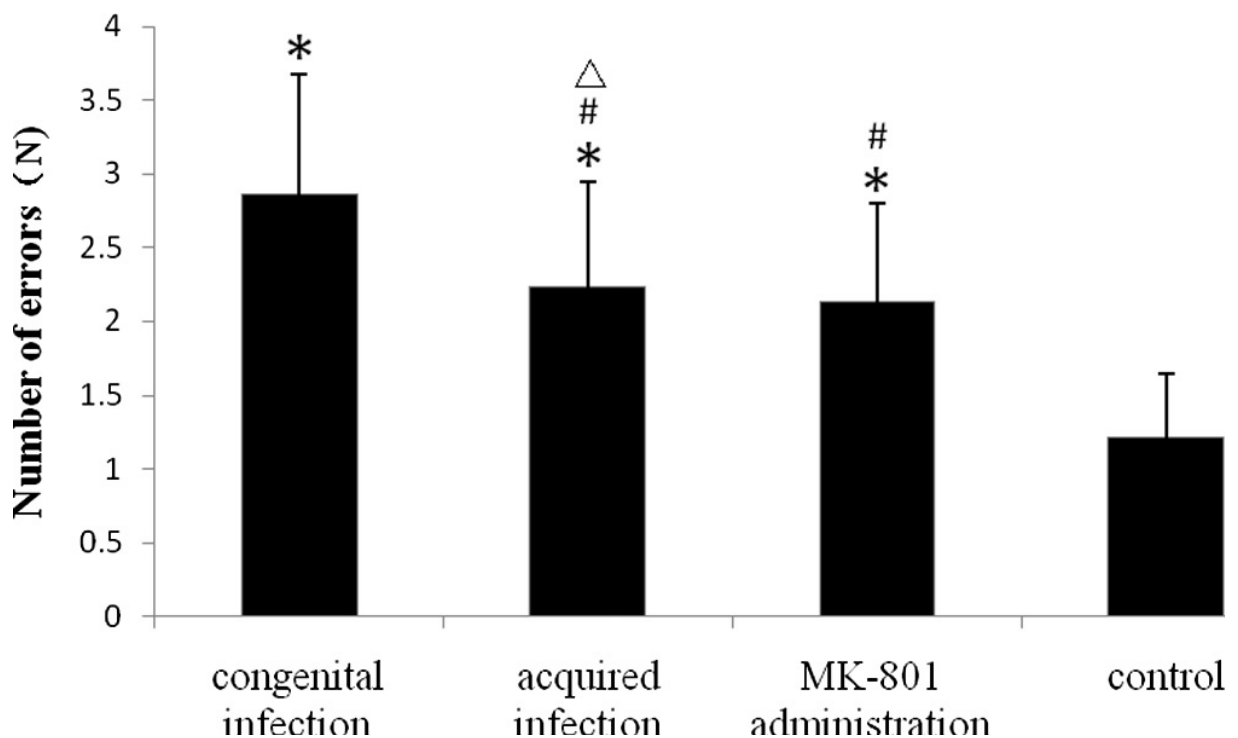
Schizofrenie je vážná neuropsychická porucha, která závažně narušuje osobnost. Toto psychické onemocnění postihuje přibližně 1% lidské populace v USA a v Evropě. Výskyt schizofrenie ovlivňuje mnoho faktorů: genetická predispozice a také přírodní faktory mají vliv na její výskyt. Bylo dokázáno, že narození ve městě, prenatální a postnatální stres jsou rizikové faktory, které mohou mít vliv na pozdější vývoj nemoci (Torrey and Yolken, 2003).

Ve studiích zabývajících se spojením mezi *T. gondii* a schizofrenií od roku 1999 byla použita moderní diagnostická kritéria pro tuto nemoc a bylo zkoumáno množství protilátek na Toxoplasmu, typický postup, který se používá ke zjištění přítomnosti parazita. Studií se zúčastnili pacienti s chronickou nemocí, ale také pacienti v prvním stádiu nemoci. Z výsledků vyplývá, že všichni pacienti měli více protilátek, než ti z kontrolní skupiny Toxoplasma negativní. Pacienti byli dále rozděleni do dvou skupin podle toho, v jaké fázi nemoci byli. První skupinu tvořili pacienti, kteří byli v počáteční fázi nemoci a neprošli žádnou antipsychotickou medikací, ve druhé byli pacienti s chronickou nemocí. Očekávalo se, že medikace by mohla mít za následek snížení hladiny protilátek na *Toxoplasma gondii*. To bylo podpořeno studií, která dokazuje, že antipsychotická medikace má za následek zastavení růstu *T. gondii* v buněčné kultuře (Torrey and Yolken, 2003; Jones et al., 2003). Ačkoliv se symptomy schizofrenie většinou projevují až v dospělosti, počátky nemoci začínají už v raném vývoji mozku. Schopnost Toxoplasmu infikovat perinatální mozek je v souladu s patogenezí schizofrenie. Sice není prokázána geografická souvislost mezi prevalencí schizofrenie a *T. gondii*, ale například Irsko má vysoké hodnoty Toxoplasma pozitivních lidí ve venkovských oblastech a stejně tak vysokou prevalenci schizofrenie (Torrey and Yolken, 2003; Torrey et al., 1984).

Studie byla také prováděna na myších, u kterých byla objevena souvislosti mezi Toxoplasmou a schizofrenií. Spojitost byla zkoumána u myší pomocí behaviorálního testu, kde bylo zaznamenáváno množství chyb, doba trvání testu a stereotypní chování u zdravých a infikovaných jedinců. Výsledkem bylo, že infikované myši vykazovaly chování podobné lidské depresi. Tím bylo také nepřímo podpořeno tvrzení, že infekce Toxoplasmou může být rizikovým faktorem a zvyšovat riziko sebevraždy (Wang et al., 2013).

U schizofrenických pacientů *Toxoplasma* pozitivních byly zaznamenány ve větší míře projevy rozrušení a nesoustředěnosti. Parazit může být jak modifikátor symptomů nemoci, tak i nezávislý rizikový faktor (Holub et al., 2013).

Schizofrenie je častou příčinou pokusů o sebevraždu. Proto byla vypracována studie za účelem zjištění možné souvislosti mezi pokusy o sebevraždu u pacientů se schizofrenií a *Toxoplasmou*. V této studii byly zkoumány protilátky na *Toxoplasmu* u dvou skupin pacientů se schizofrenií. Celkem se výzkumu zúčastnilo 950 pacientů se schizofrenií. U 351 z nich byl zaznamenán pokus o sebevraždu, u zbylých nikoliv. Z výsledků studie vyplývá spojitost mezi hladinou protilátek *T. gondii* a pokusy o sebevraždu, ale pouze u podskupiny pacientů mladších 38 let. Je to tím, že se riziko pokusů o sebevraždu u schizofrenie objevuje v časnější fázi nemoci pacienta. Potvrzení této studie by mohlo vést k novým terapeutickým možnostem a prevenci pokusů o sebevraždu i schizofrenie samotné (Okusaga et al., 2011).



Graf 1 Vyhodnocení chyb všech myší

(Wang, 2013)

2.4.2 Spojení mezi *Toxoplasmou*, učením a pamětí

Další oblastí, v níž *Toxoplasma* ovlivňuje chování meziphostitele je proces učení a paměti. To bylo zkoumáno v experimentu s bludištěm tvaru Y, kdy byl zaznamenáván vstup myši na

označené čtverce. Infikovaní jedinci prokazovali sníženou schopnost učení a paměti. Byly však objeveny rozdíly při pokusech s laboratorními potkany a myši. U laboratorních potkanů byly projevy zhoršené paměti mírnější a vzácnější. To bylo přisuzováno větší míře infekce v mozku u myši než u potkanů (Webster, 2007).

Další studie podporující tuto tezi zkoumala učení a paměť laboratorních potkanů a myši v labyrintu, přičemž bylo zjištěno zřetelné zhoršení procesu učení u infikovaných zvířat. V porovnání s potkany měly myši horší schopnost učení, ale u zvířat naočkovaných parazitem v průběhu experimentu nebyla pozorována změna oproti zdravým jedincům. Dále byla zjištěna korelace mezi množstvím cyst v mozku a projevy učení. U některých naočkovaných myši byly pozorovány patologické reakce, jako například běhání v kruzích s hlavou otočenou na jednu stranu (Witting, 1979).

K podpoře tvrzení přispívá i již dříve zmíněná studie zkoumající postnatální vývoj dětí od matek s Toxoplasmou během prvních 18 měsíců života, z které vyplývá, že tyto děti měly pomalejší psychomotorický vývoj, než děti zdravých matek (Kaňková et al., 2012).

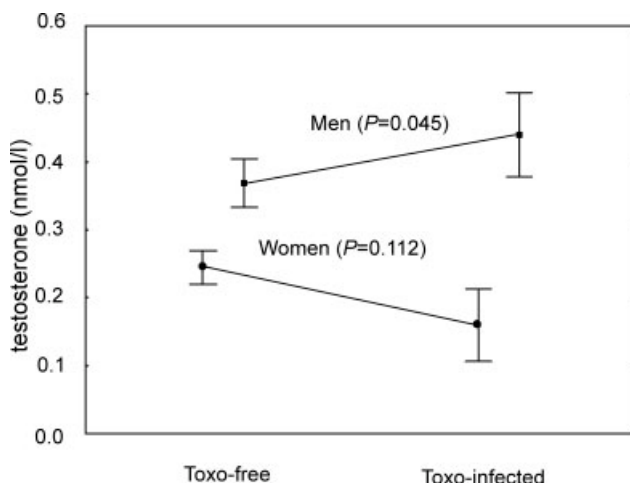
Na druhou stranu existují studie, které toto tvrzení vyvracejí. Například výzkum prostorové paměti laboratorních potkanů, kde bylo jejich cílem dosáhnout vybrané ponořené oblasti ve vodním bludišti, na kterou byli předtím trénováni. Byla měřena doba, za kterou subjekty dosáhnou dané oblasti. Z výsledků vyplývá, že infikovaní jedinci nevykazovali výrazné změny oproti jedincům zdravým, z čehož vyplývá, že nedošlo ke zhoršení schopnosti učení (Vyas et al., 2007).

2.4.3 Změny hladiny testosteronu u člověka s Toxoplasmou

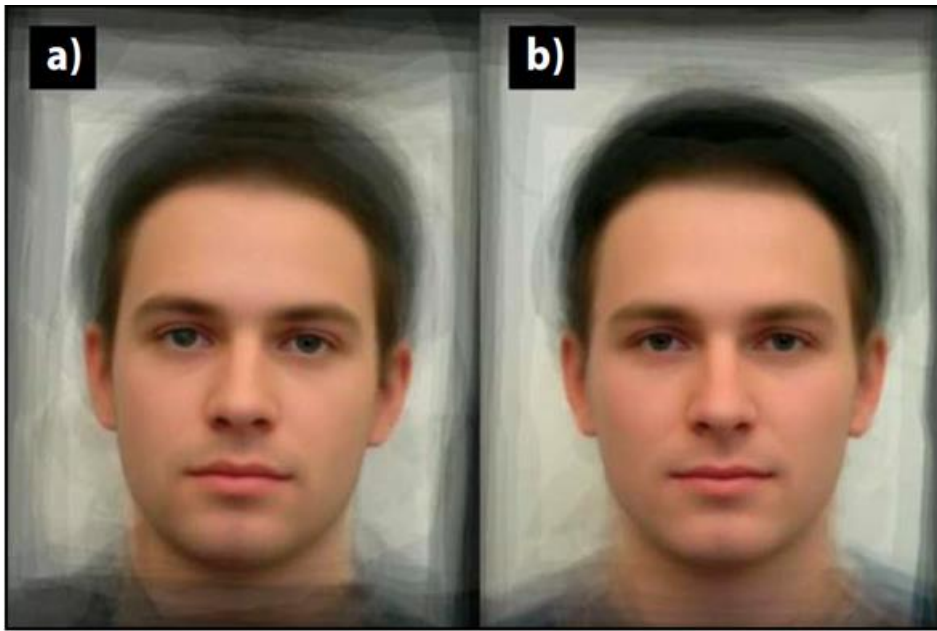
Ke zjišťování koncentrace steroidních pohlavních hormonů během prenatálního období se používá poměr druhého a čtvrtého prstu ruky (2D:4D ratio) a souvisí s mnoha osobnostními a fyziologickými vlastnostmi. Korelace jsou obvykle silnější u pravé ruky, než u levé. Infikovaní muži mají menší poměr 2D:4D u levé ruky. Studie provedená na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze měla za cíl zjistit souvislost mezi poměrem druhého a čtvrtého prstu (2D:4D) a skutečně naměřených hodnot testosteronu. Výzkumu se zúčastnilo 194

ženských a 106 mužských studentů. Účastníkům byla změřena délka druhého a čtvrtého prstu u pravé a levé ruky, dále byla zjišťována přítomnost *Toxoplasmy* pomocí sérologických testů. Hladina testosteronu byla získávána ze slin účastníků. Studie ukázala spojitost mezi pohlavím a poměrem 2D:4D, kdy tento poměr výrazně stoupl u mužů infikovaných *Toxoplasmou* a to především u levé ruky. Také byl u nich zjištěn větší 2D:4D dimorfismus. U žen nebyla prokázána vyšší míra testosteronu, to může být způsobeno pohlavní specifičností nebo behaviorálními změnami (Flegr et al., 2008a).

Další výzkum, který se zabýval souvislostí mezi *Toxoplasmou* a hladinou testosteronu, který zvyšuje vnímání dominance a maskulinity, probíhal opět na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze. 89 mužských studentů bylo testováno na přítomnost *Toxoplasmy*, 18 z nich bylo infikováno. Portréty všech těchto studentů byly ukázány 109 studentkám z jiné fakulty, které byly požádány, aby hodnotily dané fotografie zejména z hlediska dominance a maskulinity na škále od jedné do sedmi. Pořadí fotografií bylo pro každou ženu náhodné. Z celkového počtu 89 hodnocených studentů obdrželo 18 *Toxoplasma* pozitivních mužů vyšší hodnocení dominance a maskulinity, než zbylých 71 *Toxoplasma* negativních mužů (Hodková et al., 2007).



Obr. 2 Hladiny testosteronu ve slinách *Toxoplasma* pozitivních mužů a žen (Flegr et al., 2008)

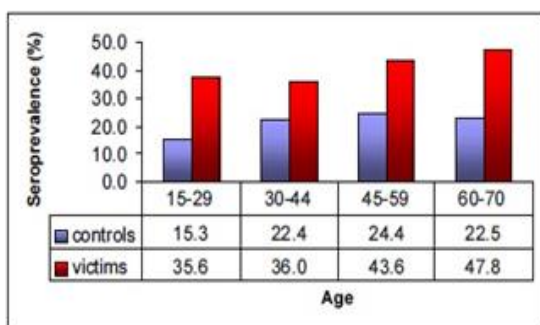


Obr. 3 Kombinovaná fotografie Toxoplasma negativních (a) a Toxoplasma infikovaných (b) studentů (Hodková et al., 2007)

2.5 Možná predispozice k nehodám

Toxoplasma zvyšuje reakční čas u svých mezipřítelů, jak již bylo zmíněno dříve, to může hrát důležitou roli v každodenním životě, například při autonehodách. Předpokládá se tedy vyšší míra prevalence Toxoplasmy u účastníků dopravních nehod, než v běžné populaci žijící ve stejné oblasti. Za tímto účelem byla vypracována studie zkoumající séroprevalenci Toxoplasmy u vzorkové skupiny účastníků nehod sestávající z 85 mužů a 61 žen. Všichni zúčastnění byli obyvatelé Prahy a měli negativní test na přítomnost alkoholu v krvi. Byli vyřazeni ti, u kterých bylo prokázáno, že nehodu nezavinili. Séroprevalence latentní Toxoplasmy u jedinců, kteří se zúčastnili dopravní nehody, byla prokazatelně vyšší. Hodnota poměru šancí dopravní nehody byla u Toxoplasma pozitivních jedinců 2,65 krát vyšší než u Toxoplasma negativních jedinců. Analýza neprokázala signifikantní rozdíly mezi řidiči a chodci, ale ani mezi muži a ženami. Dále byla zjištěna souvislost mezi přibývajícím věkem a větší pravděpodobností dopravní nehody. Poměr šancí k nehodě byl také vyšší s větší mírou protilátek anti-Toxoplasma IgG, které dosahují maximální hladiny po pár týdnech od počátku infekce a poté přetrvávají celoživotně v nízkých hladinách a anti-Toxoplasma IgM protilátky. Větší míra protilátek tudíž znamená větší míru infekce. Předpokládá se, že nakažení jedinci měli větší podíl na nehodách kvůli zhoršeným psychomotorickým vlastnostem (Flegr et al., 2002).

Další studie zabývající se touto problematikou byla vypracována v Turecku, účastníků bylo 100 mužů a 85 žen, jednalo se o obyvatele tureckých měst Izmir a Manisa. Dále byla vytvořena kontrolní skupina sestávající z 95 mužů a 90 žen, která neměla žádné klinické příznaky ani symptomy typické pro Toxoplasmu. Metodika byla stejná, jako u předchozí studie. Z výsledků je jasné, že vybraná skupina měla větší séroprevalenci, než skupina kontrolní. Dále je patrné větší riziko u řidičů s vysokou séroprevalencí latentní Toxoplasmy (Yereli et al., 2005).



Graf 2 Séroprevalence latentní Toxoplazmózy mezi vzorkem obyvatel Prahy a vzorkem obyvatel Prahy zúčastněných při dopravních nehodách (Flegr et al., 2002)

3 Léčba

Pro léčbu *Toxoplasmy* je důležité její včasné odhalení. Ačkoliv je nákaza ve většině případů asymptomatická, může mít v budoucnu vliv na neurologické poruchy nebo onemocnění sítnice v pozdějším období života. Je tedy důležité začít s léčbou co nejdříve, protože včasná léčba může zmenšit následky nemoci (Guerina et al., 1994). Léčba může být provedena pomocí různých prostředků, podle stádia nákazy. Běžně používané léky mají vliv v akutní fázi a působí na tachyzoity (Wellington et al., 2009), ale nemají vliv na encystovanou formu parazita (Guerina et al., 1994). Mezi nejčastěji používané léky patří pyrimithamin, sulfadiazin, trimetroprim a leucovorin (Guerina et al., 1994). Je známo, že pomáhají také antipsychotické látky, například chlorpromazin. Při jeho použití dochází k inhibici parazita, ale terapeutický význam není zcela jasný. Všechny antipsychotické léky však mohou mít vedlejší účinky (Yolken et al., 2009).

Těhotné ženy nakažené během těhotenství by měly být léčeny kvůli prevenci přenosu na své děti, u kterých může docházet k malformacím a dokonce i k potratům. Nejčastěji používaný je lék spiramycin. Tento medikament dokáže snížit možnost přenosu zhruba o 60%, ale bohužel nemá žádný vliv na omezení poškození plodu. Přenos z matky na plod během chronické fáze je spíše výjimečný (Montoya and Liesenfeld, 2004). K léčbě se používá také kombinace léků pyrimithaminu a sulfadiazinu a to jak u těhotných matek, tak u pacientů s oční *Toxoplasmou*. Tato léčba však nemá vliv na latentní formu (Weiss and Dubey, 2009).

Doposud není vytvořena široce využívaná vakcína proti chronické fázi infekce. V nedávné době byly však prováděny výzkumy s kořenovým extraktem zázvoru *Zingiber officinale Roscoe* u myší, které ukázaly, že tento extrakt má anti- *T. gondii* účinky způsobující inaktivaci apoptotických proteinů v infikovaných hostitelských buňkách, což vede k inhibici *T. gondii* a vylučování zánětlivého cytokinu u infikovaných myší (WonHyung et al., 2013).

4 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo shrnutí doposud zjištěných informací o možnostech ovlivňování chování ve vztahu parazitického prvoka *Toxoplasmy gondii* a jeho mezipřenositelů a to především v oblasti chování. Jako mezipřenositel posloužilo nejvíce zkoumané zvíře v souvislosti se změnami chování vyvolanými tímto parazitem, laboratorní myš. Dále byla tato práce zaměřena na ovlivňování chování člověka *Toxoplasma* a to jak na obecné změny chování, tak i s tím spojené problémy, jako například provázanost s psychickými nemocemi a zvýšení šance k dopravním nehodám.

Ovlivňování myši ze strany *T. gondii* u základních instinktů nutných pro přežití bylo prokázáno a to především při reakcích na podněty z okolí, jako například inhibice vrozeného instinktu vyhýbat se místům s kočičím pachem. Dále bylo pozorováno zhoršení schopnosti učení a paměti.

Výrazný vliv má *Toxoplasma gondii* také na člověka, zde se jedná hlavně o chování v souvislosti s delší reakční dobou na podněty z okolí. S tím souvisí i predispozice k dopravním nehodám, jak bylo prokázáno ve více studiích. *T. gondii* hraje důležitou roli u psychických onemocnění, především ve spojitosti se schizofrenií, díky epidemiologickým podobnostem. Účinná medikace schizofrenie má za následek i inhibici *T. gondii*. Schizofrenie často vyústí v pokus o sebevraždu. Proto se hledala případná souvislost mezi pokusy a přítomností parazita. Byla objevena spojitost mezi hladinou protilátek *T. gondii* a pokusy o sebevraždu, ale pouze u podskupiny pacientů mladších 38 let. Je to pravděpodobně tím, že se riziko pokusů o sebevraždu u schizofrenie objevuje v časnější fázi nemoci pacienta.

Ještě zdaleka nejsou objasněny jednotlivé mechanismy, pomocí kterých k tomuto ovlivňování dochází. Proto je nutné i nadále pokračovat ve výzkumu *Toxoplasmy gondii* a jejího vlivu na mezipřenositele. Tento parazit je významný mimo jiné i díky svému globálnímu rozšíření a vlivu na celou řadu živočichů, včetně člověka.

Domnívám se, že výzkum této problematiky, který by prokázal přímou souvislost mezi *Toxoplasma* a schizofrenií je velmi důležitý, zejména v dnešní době, která se vyznačuje velkým množstvím psychických nemocí. V budoucnu by tedy mohlo dojít k nalezení nové alternativy léčby schizofrenie. Stejně tak v oblasti nehodovosti může přispět k učinění významného kroku k jejímu snížení. Další výzkum by mohl pomoci také v prevenci nemocí a ke správnému vývoji dětí.

Seznam literatury

DUBEY, J. P. 1998. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*. (28), 1019-1024.

DUBEY, J. P. 2006. Comparative infectivity of oocysts and bradyzoites of *Toxoplasma gondii* for intermediate (mice) and definitive (cats) hosts. *Veterinary Parasitology*. **140**(1-2), 69-75.

DUBEY, J. P., LINDSAY, D. S., SPEER, C. A. 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*. (Vol. 11, No. 2), 267–299.

FLEGR, J. 2010. Influence of latent toxoplasmosis on the phenotype of intermediate hosts. *Folia Parasitologica*. (Praha) 57, 81-87.

FLEGR, J. 2013. Influence of latent *Toxoplasma* infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the *Toxoplasma*–human model in studying the manipulation hypothesis. *The Journal of Experimental Biology*. (216), 127-133.

FLEGR, J. and HRDÝ, I. 1994. Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors. *FOLIA PARASITOLOGICA*. (41), 122-126.

FLEGR, J. and MARKOŠ, A. 2014. Masterpiece of epigenetic engineering – how *Toxoplasma gondii* reprogrammes host brains to change fear to sexual attraction. *Molecular Ecology*. (23), 5934–5936.

FLEGR, J., HAVLÍČEK, J., KODYM, P., SMAHEL, Z. 2002. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infectious Diseases*. (2:11).

FLEGR, J., KLAPILOVÁ, K., KAŇKOVÁ, Š. 2014. Toxoplasmosis can be a sexually transmitted infection with serious clinical consequences. Not all routes of infection are created equal. *Medical Hypotheses*. **83**(3), 286-289.

FLEGR, J., LINDOVÁ, J., PIVOŇKOVÁ, V., HAVLÍČEK, J. 2008a. Brief Communication: Latent toxoplasmosis and salivary testosterone concentration-Important confounding factors in

second to fourth digit ratio studies. *American Journal of Physical Anthropology*. **137**(4), 479-484.

FLEGR, J., LINDOVÁ, J., KODYM, P. 2008b. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*. **135**(04)

TORREY, E. F. and YOLKEN, R. H.. 2003. Toxoplasma gondii and Schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*. (Vol. 9, No. 11), 1375-1380.

GASKELL, E. A., SMITH, J. E., PINNEY, J. W., WESTHEAD, D. R., MCCONKEY, G. A., HO, P. L. 2009. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in Toxoplasma gondii. *PLOS ONE*. **4**(3), e4801-.

GATKOWSKA, J., WIECZOREK, M., DZIADEK, B., DZITKO, K., DLUGONSKA, H. 2012. Behavioral changes in mice caused by Toxoplasma gondii invasion of brain. *Parasitology Research*. **111**(1), 53-58.

GULINELLO, M., ACQUARONE, M., KIM, J. H., SPRAY, D. C., BARBOSA, H. S., SELLERS, R., TANOWITZ, H. B., WEISS, L. M. 2010. Acquired infection with Toxoplasma gondii in adult mice results in sensorimotor deficits but normal cognitive behavior despite widespread brain pathology. *Microbes and Infection*. **12**(7), 528-537.

GUERINA N. G., HSU H. -W., MEISSNER H. C., MAGUIRE J. H., LYNFIELD R., STECHENBERG B., ABROMS I., PASTERNAK M. S., HOFF R., EATON R. B., GRADY E. F. 1994. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. *The New England Journal of Medicine*, (Vol. 330, No 26), 1858-1863.

HAVLÍČEK, J., GAŠOVÁ, Z., ZVÁRA, K., FLEGR, J. 2001. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology*. (122), 515-520.

HODKOVÁ, H., KOLBEKOVÁ, P., LINDOVÁ, J., FLEGR, J. 2007. Higher perceived dominance in Toxoplasma infected men – a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. *Neuroendocrinology Letters*. (28), 110–114.

HOLUB, D., FLEGR, J., DRAGOMIRECKA, E., et al. 2013. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA*. (127), 227–238.

JONES, J. L., KRUSZON-MORAN, D., MCQUILLAN, G., NAVIN, T., MCAULEY, J. B. 2001. Toxoplasma gondii Infection in the United States: Seroprevalence and Risk Factors. *American Journal of Epidemiology*. (Vol. 154, No. 4), 357-365.

JONES-BRANDO, L., TORREY, E. F., YOLKEN, R., 2003. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of Toxoplasma gondii. *Schizophrenia Research*. 62:237-44.

KAŇKOVÁ, Š., ŠULC, J., KŘIVOHLAVÁ, R., KUBĚNA, A., FLEGR, J. 2012. Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. *Early Human Development*. 88(11), 879-884.

KODÝM, P., MALÝ, M., ŠVANDOVÁ, E., LEŽATKOVÁ, H., BAŽOUTOVÁ, M., VLČKOVÁ, J., BENEŠ, Č., ZÁSTĚRA M. 2001: Toxoplasma in the Czech Republic 1923-1999: first case to widespread outbreak. *International Journal for Parasitology*. 31: 125-132

LINDOVÁ, J., NOVOTNÁ, M., HAVLÍČEK, J., JOZÍFKOVÁ, E., SKALLOVÁ, A., KOLBEKOVÁ, P., HODNÝ, Z., KODÝM, P., FLEGR, J. 2006. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*. 36, 1485-1492.

MONTOYA, J. G. and O. LIESENFELD. 2004. Toxoplasmosis. *THE LANCET*. (Vol 363), 1965-1976.

NAVARRO, I. T., VIDOTTO, O., BEKNER da SILVA, A. C., MITUSKA, R., JANKEVICIUS, J. V., SHIDA, P. N., ANGELIS CORTÉS, J. 1998. Comportamento Imunológico e Antigênico de Cinco Amostras de Toxoplasma gondii Inoculadas em Gatos. *Ciência Rural, Santa Maria* 28 (3): 453-459

OKUSAGA, O., P. LANGENBERG, A. SLEEMI, et al. 2011. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 133(1-3), 150-155.

PERKINS, E. S. 1973. Ocular toxoplasmosis. *British Journal of Ophthalmology*. (57), 1-16.

TENTER, A. M. and WEISS, L. M. 2000. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*. (30), 1217-1258.

TORREY, E. F. and YOLKEN, R. H. 2003. Toxoplasma gondii and Schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 9, No. 11, 1375-1380.

TORREY, E. F., MCGUIRE, M., O'HARE, A., WALSH, D., SPELLMAN M. P. 1984. Endemic psychosis in western Ireland. *Am J Psychiatry*. 141:966–70.

VYAS, A., KIM, S. -K., SAPOLSKY, R. M. 2007. The effects of toxoplasma infection on rodent behavior are dependent on dose of the stimulus. *Neuroscience*. **148**(2), 342-348.

VYAS, A., KIM S. K., GIACOMINI N., BOOTHROYD J. C., SAPOLSKY R. M. 2007. Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:6442–6447.

VYAS, A. and SAPOLSKY, R. 2010. Manipulation of host behaviour by Toxoplasma gondii: what is the minimum a proposed proximate mechanism should explain? *Folia Parasitologica*. **2010**(57[2]), 88–94.

WANG, T., TANG, Z-h., LI, X-n., WANG, X., ZHAO, Z-j. 2013. A potential association between Toxoplasma gondii infection and schizophrenia in mouse models. *Experimental Parasitology*. (135), 497–502.

WEBSTER, J. P. 2007. The Effect of Toxoplasma gondii on Animal Behavior: Playing Cat and Mouse. *Schizophrenia Bulletin*. **33**(3), 752-756.

WEISS, L. M. and DUBEY, J. P. 2009. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *International Journal for Parasitology* 39 (8): 895-901.

WELLINGTON, A. O., OLADIPO, O. O., CHIMERE, O. A., OLADELE, T. O., ANUNOBI Ch. C., SOYEBI, K. 2009. Congenital Toxoplasmosis: A Review of its Pathology, Immune Response and Current Treatment Options. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research* 1 (1): 9-20.

WITTING, P. -A. 1979. Learning capacity and memory of normal and Toxoplasma-infected laboratory rats and mice. *Zeitschrift für Parasitenkunde. Parasitology Research*. **61**(1), 29-51.

WONHYUNG, CH., MEIHUA, J., JONGPHIL, Ch. 2013. Antiparasitic effects of *Zingiber officinale* (Ginger) extract against *Toxoplasma gondii*. *Journal of Applied Biomedicine*, 11, 15 – 26.

YERELI, K., BALCIOGLU, I. C., ÖZBILGIN, A. 2005. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Science International*. (163), 34–37.

YOLKEN, R. H., F. B DICKERSON a E. FULLER TORREY. 2009. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunology*. **31**(11), 706-715.