

Toxoplasma gondii : un rôle potentiel dans la genèse de troubles psychiatriques.

Une revue systématique de la littérature.

G. FOND^{a,b,c}, D.CAPDEVIELLE^{a,b,c}, A. MACGREGOR^{a,b,c}, J.ATTAL^{a,b,c}, A. LARUE^{a,b,c}, M.BRITTNER^{a,b,c}, D.DUCASSE^{a,b,c}, J.P BOULENGER^{a,b,c},

^a Université Montpellier 1, Montpellier F-34006, France

^b Inserm, U1061, Montpellier F-34093, France

^c Service Universitaire de Psychiatrie Adulte Hôpital La Colombière/CHU de Montpellier, F-34000, France

Abstract. *Toxoplasma gondii* is the most common protozoan parasite in developed nations. Up to 43% of the French population may be infected, depending on eating habits and exposure to cats, and almost one third of the world human's population may be infected. Two types of infection have been described: a congenital form and an acquired form. Although the medical profession treats these latent cases as asymptomatic and clinically unimportant, results of animal studies and recent studies of personality profiles, behavior, and psychomotor performance have led to reconsider this assumption.

Among rats : Parasite cysts are more abundant in amygdalar structures than those found in other regions of the brain. Infection does not influence locomotion, anxiety, hippocampal-dependent learning, fear conditioning (or its extinction) and neophobia in rats. Rats' natural predator is the cat, which is also *T. gondii*'s reservoir. Naturally, rats have an aversion to cat urine, but the parasite suppresses this aversion in rats, thus influencing the infection cycle. Tachyzoites may invade different types of nervous cells, such as neurons, astrocytes and microglial cells in the brain, and Purkinje cells in cerebellum. Intracellular tachyzoites manipulate several signs for transduction mechanisms involved in apoptosis, antimicrobial effectors functions, and immune cell maturation. Dopamine levels were 14% higher in mice with chronic infections. These neurochemical changes may be factors contributing to mental and motor abnormalities that accompany or follow toxoplasmosis in rodents and possibly in humans. Moreover, the antipsychotic haloperidol and the mood stabilizer valproic acid most effectively inhibit *Toxoplasma* growth in vitro with synergistic activity.

Among humans : The effects of the parasite are not due to the manipulation in an evolutionary sense but merely due to neuropathological or neuroimmunological effects of the parasite's presence. Toxoplasmosis and schizophrenia : epidemiological studies point a role for toxoplasmosis in schizophrenia's etiology, probably during pregnancy and early life, this association being congruent with studies in animal models indicating that animal exposures of the developing brain to infectious agents or immune modulating agents can be associated with behavioral changes that do not appear until the animal reaches full maturity. Psychiatric patients have increased rates of toxoplasmic antibodies, the differences between cases and controls being greatest in individuals who were assayed near the time of the onset of their symptoms. The increase of dopamine in brain of infected subjects can represent the missing link between toxoplasmosis and schizophrenia. Toxoplasmosis and Obsessive Compulsive Disorder (OCD): the seropositivity rate for anti-*T.gondii* IgG antibodies among OCD patients was found to be significantly higher than the rate in healthy volunteers. Infection of basal ganglia may be implicated in pathogenesis of OCD among *Toxoplasma* seropositive subjects.

Toxoplasmosis and personality: infected men appear to be more dogmatic, less confident, more jealous, more cautious, less impulsive more orderly than others. Conversely, infected women seem warmest, more conscientious, more insecure, more sanctimonious and more persistent than others. It is possible that differences in the level of testosterone may be responsible for the observed behavioral differences between Toxoplasma-infected and Toxoplasma-free subjects.

In the future two major avenues for research seem essential. On one hand, prospective studies and research efforts must still be carried out to understand the mechanisms by which the parasite induces these psychiatric disorders. On the other hand, it has not been demonstrated yet that patients with positive toxoplasmic serology may better respond to haloperidol's or valproic acid's anti-parasitic activity. These results may appear as a major issue in the drug's prescribing choices and explain variability in response to the treatment of patients with schizophrenia that is not explained by the genetic polymorphism.

Keywords: Toxoplasma *gondii*, schizophrenia, obsessive compulsive disorder, etiopathogenesis, personality

Résumé : La toxoplasmose acquise est une infection parasitaire qui touche l'ensemble des cellules cérébrales lors de la phase aigüe. Il paraît donc surprenant que cette infection soit sans conséquence sur le fonctionnement du cerveau de l'individu infecté. Nous nous proposons ici de faire une revue de la littérature des modifications neurologiques induites par le parasite chez l'animal, ainsi que de l'ensemble des modifications psychiatriques chez l'Homme significativement associées à une infection à *Toxoplasma gondii*.

D'après les données de la littérature, les plus probantes concernent l'association entre la toxoplasmose et le déclenchement d'une schizophrénie : les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique lors du déclenchement d'une schizophrénie ont 2,7 fois plus de chances d'avoir une sérologie positive que les sujets sains. Certains traitements antipsychotiques font, de plus, diminuer les taux d'immunoglobulines G anti-toxoplasmique *in vivo*, et ont démontré une action antiparasitaire *in vitro*. Mais les conséquences de l'infection toxoplasmique acquise ne semblent pas s'arrêter à la schizophrénie, puisque d'autres résultats significatifs ont été récemment rapportés dans des populations de patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs. Des modifications de traits de personnalité ont également été rapportées.

Les études sur les conséquences psychiatriques de l'infection acquise à *Toxoplasma gondii* doivent être poursuivies, pour mieux comprendre les mécanismes des modifications cérébrales induites par le parasite, explorer l'ensemble des pathologies psychiatriques dont le premier épisode pourrait statistiquement être associé à une sérologie toxoplasmique positive, et pour savoir si cette sérologie positive doit orienter le clinicien vers la prescription d'un traitement psychotrope à activité antiparasitaire, comme l'haloperidol et l'acide valproïque.

Mots clés : *Toxoplasma gondii*, schizophrénie, trouble obsessionnel compulsif, étiopathogénèse, personnalité

Introduction. La toxoplasmose est l'infection parasitaire protozoaire la plus répandue dans les pays occidentaux : elle concerne un tiers de la population humaine mondiale . La séroprévalence en France varie selon les régions, entre 30 et 55%, après une forte baisse au cours de la dernière décennie . Tous les vertébrés peuvent être infectés en tant qu'hôtes intermédiaires. Deux types d'infection ont été décrits chez l'homme : l'infection congénitale (transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse) et l'infection acquise, le sujet se contaminant par voie orale (notamment par la viande non cuite) ou par le contact avec les chats contaminés, le chat étant l'hôte définitif du parasite .

Le parasite, après avoir traversé la barrière entérale, infecte tout type de cellules nucléées en formant une vacuole intracellulaire. Ce parasite intracellulaire obligatoire modifie l'expression génomique de la cellule hôte et persiste sous forme de kystes (notamment cérébraux) qui peuvent se réactiver et libérer des parasites par néo-dissémination tout au long de la vie de l'individu. Le parasite existe donc sous deux formes dans le corps humain : les *tachyzoïtes* lors de la phase aiguë de l'infection, et les *bradyzoïtes* présents dans les kystes lors de l'infection chronique.

La médecine considère actuellement les infections latentes comme asymptomatiques et cliniquement peu importantes chez l'individu immunocompétent . Plusieurs études de neuropsychologie et de psychiatrie ont pourtant démontré des modifications comportementales induites par l'infection chez l'animal et chez l'Homme.

Objectifs de l'étude. Nous nous proposons ici de passer en revue les modifications cérébrales et comportementales induites par l'infection toxoplasmique acquise chez l'animal et chez l'Homme, et leurs implications potentielles dans le traitement des patients infectés.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature selon les critères PRISMA. Les critères de recherche ont été spécifiés à l'avance. Les articles éligibles concernaient l'animal et l'être humain, les articles en anglais et en Français sans limites de dates de publication. Seuls les essais cliniques randomisés, les méta-analyses et les revues de la littérature ont été retenus. Le paradigme de recherche était : "(toxoplasma OR toxoplasmosis) AND (psychiatry OR schizophrenia OR bipolar disorders OR Obsessive Compulsive Disorders OR behavior)". La base de recherche Medline (1966-present) et Web of science (1975-present) ont été explorées. Les doublons ont été supprimés. La dernière recherche a été réalisée le 17 avril 2011.

Résultats. Les résumés des 490 articles identifiés ont été lus. Seuls les articles pertinents pour notre question ont été intégrés dans cette revue de la littérature.

1. Modifications comportementales et cérébrales chez l'animal

Chez le rat, les cystes parasitaires se logent préférentiellement dans les structures amygdaliennes . Les modifications comportementales induites sont très spécifiques. Alors que l'anxiété et la motricité ne sont pas modifiées les rats infectés présentent une attraction pour l'urine de chat, principal prédateur du rat, mais pas pour les urines d'autres animaux comme le chien. Ce type de modification comportementale très spécifique a été nommé « théorie de la manipulation parasitaire » puisqu'elle permet au parasite d'achever son cycle de vie en augmentant ses chances de reproduction et de dissémination dans l'organisme du chat.

Toxoplasma est un parasite intracellulaire obligatoire capable d'infecter 30% des cellules microgliales et 10% des neurones et des astrocytes . Les tachyzoïtes modifient dans les cellules qu'ils infectent l'expression de gènes codant pour l'apoptose, les fonctions anti-microbiennes et la maturation cellulaire immunitaire.

Chez le rat toujours, l'infection chronique à *Toxoplasma gondii* provoque une augmentation de 14% du taux de dopamine cérébral , neurotransmetteur impliqué dans la schizophrénie chez l'humain. Il a été démontré par ailleurs qu'un traitement par un inhibiteur de la recapture de la dopamine supprimait le comportement d'exploration chez les souris mâles infectées alors qu'il avait l'effet opposé chez les contrôles, ce qui suggère des modifications durables dans la réponse aux stimuli dopaminergiques chez la souris infectée . Le mécanisme de cette différence n'a pas été élucidé à notre connaissance dans la littérature.

2. Modifications comportementales et cérébrales chez l'être humain

Les effets du parasite chez l'homme ne relèveraient pas de la théorie de la manipulation parasitaire mais d'effets neuropathologiques ou neuro-immunologiques « collatéraux », l'Homme étant une impasse parasitaire .

2.1 Toxoplasmose et schizophrénie

Kretschmer et Shmid ont décrit pour la première fois en 1955 une psychose aiguë liée à une encéphalite toxoplasmique avec apparition d'hallucinations et de délires .

Le déclenchement d'une schizophrénie à l'âge adulte est la pathologie psychiatrique dont l'association avec la toxoplasmose a été la plus étudiée à ce jour. En effet, alors que les études familiales et d'adoption indiquent une forte composante génétique dans la vulnérabilité à la schizophrénie, le déclenchement de la maladie semble associé à des facteurs environnementaux tel que les conditions obstétricales de l'accouchement, une fièvre pendant la grossesse, la saison de naissance, la naissance en milieu urbain, et la famine. En plus de ces facteurs environnementaux identifiés dans la littérature, Torrey et ses collaborateurs ont répliqué les résultats d'une étude préliminaire en comparant les interrogatoires de 264 mères de patients schizophrènes, schizo-affectifs ou bipolaires âgés de 16 à 40 ans à des mères

d'enfants sans maladies psychiatriques : une association significative entre l'exposition aux chats entre la naissance et l'âge 13 ans (OR = 1.5 [1.1;2.1] $p < 0.01$) et le déclenchement d'une schizophrénie ultérieure chez l'enfant a été retrouvée. L'association n'était pas significative pour l'exposition aux chiens. Des changements épigénétiques tels que des altérations de la méthylation de l'ADN, et des événements aléatoires relatifs à l'expression génique ont été proposés pour expliquer la discordance entre vrais jumeaux, mais les preuves de ces événements sont actuellement manquantes dans la littérature. Il est à noter que la plupart des expositions associées au déclenchement de la schizophrénie à l'âge adulte ont lieu pendant la grossesse ou la petite enfance. Ces associations sont alors congruentes avec des modèles animaux indiquant que l'exposition de cerveaux en développement à des agents infectieux ou des agents immuno-modulateurs pourrait être associée à des changements comportementaux qui n'apparaissent que lorsque l'animal atteint la maturité. La littérature s'est essentiellement focalisée sur la toxoplasmose congénitale.

En revanche aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée aux conséquences de l'infection toxoplasmique acquise en fonction de l'âge du sujet au moment de l'infection. Une méta-analyse basée sur 19 études de 1953 à 2003, étudiant le niveau d'anticorps anti-toxoplasmiques chez les patients souffrant de schizophrénie a montré un taux de séropositivité 2,7 fois plus élevé chez les cas souffrant de schizophrénie que chez les contrôles. Trois études indépendantes ont trouvé une association significative entre le premier épisode psychotique aigu et une sérologie positive à la toxoplasmose ($p < 0.01$) suggérant l'antériorité de l'infection au déclenchement de la maladie. Cette différence apparaît moins apparente chez les patients souffrant de schizophrénie ancienne. Une hypothèse pouvant expliquer ces résultats est que le traitement antipsychotique ou les autres médications pourraient réduire le niveau d'anticorps circulants. En effet, il a été démontré que certains psychotropes inhibaient *in vitro* la croissance parasitaire de la toxoplasmose cérébrale. Parmi 12 antipsychotiques et thymorégulateurs testés, l'acide valproïque a montré une action synergique avec l'halopéridol, la rispéridone et le triméthoprime (antibiotique de référence dans le traitement de la toxoplasmose) sur la croissance cérébrale du parasite. Le lithium, la chlorpromazine, la clozapine, l'olanzapine, la fluphenazine et la quetiapine n'ont en revanche montré aucune activité anti-parasitaire *in vitro*. A notre connaissance aucune étude à ce jour ne s'est intéressée à l'association entre la prescription d'halopéridol, de rispéridone ou d'acide valproïque chez les patients atteints de schizophrénie ayant des sérologies positives à la toxoplasmose et l'amélioration de leur symptomatologie et de leur pronostic. La co-manifestation schizophrénie-toxoplasmose semble plus fréquente chez les femmes que chez

les hommes mais ne semble pas dépendre de l'âge, de l'origine ethnique ou de données cliniques ou démographiques . Les taux de mortalité des patients souffrant de schizophrénie ayant des sérologies toxoplasmiques positives sont cinq fois supérieurs à ceux ayant des sérologies négatives . Par ailleurs les patients séro-positifs ont plus d'hallucinations, un inflexionnement cognitif, d'autres types de psychoses et des ventricules cérébraux de plus grand volume . Une étude récente sur 105 sujets de 14 à 29 ans présentant un premier épisode psychotique sans traitement a montré que plus d'un tiers de la variance des symptômes psychotiques positifs évalués par la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) était attribuable à la présence d'anticorps IgG anti-toxoplasmiques après ajustement sur l'âge et le sexe. La prévalence de l'infection toxoplasmique était de 17.1% dans cet échantillon (n=18). Les scores aux échelles évaluant les symptômes négatifs et le fonctionnement global ne montraient en revanche pas de différence significative quant aux antécédents de toxoplasmose.

La relation entre toxoplasmose et schizophrénie serait basée sur les dommages causés par l'infection des astrocytes. Les astrocytes sont en effet impliqués dans la synthèse de l'acide kynurémique (KYNA), métabolite de la kynuramine produit après dégradation du tryptophane par la réaction entre la 2,3 dioxygénase et la tryptophane dioxygénase (TDO). Les concentrations de 2,3 dioxygénase et de KYNA sont augmentées dans les cerveaux des personnes atteintes de schizophrénie . L'activation astrocytaire induite par l'infection toxoplasmique augmente la synthèse de KYNA dans le cerveau et cet effet est d'autant plus important chez les sujets ayant une prédisposition à la schizophrénie que dans la population générale . Une augmentation des taux de KYNA contribue à une inhibition excessive des récepteurs glutaminergiques et nicotinergiques qui est invoquée dans les troubles cognitifs des patients souffrant de schizophrénie .

Une étude post-mortem sur 25 cerveaux humains d'individus infectés par le parasite et souffrant de schizophrénie ou de troubles de l'humeur n'a pas montré d'augmentation du nombre de séquences détectées par Polymerase Chain Reaction (PCR) de *Toxoplasma* dans le cortex orbito-frontal . Une étude post-mortem peut ne pas révéler les effets du parasite sur le cortex orbito-frontal, zone d'intérêt impliquée dans les troubles cognitifs des patients atteints de schizophrénie.

Contrairement à ce qui a été montré chez le rat, les sujets humains infectés à *Toxoplasma* auraient des comportements de recherche de nouveauté diminués , ce qui serait lié à des niveaux de dopamine augmentés dans le mésencéphale ventral. Le mécanisme de l'augmentation de la concentration de la dopamine lors de l'infection n'est pas connu mais pourrait passer par l'augmentation de la synthèse de cytokine, comme par exemple

l'interleukine 2 . Le déséquilibre dopaminergique entre les régions mésolimbiques et mésocorticales dans le cerveau jouerait un rôle important dans le développement de la schizophrénie. Ce déséquilibre dopaminergique, même en l'absence de preuves actuelles de l'implication des circuits mésolimbiques et mésocorticaux, pourrait expliquer les associations retrouvées entre la schizophrénie et l'infection à *Toxoplasma*. En effet, comme nous l'avons signalé plus haut, le parasite envahit l'ensemble du tissu cérébral alors qu'il ne s'enkyste que dans l'amygdale, ne laissant pas de traces des structures touchées lors de la phase aigüe. De plus, lors d'une diminution transitoire de l'immunité du sujet, le parasite peut potentiellement envahir de nouveau les autres aires cérébrales.

Une autre hypothèse privilégie l'idée que l'âge atteint lors de la contamination est important. Leweke et ses collaborateurs ont en effet étudié les niveaux sérologiques des immunoglobulines G de patients souffrant de schizophrénie peu après le déclenchement de leur maladie. Ils ont retrouvé des niveaux plus élevés d'IgG anti-toxoplasmique chez les patients non traités souffrant de schizophrénie, alors qu'ils ne trouvaient pas de différence significative entre les témoins et les cas souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques . Ces études cas-témoins ont des limites : en effet le taux d'anticorps peut varier en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, du statut socio-économique et de la localisation géographique mais aussi de la consommation de tabac ou de médicaments . Des études prospectives sont donc nécessaires pour mieux comprendre l'interaction entre infection parasitaire et déclenchement de la pathologie schizophrénique, leurs implications étant capitales pour les décisions thérapeutiques. En effet, si l'ensemble des répliquons de l'organisme *Toxoplasma gondii* se produit avant le déclenchement des symptômes psychotiques, le traitement sera axé sur la prévention, s'il s'agit en revanche d'une réactivation parasitaire entre des phases de latence (dont le mécanisme n'est pas -à notre connaissance- élucidé à ce jour), un traitement anti-parasitaire sera probablement efficace sur l'amélioration des symptômes psychotiques.

2.2 Toxoplasmose et trouble obsessionnel compulsif

Une étude récente a comparé les sérologies toxoplasmiques IgG de 42 patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs et de 100 volontaires sains. La séroprévalence est significativement augmentée chez les cas par rapport aux sujets sains (47.6 vs 19%) . Ce résultat est surprenant puisque l'on aurait pu imaginer que des sujets présentant des rituels de lavage, de propreté ou de vérification soient à plus faible risque d'infection à *Toxoplasma* par rapport à la population générale ce qui serait concordant avec l'hypothèse que l'infection pourrait précéder l'apparition du trouble obsessionnel compulsif. Lors d'une encéphalite

toxoplasmique, les régions cérébrales les plus touchées sont dans l'ordre les hémisphères cérébraux, les ganglions de la base et le cervelet. La région rostrale des ganglions de la base est impliquée dans la genèse des troubles obsessionnels compulsifs et pourrait ainsi être la région cérébrale touchée par l'infection impliquée dans l'apparition d'un trouble obsessionnel compulsif chez les personnes infectées.

2.3 Toxoplasmose et modifications de traits de personnalité selon le sexe

De façon surprenante, des différences significatives de traits de personnalité (mesurées par l'échelle de tempérament de Cloninger et le Character Inventory Personality test) ont été retrouvées dans plusieurs études entre les individus infectés et non-infectés, ces différences variant selon le sexe. Ainsi, les hommes infectés d'une part semblent plus dogmatiques, moins confiants, plus jaloux, plus prudents, moins impulsifs, plus ordonnés que les autres. D'autre part, les femmes infectées semblent plus chaleureuses, plus consciencieuses, plus insécures, plus moralisatrices et plus persévérantes que les autres. Des facteurs de confusion ont été évoqués par les auteurs de ces études. Les populations les plus infectées sont par exemple les populations rurales susceptibles d'avoir un niveau d'éducation plus bas, ce qui peut constituer un biais. Mais, les différences de traits de personnalité décrites précédemment semblent d'autant plus importantes que l'infection est ancienne, ceci allant à l'encontre de l'hypothèse de facteurs de risques de personnalité liés à l'exposition.

L'hypothèse du mécanisme physiologique expliquant les changements de trait de personnalité est que l'infection à *Toxoplasma* augmenterait les taux de testostérone : en effet, les sujets infectés ont un rapport de longueur index/annulaire plus faible, une plus grande taille chez les hommes, une grossesse plus longue chez les femmes, et plus d'enfants de sexe masculin. Mais une autre hypothèse explicative est que les sujets ayant des taux de testostérone augmentés ont une immunité cellulaire plus faible et par conséquent un risque plus élevé de se contaminer. Enfin, de même que dans les altérations des performances attentionnelles, Flegr et ses collaborateurs ont démontré récemment que le Rhésus et l'âge du sujet influençaient les modifications des traits de personnalité lors de l'infection toxoplasmique acquise.

Discussion. Comme nous l'avons vu, le dogme de l'innocuité de l'infection toxoplasmique acquise est remis en question. Le parasite envahit un grand nombre de cellules nerveuses au moment de la phase aigue, pénétrant dans les cellules et modifiant leur expression génomique. Le parasite s'enkyste dans des régions spécifiques, notamment l'amygdale droite, région d'intérêt dans de nombreux troubles psychiatriques. Des variations immunitaires a minima pourraient favoriser la recrudescence de la prolifération parasitaire et potentiellement déclencher ou aggraver des manifestations de troubles psychiatriques. L'infection

toxoplasmique acquise a été ainsi associée au déclenchement de schizophrénies, à l'apparition de troubles obsessionnels compulsifs, et à des modifications de traits de personnalité. Les mécanismes des modifications cérébrales induites par la toxoplasmose ne sont à ce jour pas élucidés et plusieurs pistes sont évoquées, telle que la modification du taux de dopamine cérébrale, la modification du taux de testostérone circulante, les modifications des taux de cytokines inflammatoires circulantes, le rhésus et le sexe du sujet joueraient un rôle prépondérant dans les conséquences de l'infection.

Dans le futur deux grandes pistes de recherche nous semblent essentielles. D'une part, des efforts de recherche et notamment des études prospectives doivent encore être réalisées pour comprendre les mécanismes par lesquels le parasite induit ces troubles psychiatriques. D'autre part, il n'a pas été démontré à notre connaissance à ce jour qu'une sérologie toxoplasmique positive pouvait être un facteur indicateur de meilleure réponse à des traitements psychotropes ayant une activité anti-parasitaire, comme l'halopéridol ou l'acide valproïque. Ces résultats pourraient apparaître comme un enjeu majeur dans les choix de prescription des antipsychotiques et expliquer une variabilité de réponse au traitement des patients schizophrènes non expliquée par le polymorphisme génétique.

REMERCIEMENTS

Merci aux dr Isabelle Chaudieu (INSERM U1061) et au dr Francine Pratlong (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Montpellier, UMR 2724 (CNRS-IRD-UM1)) pour leur collaboration sur ce travail.

Conflits d'intérêt : pas de conflits d'intérêts à déclarer.

REFERENCES

1. Kim K, Weiss LM. Toxoplasma: the next 100years. *Microbes Infect.* 2008 Jul;10(9):978-84.
2. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés 1995-2003. *BEH* 14-15 : 117-21. 2008.
3. Flegel J. Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophr Bull.* 2007;33(3):757-60.

4. Minto A, Roberts FJ. The psychiatric complications of toxoplasmosis. *Lancet*. 1959;1(7084):1180-2.
5. Webster JP. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes Infect*. 2001;3(12):1037-45.
6. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, et al. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6442-7.
7. da Silva RC, Langoni H. *Toxoplasma gondii*: host-parasite interaction and behavior manipulation. *Parasitol Res*. 2009;105(4):893-8.
8. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol*. 1985. 79(2):153-7.
9. Skallova A, Kodym P, Frynta D, et al. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology*. 2006;133(Pt 5):525-35.
10. Havlicek J, Gasova ZG, Smith AP, et al. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology*. 2001. 122(Pt 5):515-20.
11. Fuller Torrey E, Rawlings R, Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. *Schizophr Res*. 2000. 46(1):17-23.
12. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007. 33(3):729-36.
13. Amminger GP, McGorry PD, Berger GE, Wade D, Yung AR, Phillips LJ, et al. Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry*. 2007.61(10):1215-7.
14. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 .254(1):4-8.
15. McAllister MM. A decade of discoveries in veterinary protozoology changes our concept of "subclinical" toxoplasmosis. *Vet Parasitol*. 2005 .132(3-4):241-7.
16. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 2003.62(3):237-44.
17. Overall JE GD. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. 1962;10:799-812.
18. Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and *Toxoplasma gondii* in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophr Res*. 2003.60(1):65-9.

19. Lafferty KD. Look what the cat dragged in: do parasites contribute to human cultural diversity? *Behav Processes*. 2005.68(3):279-82.
20. Alonso R, Chaudieu I, Diorio J, et al. Interleukin-2 modulates evoked release of [3H]dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J Neurochem*. 1993.61(4):1284-90.
21. Miman O, Mutlu EA, Ozcan O, et al. Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder? *Psychiatry Res*. 2010.177(1-2):263-5.
22. Strittmatter C, Lang W, Wiestler OD, et al. The changing pattern of human immunodeficiency virus-associated cerebral toxoplasmosis: a study of 46 postmortem cases. *Acta Neuropathol*. 1992;83(5):475-81.
23. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jun;44(6):573-88.
24. Holliman RE. Toxoplasmosis, behaviour and personality. *J Infect*. 1997.35(2):105-10.
25. Lindova J, Novotna M, Havlicek J, et al. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2006 .36(14):1485-92.
26. Flegr J, Kodym P, Tolarova V. Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biol Psychol*. 2000 May;53(1):57-68.
27. Hodkova H, Kolbekova P, Skalova A et al. Higher perceived dominance in *Toxoplasma* infected men--a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 . 28(2):110-4.
28. Flegr J, Novotna M, Fialova A, et al. The influence of RhD phenotype on toxoplasmosis- and age-associated changes in personality profile of blood donors. *Folia Parasitol (Praha)*. 2010 .57(2):143-50.