



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# ***Toxoplasma gondii* som orsak till beteendeförändringar hos människa**

*Ylva Persson Leijer*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 71

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## ***Toxoplasma gondii* som orsak till beteendeförändringar hos människa**

*Toxoplasma gondii* as a cause for behavioural changes in humans

*Ylva Persson Leijer*

**Handledare:**

Camilla Gustafsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Rosi. Fotograf: Jessica Leijer

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 71  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** *Toxoplasma gondii*, beteendeförändringar, människa, självskadebeteende, schizofreni, självmord, reaktionsförmåga

**Key words:** *Toxoplasma gondii*, behavioural changes, human, self-directed violence, Schizophrenia, suicide, reaction time



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning .....	3
Material och Metoder .....	3
Litteraturöversikt .....	4
Potentiellt beteendemodulerande mekanismer .....	4
Schizofreni .....	4
Personlighetsförändringar .....	5
Självmod och självskadebeteende .....	6
Reaktionsförmåga .....	6
Diskussion .....	7
Slutsats .....	9
Referenslista .....	10



## SAMMANFATTNING

*Toxoplasma gondii* är en obligat intracellulär parasit med kattdjur som huvudvärd och de flesta varmblodiga djur, inklusive människa, som mellanvärd. I mellanvärden bildas vävnadscystor, främst i nerv- och muskelceller, innehållande långsamt delande bradyzoiter. Smittan sprids framför allt via föda kontaminerad med oocystor från kattens faeces, otillräckligt upphettat kött innehållande infektiösa vävnadscystor eller via kongenital överföring. Infektionen är livslång och det har länge antagits att endast immunsupprimerade individer och gravida kvinnor uppvisar allvarliga kliniska symptom. Studier som visat beteendeförändringar hos infekterade immunkompetenta möss har dock lett till forskning gällande eventuella beteendeförändringar hos människa orsakade av *T. gondii*.

Infektion med *T. gondii* har associerats med förändringar i den kemiska sammansättningen i hjärnan. I celler infekterade med *T. gondii* har ökade nivåer av dopamin samt ett, för dopamin, hastighetsbestämmande enzym setts. Även sänkta nivåer av tryptofan (vilket försvårar överlevnad för *T. gondii*) har visats. En normal nivå av tryptofan är nödvändig för syntesen av serotonin och låga nivåer kan således leda till sänkta nivåer serotonin. Obalanserade nivåer dopamin kan kopplas till schizofreni och sänkta nivåer serotonin har kopplats till bl.a. depression och aggression. Dessa mekanismer antas vara möjliga orsaker till de beteendeförändringar som studier kunnat visa hos infekterade människor.

Ett flertal studier kan visa ett samband mellan schizofreni och latent toxoplasmos, men även kopplingar till självmord, självskadebeteende, personlighetsförändringar, samt försämrade reaktions- och koncentrationsförmåga har visats. Det senare antas vara en bidragande orsak till att infekterade personer i ett flertal studier visats löpa högre risk för trafikolyckor. Studier som undersökts i denna litteraturstudie visar ett samband mellan beteendeförändringar och nivåer av anti-*T. gondii*-IgG d.v.s. den kroniska formen av toxoplasmos. I flera studier har graden av beteendeförändringarna också visats öka med infektionens duration. Ett fåtal förändringar har kopplats till högre antikroppstitrar, vilket förekommer tidigt i infektionen eller om infektionen reaktiveras. Det senare anses dock vara mest sannolikt.

Det mesta tyder på en association mellan *T. gondii*-infektion och beteendeförändringar, men huruvida orsaken är mekanismer i immunförsvaret eller hos parasiten själv är ännu inte klarlagt. Det är sannolikt en kombination mellan dessa två och mer forskning krävs för att klarlägga dessa mekanismer. Utökad forskning kan förhoppningsvis leda till utveckling av strategier för behandling av beteendeförändringar i kombination med *T. gondii*-infektion.

## SUMMARY

*Toxoplasma gondii* is an obligate intracellular parasite. Any member of the feline species is suitable as a definite host and most warm-blooded animals, including humans, can act as intermediate hosts. Tissue cysts containing slowly dividing bradyzoites, mainly in nerve and muscle cells, are formed in the intermediate host upon infection. Infection is spread mainly through food contaminated with oocysts from feline faeces, insufficiently heated meat containing infectious tissue cysts, or through congenital transmission. This life long infection has been thought to only cause severe clinical symptoms in immunosuppressed individuals and pregnant women. However, studies have shown behavioural changes in infected immunocompetent mice, which has led to further research regarding possible behavioural changes caused by *T. gondii* in humans.

*T. gondii* infection has been associated with changes in the chemical composition in the brain. Elevated dopamine levels and a rate-limiting enzyme in the dopamine synthesis have been seen in cells infected with *T. gondii*. Lowered tryptophan levels (which complicates *T. gondii* survival) have also been shown. However, a normal level of tryptophan is needed for synthesis of serotonin and thus low levels of tryptophan might lead to lowered levels of serotonin. Unbalanced levels of dopamine are associated with Schizophrenia and lowered serotonin levels have been associated with depression and aggression. These mechanisms are thought to be possible causes to the behavioural changes that have been shown in studies of infected humans.

Several studies show an association between Schizophrenia and *T. gondii*-seropositivity. An association between seropositivity and suicide, self-directed violence, changes in personality and reaction time has also been indicated. The latter is thought to be a contributing factor in the studies showing a higher risk of traffic accidents in infected people. An association between behavioural changes and anti-*T. gondii*-IgG levels, i.e. the chronic form of toxoplasmosis, has been shown in several studies. Studies have also shown that the degree of behavioural changes increases with the duration of infection. A few changes have been associated to higher antibody titres, which occur in early or reactivated infection. The latter is thought to be most probable.

Most indicators suggest an association between *T. gondii* infection and behavioural changes, but whether the cause is mechanisms in human immune response or in the parasite itself is yet to be revealed. It is likely a combination between these two but more research is needed to understand these mechanisms. Extended research can hopefully lead to the development of strategies for treatment of behavioural changes in combination with *T. gondii*.



## INLEDNING

*Toxoplasma gondii* är en intracellulär protozo som är vanligt förekommande över hela världen. Kattdjur är den idag enda kända huvudvärd, men de flesta varmblodiga djur, inklusive människa, fungerar som mellanvärd. Infektion sker vanligen via föda kontaminerad med oocystor från kattens faeces, via intag av vävnadscystor i otillräckligt värmebehandlat kött från infekterade mellanvärdar eller via kongenital överföring. Efter infektion förökar sig *T. gondii* asexuellt i mellanvärden och vävnadscystor innehållande långsamt delande bradyzoiter bildas i framför allt nerv- och muskelceller (Dubey, 1997). Toxoplasmainfektion leder sällan till kliniska symptom och det har länge ansetts vara enbart immunsupprimerade individer och gravida kvinnor som påverkas allvarligt av infektionen. Upptäckten att *T. gondii* ger upphov till beteendeförändringar i gnagare (en viktig mellanvärd för att återföra parasiten till sin huvudvärd) i form av exempelvis minskad rädsla för katter, mindre grad av undvikande av katter och i vissa fall till och med en attraktion till kattdoft, har lett till forskning gällande möjligheten till beteendeförändringar även hos infekterade människor (Vyas *et al.*, 2007).

Psykisk ohälsa är mycket kostsamt för samhället och är ofta förödande för såväl den drabbade individen som anhöriga. Etiologin bakom psykiska sjukdomar varierar och är idag inte helt klarlagd. Olika infektiösa agens (inklusive *T. gondii*) anses dock kunna vara bidragande faktorer (Yolken & Torrey, 2008). Prevalensen för *T. gondii* uppskattas variera från mindre än 10 % till mer än 70 %, beroende på geografiskt område (Pappas *et al.*, 2009). En koppling mellan *T. gondii* och psykisk sjukdom innebär möjligen att en del sjukdomsfall skulle kunna förebyggas samt att psykiskt sjuka individer med samtidig toxoplasmos kan behöva annan eller kompletterande terapi än icke infekterade patienter. Det är därför viktigt att vetenskapligt undersöka kopplingen mellan *T. gondii* och psykisk ohälsa, ett forskningsområde som expanderat kraftigt under senare år. Syftet med denna litteraturstudie är att sammanställa resultaten av den forskning som finns inom området för att försöka svara på frågan om *T. gondii* orsakar beteendeförändringar hos människa.

## MATERIAL OCH METODER

Detta är en litteraturstudie och artiklarna är hämtade från Web of Science, PubMed och Google Scholar. Sökord som använts är Toxoplasm\* behavior human, Toxoplasm\* suicide, Toxoplasm\* accident, Toxoplasm\* schizo\*, Toxoplasm\* reaction. Ett antal artiklar har även funnits via andra artiklars referenslistor.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Potentiellt beteendemodulerande mekanismer

Vilka mekanismer som ligger bakom de omdiskuterade beteendemodulerande egenskaperna hos *T. gondii* är idag okänt. Obalanserade dopaminnivåer har dock angetts som bidragande orsak till schizofreni och reglering av dopaminnivåerna är idag en strategi för behandling av sjukdomen (Lau *et al.*, 2013).

Prandovszky *et al* (2011) visade en signifikant ökning av mängden dopamin i celler infekterade med *T. gondii*. Även frisättningen av dopamin ökade från infekterade celler. Med hjälp av immunologisk infärgning av dopamin i infekterad hjärnvävnad från möss, sågs nivåerna vara högre i vävnadscystorna än i de infekterade cellerna, vilket tyder på att produktionen sker i själva cystorna. När dopamin-nivåerna uppmättes i infekterad cellkultur sågs att frisättningen av dopamin ökade med upp till 350 %, talande för att den producerade signalsubstansen transporteras ut från cellerna. Ansamlingen av dopamin i infekterade celler sågs också öka med graden av infektion och normala dopaminproducerande celler producerade tre gånger så mycket dopamin efter infektion jämfört med före. I samma studie sågs vävnadscystorna även innehålla en stor mängd *T. gondii*-specifikt tyrosinhydroxylas (det hastighetsbestämmande enzymet i dopaminsyntesen).

Toxoplasmos anses hos människa vara en livslång infektion och immunförsvarets roll i infektionen är idag inte helt klarlagd. En teori är dock att ökad frisättning av cytokinen IFN- $\gamma$  leder till degradering av aminosyran tryptofan (Pfefferkorn, 1984). Tillväxten av *T. gondii* hämmas av bristen på tryptofan, men den minskade mängden har även visats leda till minskad mängd serotonin (Moore *et al.*, 2000). Minskade serotoninivåer har kopplats till bl.a. depression och aggressivitet (Young, 2013).

Hos gnagare har setts att kronisk infektion med *T. gondii* kan leda till att gnagarna istället för att undvika doften av katturin dras till den (Vyas, *et al.*, 2007). Antalet vävnadscystor var större i amygdala (en del av limbiska systemet) än i andra delar av hjärnan. Det limbiska systemet utgör en viktig roll vid t.ex. rädsla och det är möjligt att vävnadscystornas placering påverkar de beteendeförändringar som ses (McConkey *et al.*, 2013).

### Schizofreni

Schizofreni är en sjukdom med symptom som hörselhallucinationer, vanföreställningar och förändrad verklighetsuppfattning. Etiologin bakom sjukdomen är inte fullständigt klarlagd, men arv och miljö spelar en betydande roll. Dessutom antas olika infektiösa agens kunna bidra till sjukdom – t.ex. *Toxoplasma gondii*. Ett samband mellan *T. gondii*-infektion och schizofreni styrks även av den hämmande effekt som anti-psykotiska läkemedel visats ha på *T. gondii in vitro* (Fond *et al.*, 2014; Jones-Brando, 2003).

Flertalet studier visar en högre förekomst av antikroppar mot *T. gondii* hos individer med Schizofreni jämfört med hos friska kontrollgrupper (Torrey *et al.*, 2007; Alipour *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2006). I en studie av Wang *et al* (2006) jämfördes en grupp schizofrena patienter som genomgick sin första sjukdomsperiod med patienter som genomgick första episoden av en affektiv störning samt en frisk kontrollgrupp. Förekomsten av anti-*T. gondii*-IgG var signifikant högre hos schizofrena patienter jämfört med hos både kontrollgruppen och hos patienter som genomgick första perioden av en affektiv störning. Det förekommer också studier som inte funnit någon skillnad. I en studie av Hinze *et al.* (2007) jämfördes

prevalensen av *T. gondii* mellan 277 patienter med schizofreni och 214 friska kontrollpersoner. Seroprevalensen var lika i de båda grupperna.

Ett samband mellan infektionens duration och symptomens svårighetsgrad har observerats av Holub *et al.* (2013). I studien undersöktes skillnader i sjukdomssymptom mellan patienter med kronisk toxoplasmos och icke infekterade patienter. För att avgöra om infektionen var akut eller kronisk gjordes ett serologiskt test för förekomst av IgG- och IgM-antikroppar. IgM ses i början av infektionen och avtar sedan snabbt medan IgG kan ses från två till tre veckor efter smitta och finns sedan kvar livet ut. Patienterna intervjuades med Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), vilket är ett vida använt instrument för att mäta svårighetsgrad på symptom hos vuxna personer med schizofreni (Emsley *et al.*, 2003). Seropositiva patienter hade högre svårighetsgrad gällande följande symptom: vanföreställningar, udda tankeinnehåll, hallucinatoriskt beteende, misstänksamhet samt bristande omdöme och insikt. Även en ökning i fientlighet, dålig impuls kontroll, upphetsning/upprördhet och samarbetsovillighet sågs. När en jämförelse mellan män och kvinnor gjordes sågs att positiva män också visade signifikant högre svårighetsgrad gällande passivitet/socialt tillbakadragande, känslomässig återhållsamhet, utebliven känslomässig reaktion, aktivt socialt undvikande, försämrad tillit och sympati, långsammare rörelser och försämrad förmåga att göra medvetna val. Män visade även större tendenser till verklighetsförvrängning, sämre uppmärksamhetsförmåga, stereotyp tänkande, osammanhängande tal, svårighet för abstrakt tänkande, förströddhet, desorientering och onaturligt beteende. I studien av Wang *et al.* (2006) delades patienterna med schizofreni även in i två grupper: en grupp individer som testade positivt för antikroppar mot *T. gondii* och en grupp individer som testade negativt. Dessa grupper jämfördes även här med PANSS-testet och individer med antikroppar mot *T. gondii* uppvisade oftare högre svårighetsgrad av samma parametrar i PANSS-testet som i ovan nämnd studie. Till skillnad från studien av Holub *et al.* (2013) sågs här en generellt högre svårighetsgrad gällande passivitet, känslomässig återhållsamhet, utebliven känslomässig reaktion, aktivt socialt undvikande, försämrad tillit och sympati, långsammare rörelser och försämrad förmåga att göra medvetna val hos seropositiva. Studien gjorde dock ingen uppdelning mellan män och kvinnor.

I studien av Holub *et al.* (2013) hade *T. gondii*-positiva schizofrenipatienter även högre dos antipsykotisk medicin och spenderade längre tid på sjukhus än icke infekterade schizofrenipatienter. Författarna tolkar detta som att patienterna som samtidigt var infekterade med *T. gondii* ska ha svarat sämre på den terapi som gavs.

I ett försök att undersöka eventuell skillnad i hjärnans morfologi gjordes en jämförelse mellan schizofrenipatienter och en frisk kontrollgrupp. Resultaten visade att den grå substansen var reducerad hos patienter med schizofreni jämfört med kontrollgruppen. Vidare jämfördes, inom vardera gruppen, skillnaden i grå substans mellan personer seropositiva för *T. gondii* och seronegativa. I kontrollgruppen sågs ingen skillnad mellan seropositiva och seronegativa, men i den schizofrena gruppen sågs att reduktionen av grå substans var högre hos seropositiva än seronegativa. Detta indikerar att en infektion med *T. gondii* skulle kunna accelerera reduktionen av grå substans hos personer med schizofreni (Horacek *et al.*, 2012).

## Personlighetsförändringar

På senare tid har forskning kring huruvida kronisk infektion med *T. gondii* kan förändra en infekterad individs personlighet ökat. För att detektera förändringar i personlighet används enkäter och intervjuer där en individ får svara på en uppsättning frågor. Utifrån individens svar bedöms sedan om individens personlighet anses vara förändrad från det normala, samt i vilken riktning personligheten har förändrats.

I en undersökning jämfördes 230 kvinnor som de senaste 14 åren diagnosticerats med akut toxoplasmos med en icke infekterad kontrollgrupp i samma ålder, avseende personlighetsdrag (Flegr *et al.*, 2000). För att spåra eventuella personlighetsförändringar användes Cattells personlighetstest som täcker 16 personlighetsdrag/personlighetsfaktorer och som används i många personlighetsstudier världen över (Cattell & Mead, 2008). Resultaten visade att personlighetsdrag som samvetsgrannhet och perfektionism ökade parallellt med infektionens duration.

I en tidigare studie av Flegr *et al.* (1996) (även här användes Cattells personlighetstest) upptäcktes att seropositiva individer uppvisade motsatta personlighetsförändringar beroende på kön. Skillnaden mellan män och kvinnor gällde främst vaksamhet, ångslan och självtillit. Männerna visade ökade tendenser för vaksamhet och ångslan, medan kvinnorna visade en minskning av dessa drag. Kvinnorna visade däremot ökade tendenser till självtillit, vilket var motsatsen till männens resultat. Hos män minskade samvetsgrannheten systematiskt med tiden efter infektion.

### **Självmod och självskadebeteende**

I en omfattande dansk studie undersöktes under 14 år 45788 blivande/nyblivna mödrar (Pedersen *et al.*, 2012). Syftet var att se om seropositiva mödrar löpte större risk än icke seropositiva mödrar för självskadebeteende, upprepat självskadebeteende, våldsamma självmordsförsök (t.ex. hängning och skjutvapen) eller självmord, samt att undersöka om antikropps nivåerna påverkade risken. Risken för samtliga undersökta parametrar ökade hos kvinnor seropositiva för *T. gondii*. Ling *et al.* (2011) rankade seroprevalensen för *T. gondii* i 20 europeiska länder (1-20, där 1 var det land med lägst prevalens) och jämförde med självmordsstatistiken för samma länder. Det land med lägst seroprevalens hade även lägst självmordsstatistik men vidare analys visade endast signifikant positiv korrelation mellan seroprevalens och självmord hos kvinnor som var 60 år och äldre. Efter att justering för socioekonomisk status gjorts blev ökade signifikansen och det sågs också en signifikant korrelation i åldrarna 45-59 år. Författarna nämner att det finns en positiv korrelation mellan ålder och självmord, orsakad av faktorer som normalt hör till ökad ålder, t.ex. förlust av partner, ensamhet, arbetslöshet, sjukdom och föreslår att infektion med *T. gondii* tillsammans med åldersrelaterade faktorer kan bidra till den positiva korrelationen i denna studie. I Turkiet gjordes en studie på 200 personer som försökt begå självmord (Yagmur *et al.*, 2010). Dessa testades för IgG- och IgM-antikroppar mot *T. gondii* och jämfördes med en frisk kontrollgrupp. En signifikant skillnad sågs mellan grupperna, där 41 % av de 200 som försökt begå självmord var positiva för IgG-antikroppar, men endast 28 % av kontrollgruppen var IgG-positiva. Sammantaget indikerar detta att kronisk toxoplasmos är associerad till självmordsförsök. Ingen signifikant skillnad sågs i förekomst av IgM mellan grupperna och således sågs ingen association mellan akut toxoplasmos och självmordsförsök.

### **Reaktionsförmåga**

Havlicek *et al.* (2001) undersökte reaktionsförmågan hos seropositiva individer jämfört med seronegativa. Reaktionstestet var datoriserat och uppdelat på tre gånger en minut. Efterföljande analyser visade att medelvärdet på reaktionstiden var högre för positiva under andra och tredje minuten samt totalt under tre minuter. Under första minuten sågs ingen signifikant skillnad. Efter justering för ålder sågs att skillnaden mellan positiva och negativa ökade med minskade nivåer anti-*T.gondii*-IgG. Skillnaden gällde medelvärdet för reaktionshastighet under första, andra och tredje minuten samt totalt över de tre minuterna.

Att skillnaden mellan seronegativa och seropositiva steg med tiden testet pågick kan tyda på att personer infekterade med *T. gondii* tappar koncentrationsförmågan snabbare än icke infekterade. Etthundrafyrtyosex individer inblandade i trafikolyckor (endast personer som aktivt kunnat påverka olyckan fick delta) jämfördes med en kontrollgrupp (Flegr *et al.*, 2002). Efter serologisk provtagning sågs att positiva individer löpte 2,56 gånger högre risk för trafikolyckor än negativa samt att risken ökade med ökande nivåer antikroppar. I en prospektiv studie undersökte Flegr *et al.* (2009) 3890 nyblivna militära chaufförer för förekomst av *T. gondii*. Registrering av vilka individer som var inblandade i trafikolyckor gjordes under 1-1,5 år efter provtagning. Vid analys av sambandet mellan individer inblandade i trafikolyckor och provresultat sågs att risken för trafikolyckor var högre för seropositiva än seronegativa. Liknande samband sågs i en turkisk studie utförd av Yerehi *et al.* (2006). En studiegrupp bestående av 185 bilförare som varit inblandade i trafikolyckor testades för förekomst av anti-*T. gondii*-IgG. Studiegruppen jämfördes med en kontrollgrupp på 185 personer från samma område och i samma ålder. Resultaten visade en signifikant skillnad mellan grupperna. I studiegruppen var prevalensen för *T. gondii* 24,32 % medan prevalensen i kontrollgruppen enbart var 6,48 %.

## DISKUSSION

Vid försök att undersöka ett samband mellan *T. gondii* och schizofreni krävs prospektiva studier för att säkert kunna fastställa i vilken riktning sambandet går. Löper personer med schizofreni större risk att infekteras av *T. gondii* eller löper infekterade personer större risk för schizofreni? Detta gäller alla försök till att se samband mellan *T. gondii* och olika parametrar. De flesta studier som gjorts är dock retrospektiva, men de flesta studieresultat indikerar även att symptomens svårighetsgrad ökar med infektionens duration vilket talar för att infektionen är en bidragande orsak till symptomen och inte tvärtom. Niebuhr *et al.* (2008) hade i en studie på amerikanska militärer tillgång till blodprov tagna vid militärtjänstgöringens början. En jämförelse gjordes mellan militärer friställda p.g.a. schizofreni och icke friställda, friska militärer. Efter ytterligare serologiska tester sågs ett signifikant samband mellan antikroppar mot *T. gondii* och militärer friställda p.g.a. schizofreni. Detta utesluter inte att schizofrena personer löper större risk för toxoplasmos, men det styrker teorin om att toxoplasmos kan leda till schizofreni. Det finns även studier som inte kunnat visa någon signifikant skillnad för seroprevalens hos schizofrena personer jämfört med kontrollgrupper, men antalet studier som observerat signifikanta skillnader är betydligt fler.

För psykisk sjukdom gäller generellt att socioekonomiska faktorer, ärftlighet och ålder har betydelse. Det är därför viktigt att justera för dessa faktorer vid analys av samband mellan *T. gondii* och schizofreni och sådana justeringar är gjorda i de flesta studier (Holub *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2006; Alipour *et al.*, 2011). Gällande *T. gondii* bör även matvanor tas i beaktning med tanke på den perorala smittvägen. Detta är någonting som bara en del författare justerar för (Alipour *et al.*, 2011)

I studier som inkluderar patienter med svåra psykiska sjukdomar är det ofta svårt att få tillgång till ett stort patientmaterial. I sjukdomsbilden för schizofreni kan patienterna lida av paranoida drag och det finns en stor risk att paranoida patienter inte är villiga att testas vare sig serologiskt eller låta sig intervjuas. En högre grad av misstänksamhet, samarbetsovillighet och fientlighet har också visats hos patienter seropositiva för *T. gondii* (Holub *et al.*, 2013). Dessa två faktorer innebär att undersökningar av prevalensen av *T. gondii* hos schizofrenipatienter troligen riktar sig till grupper med lättare eller medelsvåra symptom. Det är således svårt att säkert fastställa om schizofrena patienter med samtidig toxoplasmos lider av svårare symptom än icke infekterade schizofrena. Bristen på studiedeltagare är en

återkommande svaghet i många studier. Wang *et al.* (2006) hade i sin studiegrupp 600 deltagare, men den mängden deltagare i kliniska studier är ovanligt.

Förmågan hos *T. gondii* att öka dopaminmetabolismen kan möjligen påskynda eller förvärra sjukdomsbilden för en person med redan dysfunktionell dopaminmetabolism. Mer forskning kring behandling av schizofrenipatienter med samtidig toxoplasmos är således av stor vikt.

Samtliga studier, gällande personlighetsförändringar, som behandlats i denna litteraturstudie bygger på intervjuer. Även om erkända och väl utarbetade intervjumetoder används finns en risk att den intervjuade personen inte svarar helt sanningsenligt på de frågor som ställs. Personlighetsdrag som anses smickrande kan t.ex. överdrivas och återhållsamhet kan gälla när det kommer till icke smickrande drag. Så länge grupper som jämförs har samma benägenhet att svara sanningsenligt så är det troligtvis inte av betydelse för testresultatet. Det skulle dock kunna vara en bidragande faktor till den skillnad som setts i personlighetsförändringar mellan exempelvis män och kvinnor. Flegr *et al.* (1996) såg en skillnad i personlighetsförändringar mellan män och kvinnor. Denna skillnad skulle kunna bero på skillnader mellan mäns och kvinnors olika inlärdade roller i samhället och en eventuell benägenhet att svara baserat på vilka egenskaper som förväntas. Det är också möjligt att personlighetsdrag beror på ålder eller livssituation. Den fysiologiska skillnaden mellan män och kvinnor kan också vara en bidragande faktor till skillnaden i personlighetsförändringar. I en studie av Flegr *et al.* (2008) testades testosteronnivåerna i saliven hos 91 manliga och 174 kvinnliga studenter. Saliven testades tre gånger på en dag och sedan jämfördes nivåer testosteron mellan personer infekterade med *T. gondii* och icke infekterade personer. Seropositiva delades in efter kön och seropositiva kvinnor sågs ha signifikant lägre testosteronnivåer än seronegativa kvinnor och män. Seropositiva män sågs ha högre testosteronnivåer än seronegativa män och kvinnor, men endast skillnaden i första och tredje provet visades vara signifikant. Dessa resultat indikerar att det kan finnas en skillnad i den fysiologiska reaktionen hos män och kvinnor som infekterats med *T. gondii*.

Det går sällan att fastställa en säker tidpunkt för när infektion med *T. gondii* skett. Eftersom en infektion tidigt i livet, exempelvis vid kongenital smitta, potentiellt bidrar till större neurologiska skador än en förvärvad infektion i vuxen ålder, kan just tidpunkt för infektionen påverka resultaten i studier som utreder sambandet mellan *T. gondii*-infektion och mental kapacitet. Inledningsvis såg Flegr *et al.* (1996) en icke signifikant korrelation mellan individernas intelligens och infektionens duration hos män. När 11 män diagnostiserade med toxoplasmos före 6 års ålder lades till beräkningarna med blev korrelationen signifikant. Dessa män fanns inte med i de initiala beräkningarna på grund av den höga sannolikheten för kongenitalt överförd smitta. Det ansågs finnas en stor möjlighet till att den minskande intelligensen i dessa 11 fall kunde bero på oupptäckt meningoencefalit vid födseln, vilket ofta får psykomotoriska störningar och förståndshandikapp som följd.

Ling, *et al.* (2011) anger att faktorer som kan bidra till självmord ökar med ålder. Risken för självmord har även visats påverkas av socioekonomiska faktorer (t.ex. utbildning och tillgång till rent vatten) och dessa faktorer har ett samband med risken för att infekteras av *T. gondii* (Qin *et al.*, 2003; Carellos *et al.*, 2014). Justeringar bör göras för dessa faktorer för att få ett så rättvisande resultat som möjligt. Sådana justeringar har gjorts i samtliga studier gällande självmord och självskaðebeteende som tagits upp i denna litteraturstudie.

Med tanke på det stora antalet deltagare och den långa studietiden får studien av Pedersen *et al.*, (2012) anses ha hög relevans och signifikans. Ett samband sågs mellan Infektion med *T.*

*gondii* och självmord, våldsamma självmordsförsök samt självskadebeteende. och infektion med *T. gondii*. Gällande självskadebeteende sågs en positiv korrelation till antikropps nivåer vilket indikerar att risken för självskadebeteende ökar vid en reaktiverad, nylig eller intensiv infektion. Denna tendens avvek från vad som setts vid de andra undersökta parametrarna samt personlighetsförändringar, där svårighetsgraden tenderar att öka med minskade nivåer anti-*T. gondii*-IgG.

### **Slutsats**

Ett samband mellan kronisk infektion med *T. gondii* och schizofreni, självskadebeteende, självmord, personlighetsförändringar, reaktionsförmåga och trafikolyckor har observerats. En del symptom har setts förvärras med infektionens duration medan andra förändringar förvärras vid en tidig eller reaktiverad infektion. Skillnaderna som setts mellan män och kvinnor bör tolkas med försiktighet med tanke på det stora antal andra faktorer som kan bidra till dessa skillnader. Det är sannolikt att människan påverkas av infektion med *T. gondii* på fler sätt än vad som tidigare ansetts, samt att immunkompetenta individer inte alltid förblir opåverkade av infektionen. De förändringar som setts drabbar dock långt ifrån alla infekterade med *T. gondii* och utökad forskning krävs för att kartlägga vilka mekanismer som ligger bakom förändringarna och vilka individer som är predisponerade.

## REFERENSLISTA

- Alipour, A., Shojaee, S., Mohebbali, M., Tehranidoost, M., et al. (2011). Toxoplasma infection in schizophrenia patients: A comparative study with control group. *Iranian Journal of Parasitology*, vol. 6, ss. 31–37.
- Carellos, E.V.M., de Andrade, G.M.Q., Vasconcelos-Santos, D.V., Januário, J.N., et al. (2014). Adverse Socioeconomic Conditions and Oocyst-Related Factors Are Associated with Congenital Toxoplasmosis in a Population-Based Study in Minas Gerais, Brazil. *PloS one*, vol. 9 (2). Tillgänglig: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0088588.g002> [2014-04-02]
- Cattell, H.E. & Mead, A.D., Boyle, G.J, Matthews, G., Saklofske, D.H. (2008). *The SAGE handbook of personality theory and assessment: Volume 2 - Personality measurement and testing*. London: SAGE Publication. Tillgänglig: <http://people.wku.edu/richard.miller/520%2016PF%20Cattell%20and%20Mead.pdf> [2014-03-08].
- Dubey, J.P. (1997). Distribution of tissue cysts in organs of rats fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *The Journal of Parasitology*, vol. 83 (4), ss. 755.
- Emsley, R., Rabinowitz, J. & Torremans, M. (2003). The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, vol. 61 (1), ss. 47–57.
- Flegr, J., Havlíček, J., Kodym, P., Malý, M., et al. (2002). Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infectious Diseases*, vol. 2 (1), ss. 11. Tillgänglig: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/2/11> [2014-02-28].
- Flegr, J., Klose, J., Novotná, M., Berenreitterová, M., et al. (2009). Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, vol. 9 (1), ss 72. Tillgänglig: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/72> [2014-03-13]
- Flegr, J., Kodym, P. & Tolarová, V. (2000). Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biological Psychology*, vol. 53 (1), ss. 57–68.
- Flegr, J., Lindová, J. & Kodym, P. (2008). Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*, vol. 135 (04), ss. 427-431. Tillgänglig: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0031182007004064](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0031182007004064) [2014-04-02].
- Flegr, J., Zitková, \vS, Kodym, P. & Frynta, D. (1996). Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. *Parasitology*, vo. 113 (01), ss. 49–54. Tillgänglig: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0031182000066269](http://journals.cambridge.org/abstract_S0031182000066269) [2014-03-02]
- Fond, G., Macgregor, A., Tamouza, R., Hamdani, N., et al. (2014). Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 264 (2), ss. 179–183.
- Havlicek, J., Gašová, Z., Smith, A.P., Zvára, K., et al. (2001). Decrease of psychomotor performance in subjects with latent ‘asymptomatic’ toxoplasmosis. *Parasitology*, vol. 122 (05), ss. 515–520. Tillgänglig: [http://journals.cambridge.org/article\\_S0031182001007624](http://journals.cambridge.org/article_S0031182001007624) [2014-03-29].
- Hinze-Selch, D., Daubener, W., Eggert, L., Erdag, S., et al. (2007). A Controlled Prospective Study of *Toxoplasma gondii* Infection in Individuals With Schizophrenia: Beyond Seroprevalence. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 33 (3), ss. 782–788. Tillgänglig: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/schbul/sbm010> [2014-03-31].
- Holub, D., Flegr, J., Dragomirecká, E., Rodriguez, M., et al. (2013). Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 127 (3), ss. 227–238.



- Horacek, J., Flegr, J., Tintera, J., Verebova, K., et al. (2012). Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 13 (7), ss. 501–509.
- Jones-Brando, L. (2003). Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophrenia Research*, vol. 62 (3), ss. 237–244.
- Lau, C. I., Wang, H. C., Hsu, J. L. & Liu, M. E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, vol. 24 (4).
- Ling, V.J., Lester, D., Mortensen, P.B., Langenberg, P.W., et al. (2011). *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Suicide Rates in Women. *Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 199, ss. 440-444.
- McConkey, G.A., Martin, H.L., Bristow, G.C. & Webster, J.P. (2013). *Toxoplasma gondii* infection and behaviour - location, location, location? *Journal of Experimental Biology*, vol. 216 (1), ss. 113–119.
- Moore, P., Landolt, H. P., Seifritz, E., Clark, C., et al. (2000). Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology*, vol. 23 (6), ss. 601–622.
- Niebuhr, D., Millikan, A., Cowan, D., Yolken, R., et al. (2008). Selected infectious agents and risk of schizophrenia among US military personnel. *American Journal of Psychiatry*, vol. 165 (1), ss. 99–106.
- Pappas, G., Roussos, N. & Falagas, M.E. (2009). Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, vol. 39 (12), ss. 1385–1394.
- Pedersen, M.G., Mortensen, P.B., Norgaard-Pedersen, B. & Postolache, T.T. (2012). *Toxoplasma gondii* Infection and Self-directed Violence in Mothers. *Archives of General Psychiatry*, vol. 69 (11), ss. 1123–1130. Tillgänglig: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1206779> [2014-02-20].
- Pfefferkorn, E.R. (1984). Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 81 (3), ss. 908–912.
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J.P., et al. (2011). The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. *PLoS ONE*, vol. 6 (9), ss. e23866. Tillgänglig: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023866> [2014-02-26].
- Qin, P., Agerbo, E. & Mortensen, P.B. (2003). Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in denmark, 1981–1997. *American Journal of Psychiatry*, vol. 160 (4), ss. 765–772.
- Torrey, E.F., Bartko, J.J., Lun, Z. R. & Yolken, R.H. (2007). Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 33 (3), ss. 729–736. Tillgänglig: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/33/3/729.full> [2014-03-31].
- Vyas, A., Kim, S. K., Giacomini, N., Boothroyd, J.C., et al. (2007). Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104 (15), ss. 6442–6447.
- Wang, H. L., Wang, G. H., Li, Q. Y., Shu, C., et al. (2006). Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 114 (1), ss. 40–48.
- Yagmur, F., Yazar, S., Temel, H.O. & Cavusoglu, M. (2010). May *Toxoplasma gondii* increase suicide attempt-preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Science International*, vol. 199 (1-3), ss. 15–17. Tillgänglig: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073810000769> [2014-03-29].

Yereli, K., Balcioglu, I.C. & Özbilgin, A. (2006). Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Science International*, vol. 163 (1-2), ss. 34–37.

Tillgänglig: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073805006018> [2014-03-31].

Yolken, R.H. & Torrey, E.F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular psychiatry*, vol. 13 (5), ss. 470–479.

Young, S.N. (2013). The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 368 (1615). Tillgänglig: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2011.0375> [2014-03-29].