

Protozoen und Persönlichkeitsstörungen, die Psychiatrie und der Ursprung der Menschheit

M. Spitzer, Ulm

Wussten Sie, dass Schimpansen, die mit Toxoplasmose infiziert sind, sich durch Urin von Leoparden angezogen fühlen? Und mehr noch: Sind sie sich eigentlich der Tragweite dieser Erkenntnis bewusst? – Falls die Antwort auf eine oder gar beide dieser Fragen „nein“ lautet, und falls Sie mehr Neuigkeiten zu Protozoen, Psychopathologie und dem Ursprung der Menschheit erfahren wollen, dann lesen Sie weiter.

Toxoplasma gondii ist ein kleines einzelliges Tierchen, nahe verwandt dem Plasmodium, dem Erreger der Malaria. Der Parasit wurde erstmals im Jahr 1907 in Tunesien entdeckt und sein Name leitet sich vom griechischen (*Toxon*: Bogen; *Plasma*: Gebilde) ab (►Abb. 1).

Toxoplasmen gehören zu den weltweit am meisten verbreiteten Parasiten, sodass die Bevölkerung vieler Länder eine hohe Durchseuchung aufweist.

Toxoplasmen gehören zu den weltweit am meisten verbreiteten Parasiten, sodass die Bevölkerung vieler Länder eine hohe Durchseuchung aufweist. Ganz allgemein unterscheidet man bei Parasiten Endwirt (in diesem findet die sexuelle Fortpflanzung der Parasiten statt) und Zwischenwirt (in diesen vermehrt sich der Parasit ebenfalls, aber auf asexuelle Weise). Wenn Sie nun glauben, dass tierische Parasiten ein Problem von Entwicklungsländern seien, liegen Sie bei Toxoplasmen falsch! Diese sind vor allem in Regionen mit gemäßigttem Klima verbreitet, sodass der Grad der

Durchseuchung der Weltbevölkerung bei etwa einem Drittel, in Deutschland hingegen bei etwa 50% und bei den über 50-Jährigen sogar bei etwa 70% liegt! Da die Infektion mit Toxoplasmen beim Menschen meist ohne Symptome und damit unbemerkt verläuft, wissen die allermeisten Infizierten nicht, dass sie infiziert sind.

Ganz allgemein sind Frauen ebenso betroffen wie Männer, ältere mehr als jüngere Menschen (hatten mehr Zeit, sich zu infizieren; ►Abb. 2), Menschen mit Katzen oder Konsum von rohem Fleisch sind betroffener als solche ohne, Leute die auf dem Lande leben (1), oder eine geringe Bildung aufweisen, sind betroffener als Städter oder Gebildete (19). Erhöhte Infektionsraten wurden ferner bei Gefängnisinsassen (3), Prostituierten¹ (6), Müllsammlern (4) und Lastwagenfahrern (5) gefunden.

Ich weiß nicht, wie es dem Leser geht, aber mir zumindest ist nicht wohl bei dem Gedanken, dass der Parasit nach abgelaufener Infektion im Gehirn oder in quergestreiften Muskeln weiterlebt (►Abb. 3). Bislang ging man davon aus, dass Toxoplasmen solange keine wesentlichen Probleme machen, wie unser Immunsystem intakt ist. Diese Sicht der Dinge wird jedoch durch neuere medizinische und psychologische Befunde in Frage gestellt: Im Jahr 2013 wurde nachgewiesen, dass eine latente Toxoplasmoseinfektion das Risiko von Fettleibigkeit auf das Zweifache steigert (69). Nach einer iranischen Studie wiesen Diabetiker im Vergleich zu gesunden Pro-

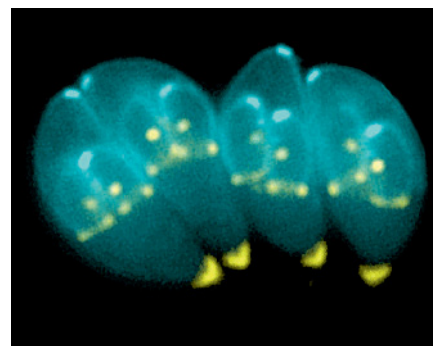


Abb. 1 *Toxoplasma gondii*, ein bogenförmiges Gebilde (nach 38). Der direkte mikroskopische Nachweis ist in der Diagnostik heute immunologischen Verfahren gewichen und wird künftig möglicherweise durch molekularbiologische Verfahren ergänzt bzw. ersetzt, denn genotypische Varianten können eine unterschiedliche Virulenz aufweisen (48). In Deutschland ist vor allem der im Vergleich zu Typ I weniger virulente Typ II verbreitet (33).

banden eine auf das Doppelte erhöhte Rate latenter Toxoplasmose-Infektionen auf (70). Weiterhin wurde in einer Studie aus 32 europäischen Ländern und den USA eine Korrelation zwischen der Infektionsrate mit Toxoplasmen in der Bevölkerung und der Prävalenz von Hypertension und damit verbundenen Herzerkrankungen gefunden (22). Auch dass der Parasit im Gehirn gar nichts weiter anrichtet, wird nach neueren Forschungsergebnissen immer unwahrscheinlicher und bestärkt das genannte Unwohlsein durchaus.

Dass der Parasit im Gehirn nichts anrichtet, wird nach neueren Forschungsergebnissen immer unwahrscheinlicher.

Aus dem Gesagten folgt, dass Menschen mit zuvor unerkannter asymptomatischer Infektion mit Toxoplasmen, bei denen es zu einer reduzierten Immunabwehr und

¹ Bei Mäusen, Ratten, Hunden (8) und Schafen (49) wurde nachgewiesen, dass Toxoplasmen durch Geschlechtsverkehr mit dem männlichen Samen auf weibliche Tiere übertragen werden. Dies ist wahrscheinlich beim Menschen auch der Fall, worauf die erhöhte Rate von abgelaufenen Infektionen (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) bei weiblichen Prostituierten hin deutet.

Nervenheilkunde 2016; 35: 341–350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm

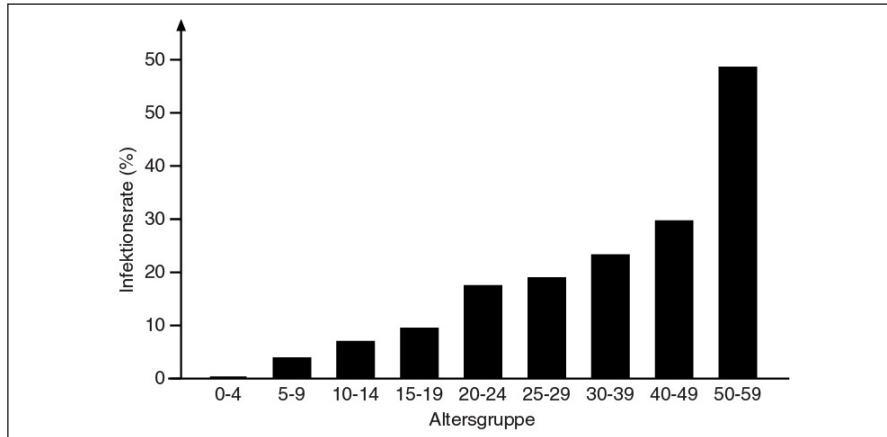


Abb. 2 Die Abhängigkeit der Infektionsrate mit *Toxoplasma gondii* vom Lebensalter wurde schon 1953 von Burkinshaw und Mitarbeitern (15) in einer Londoner Population von 698 Personen beschrieben. Bekanntermaßen sind die Infektionsraten in der Gesamtbevölkerung in Großbritannien mit durchschnittlich etwa 20% deutlich geringer als in Deutschland (79).

damit zu einer Verschiebung des Gleichgewichts der Kräfte zwischen Parasit und Wirt kommt, Encephalitiden mit tödlichem Verlauf entwickeln können. Dies kann bei erworbener Immunschwäche – AIDS – der Fall sein oder auch bei Immunsuppression nach Organtransplantationen oder bei Krebspatienten, insbesondere während der Chemotherapie (1).

Akute Infektionen mit Toxoplasmen während der Schwangerschaft stellen zudem ein bedeutendes medizinisches Problem dar, weil sie entweder zu Aborten oder zu schweren fetalen Missbildungen wie Wasserkopf oder Erblindung führen können.² Allein in Deutschland kommen jährlich etwa 1500 Kinder mit toxoplasmoseverursachten Schäden zur Welt (83). War eine Schwangere bereits zuvor infiziert, besteht im Hinblick auf das Kind hingegen keine Gefahr. Denn die Immunität der Mutter schützt auch das Ungeborene. Die kongenitale Toxoplasmose ist Gegenstand weltweiter Forschungsbemühungen (91).

Ganz allgemein führten Parasiten über lange Zeit ein eher stiefmütterliches Dasein in der Biologie und waren erst im vergan-

genen halben Jahrhundert Gegenstand intensiver Untersuchungen. Was man dabei fand, lässt einem nicht selten die Haare zu Berge stehen, denn Parasiten beeinflussen sowohl das Aussehen (Morphologie) als auch die Physiologie und das Verhalten ihrer Zwischenwirte auf die aberwitzigste Weise, um diese dazu zu bringen, gefressen zu werden (45, 80), sodass der Parasit auf diese Art „huckepack“ in seinen Endwirt gelangt: Mit dem im Jahr 2008 entdeckten Fadenwurm *Myrmeconema neotropicum* befallene Ameisen (Zwischenwirt) verändern beispielsweise ihren Körper so, dass er aussieht wie eine Beere, sodass die Ameisen dann eher von den Vögeln (Endwirte dieser Parasiten) gefressen werden (► Abb. 4). Andere Parasiten (der Saugwurm *Dicrocoelium dendriticum*, auch bekannt unter der Bezeichnung „der kleine Leberegel“) bewirken, dass Ameisen auf Gräsern nach oben krabbeln, damit sie eher von Schafen (Endwirte dieser Parasiten) gefressen werden.

Ein zweites Beispiel: Schlammschnecken (*Batillaria cumingi*) leben an Ufern sowohl über als auch unter dem Wasser, wo sie sich von frischen und faulenden Pflanzen ernähren. Sind sie mit Saugwürmern (*Cercaria batillariae*) infiziert, so tauchen sie länger ab und erhöhen damit die Wahrscheinlichkeit, von Fischen gefressen zu werden, die den Endwirt des Parasiten darstellen. Dies wiederum mindert die Konkurrenz unter allen Schlammschnecken

um Nahrung, da die nicht infizierten Schnecken über Wasser mehr Nahrung finden. Interessanterweise kann man hier jedoch nicht mehr von intraspezifischer Konkurrenz (zwischen infizierten und nicht-infizierten Schlammschnecken) sprechen, weil die infizierten Tiere unfruchtbar sind und nichts weiter produzieren als Saugwürmer. Es sind sozusagen Saugwürmer in Schneckengestalt, die mit den nicht infizierten Schnecken konkurrieren (d. h. es handelt sich in Wahrheit um Konkurrenz zwischen Arten, 45).

Zurück zu Toxoplasmen. Sie können im Prinzip alle Tiere infizieren, vermehren sich jedoch nur in Katzen. Schon lange ist bekannt, dass sie das Verhalten von infizierten Nagern – Mäusen und Ratten – dahingehend beeinflussen, dass diese ihre Angst vor ihren natürlichen Feinden – den Katzen (Hauskatzen und größere Raubkatzen) – verlieren. „In einigen Fällen dreht sich ihre angeborene Abneigung sogar in eine unkluge Zuneigung. Die Selektivität dieser Verhaltensänderung legt nahe, dass dieser häufig vorkommende Parasit unmerklich das Gehirn seines Zwischenwirts verändert, um die Wahrscheinlichkeit, dass dieser gefressen wird, zu verändern, ohne dass sich dessen übriges Verhalten oder dessen Gesundheit im Allgemeinen irgendwie ändern würde“, beschreiben britische Tierärzte das Verhalten von toxoplasmeninfizierten Nagern treffend (12, S. 1591; Übersetzung durch den Autor, MS). Inwieweit das Vorhandensein dieses Verhaltens mit dem Vorliegen einer chronischen ZNS-Infektion bzw. deren Schwere einhergeht, ist umstritten (40, 92).

Die Beeinflussung des Verhaltens des Zwischenwirts durch einen Parasiten wird auch als Manipulationssyndrom bezeichnet.

Die Beeinflussung des Verhaltens des Zwischenwirts durch einen Parasiten wird auch als Manipulationssyndrom bezeichnet, das spezifischere Phänomen der Änderung einer Angst oder Abneigung in ein Annäherungsverhalten wird in der Literatur in Anspielung an den gleichnamigen Film als *fatal attraction* bezeichnet (12, 87). Wie kann so etwas funktionieren?

² Auch tierexperimentell sind diese Effekte nachgewiesen. In einer Studie (10), in der jeweils 20 weibliche Mäuse mit nicht infizierten oder toxoplasmoseinfizierten männlichen Tieren zur Paarung gebracht wurden, kam es zu 17 trächtigen Weibchen nach Paarung mit nicht infizierten Männchen und nur zu vier trächtigen Weibchen nach Paarung mit infizierten Männchen ($p = 0,0001$).

Zunächst erwies sich die Änderung der olfaktorischen Präferenzen von Zwischenwirten wie der Ratte als robuster Befund, der von Stressforschern um den bekannten Robert Sapolsky mit einem möglicherweise bevorzugten Befall des Mandelkerns erklärt wurde (81). Allerdings zeigten schon die in der Publikation berichteten Kontrollexperimente, dass Ängste in anderen klassischen Angst-Paradigmen (z. B. konditionierte Angst) nicht beeinträchtigt waren, ein allgemein „angstlösender“ Effekt der Toxoplasmen als Ursache mithin nicht in Frage kam. Auch ein normales Abschneiden der infizierten Tiere in einem Test zur räumlichen Orientierung (Morris water maze) machte weiterhin deutlich, dass das Verhalten nicht auf unspezifische zentralnervöse Minderfunktion zurückzuführen war. Eine Studie aus dem Jahr 2011 zur Verteilung der Toxoplasmosezysten im Gehirn der Maus konnte eine besondere Prädilektion im Mandelkern allerdings nicht bestätigen (13).

Eine noch jüngere Studie an Ratten (21) zeigte dagegen eine epigenetische Veränderung im Bereich des Mandelkerns dahingehend, dass eine Toxoplasmozeinfektion zu einer verringerten Methylierung des Arginin-Vasopressin-Promotorgens und damit zu einer vermehrten Expression des Peptidhormons Vasopressin führt. Dies wiederum verursacht eine vermehrte Aktivierung vasopressinerner Neuronen beim Riechen von Katzenurin, mit der Folge einer verminderten Angstreaktion. Beeindruckend ist die Tatsache, dass sich die normale Angstreaktion bei infizierten Tieren durch systemische Hypermethylierung wiederherstellen lässt, und durch Hypomethylierung im Bereich der Amygdala wieder verschwindet. Insgesamt spricht damit einiges für die Beteiligung des Mandelkerns und des Peptidhormons Vasopressin an der „proximalen Ursache“ (wie man biologische Mechanismen evolutionärer Prozesse gerne nennt) des Manipulationsyndroms.

Ein zweiter möglicher Mechanismus für das Manipulationssyndrom einschließlich der fatal attraction läuft über das Dopaminsystem. Zunächst einmal passt diese Vermutung zu den Jahrzehnte alten epidemiologischen Befunden zu einem Zusammenhang (d. h. überzufällig häufigen ge-

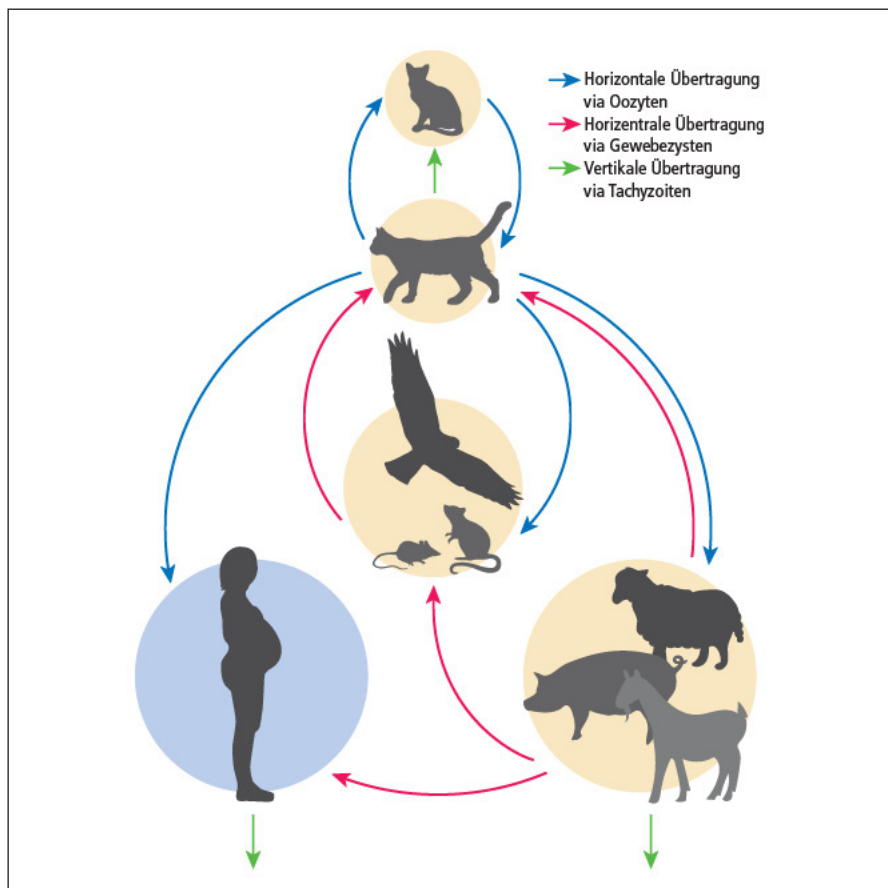


Abb. 3 Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii* (gezeichnet nach 79). Katzen (d. h. Arten der Familie der Felidae) sind die einzigen nachgewiesenen Endwirte, in deren Darm durch sexuelle Fortpflanzung der Toxoplasmen Eier (Oozysten) entstehen, die fäkal ausgeschieden werden. Ein Gramm Katzenkot enthält bis zu eine Million solcher Eier, ein Gramm kontaminierter Boden bis zu 100 000 Eier, die über ein Jahr hinweg infektiös bleiben können. Mitte der 1960er-Jahre wurde erstmals nachgewiesen, dass deren Aufnahme durch Mäuse und Menschen zu einer Infektion führt. Werden diese Eier von Katzen oral aufgenommen, erfolgt eine erneute sexuelle Reproduktion des Organismus. Erfolgt die Aufnahme durch andere Warmblüter (z. B. Nager, Vögel, Schweine, Hunde, Ziegen, Schafe, Kühe, einschließlich Menschen), so entwickeln sich in diesen Zwischenwirten (in vielen verschiedenen Geweben) Tachyzoiten (auch Endozysten genannt) durch rasche asexuelle Vermehrung (*tachy*: griechisch „schnell“). Aus diesen Tachyzoiten entstehen dann vor allem in Muskel- und Gehirnzellen (Neuronen und Astrocyten) intrazelluläre zystische Strukturen, in denen sich Bradyzoiten (auch Cystozysten genannt) langsam entwickeln (*brady*: griechisch „langsam“). Diese bestehen entweder lebenslang oder gehen gelegentlich zugrunde, wobei sie erneut Tachyzoiten produzieren, die wiederum erneut intrazelluläre zystische Strukturen bilden. Wird der Zwischenwirt, also z. B. die Maus oder der Vogel, von einer Katze gefressen, entwickeln sich aus den mit Muskel- bzw. Gehirngewebe aufgenommenen intrazellulären Zysten sofort durch weitere asexuelle Vermehrung weitere Zellen, die schließlich Ei- und Samenzellen produzieren, wodurch es in den Zellen des Darmepithels der Katze erneut zur Bildung von Eiern kommt. Die *horizontale Übertragung* erfolgt vom Wirt zu einem anderen Wirt der gleichen Generation, die *vertikale Übertragung* hingegen erfolgt von einem Wirt zu seinen Nachkommen.

meinsamen Auftreten) von Toxoplasmozeinfektion und Schizophrenie. Erst die Entdeckung eines Toxoplasmaenzym, das als Tyrosinhydroxylase fungieren und damit bei Säugern den für die Synthese von Dopamin limitierenden Schritt (die Umsetzung von L-Tyrosin in L-3,4-Dihydrox-

phenylalanin) kontrollieren kann, brachte diesen Mechanismus wieder ins Scheinwerferlicht der biologischen Grundlagenforschung (30). Wird im Gehirn vermehrt Dopamin bereitgestellt, kommt es zu vermehrtem Erleben von Salienz und damit zu Psychose, so die jetzt sehr einfache Er-

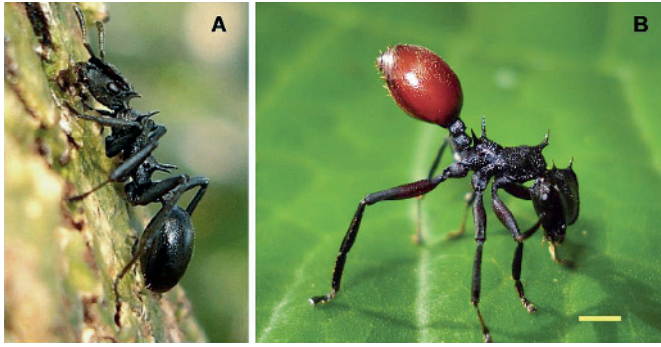


Abb. 4 Beispiel für die Parasiten-Manipulationshypothese: Der Nematode (Fadenwurm) *Myrmecomonema neotropicum* lebt in Mittel- und Südamerika und parasitiert in Ameisen der Gattung *Cephalotes* (A: nicht infiziert, B: infiziert; scale bar: 2 mm; aus 89). Er manipuliert die Ameisen durch Einfluss auf Erscheinungsbild (intensive Rotfärbung des Hinterleibs) und Verhalten (die Ameisen laufen nicht mehr flink herum, sondern verhalten sich ruhig, präsentieren ihren hoch gereckten Hinterleib und werden so eher von Vögeln gefressen; 65).

klärung. Dies passt zu dem zwei Jahre später erhobenen Befund, dass dopaminerge Neuronen, die in vitro durch Toxoplasmen infiziert worden waren, mehr Dopamin freisetzen (67) und würde zudem sparsam erklären, warum Dopaminantagonisten das gesteigerte Neugierverhalten bei toxoplasmaeinfizierten Ratten blockieren können (71).

Einschränkend ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings zu sagen, dass die Hypothese einer toxoplasmeninduzierten dopaminergen Hyperaktivität von einer zweiten Arbeitsgruppe nicht repliziert werden konnte (84) und daher zur Zeit heftig umstritten ist (52, 85). Zudem zeigte eine genauere in-vitro-Studie an dopaminergen toxoplasmeninfizierten Neuronen vom Herbst 2015 kaum erhöhte zytosolische Konzentrationen von freigesetztem Dopamin sowie eine unbeeinträchtigte Aufnahme von Dopamin in die Vesikel („cellular DA packaging appeared unchanged“; 50, S. 50). Vermehrt fand sich das Dopamin hingegen in den Zysten, was einen Effekt von Dopamin z. B. immer dann, wenn diese sich auflösen, um neue Zysten zu bilden, durchaus erlauben würde. Beim Menschen zeigte sich ferner keine Auswirkung einer Toxoplasmaeinfektion in einer Studie zum ökonomischen Risikoverhalten bei insgesamt 79 Frauen (davon 53 Toxoplasmaeinfiziert). Da „risk-taking“ zu den dopaminerg vermittelten psychologischen Funktionen gehört, hätte man dies erwarten können (44). Andererseits würde ein dopaminvermittelter Wirkungsmechanismus

erklären, warum statistisch im Gehirn verteilte Zysten zu spezifischen Dopaminwirkungen führen könnte (das in den Zysten überall gebildete Dopamin wird nur in dopaminergen Neuronen weitergegeben; 53). Zugleich spricht auch der Befund, dass von mehr als 1000 untersuchten (ganz allgemein regulatorisch wirkenden) MicroRNAs nur eine – MicroRNA-132 – bei Neuroepitheliumzellen, die mit allen drei unterschiedlichen Typen von Toxoplasmen (I, II und III) infiziert worden waren, auf das Zwei- bis Dreifache erhöht war (88). Die Tatsache, dass diese MicroRNA vor allem auf die dopaminerge Signaltransduktion wirkt, legt dessen Beteiligung am Manipulationssyndrom dann doch nahe.

Ein dritter Wirkungsmechanismus lässt sich daraus ableiten, dass neben dem Gehirn auch die Hoden ein immunologisch privilegiertes (d. h. teilweise immunologisch isoliertes) Gewebe darstellen. Daher finden sich die intrazellulären Zysten auch im Hoden, Nebenhoden und im Ejakulat. In den Leydigischen Zellen des Hodens verursachen sie eine vermehrte Synthese von Testosteron, von dem bekannt ist, dass es erstens angstreduzierend wirkt und zweitens über die Synthese von Pheromonen die Männchen für paarungsbereite Weibchen attraktiver macht. Tatsächlich weisen toxoplasmaeinfizierte Ratten höhere Testosteronkonzentrationen auf (22, 23). Dies führt zu einem Wirkungsmechanismus, der den üblichen Zusammenhang von Parasitenbefall und sexueller Selektion ausnutzt und auf den Kopf stellt.

Erinnern wir uns (72): Nach gängiger Lehrmeinung treiben Parasiten die Evolution ihrer Wirte dadurch an, dass die Wirte die Integrität und Güte ihres Immunsystems signalisieren, um dadurch paarungsbereite Weibchen auf ihre Vorteile aufmerksam zu machen. Die zugrunde liegende Theorie der sexuellen Selektion wurde von keinem anderen als Charles Darwin entwickelt, um Naturphänomene zu erklären (z. B. knallrote männliche Käfer auf grünen Blättern, nutzlose riesige Hirschgeweihe und Pfauenschwänze), welche die Fitness eines Organismus vermindern und daher durch die Evolutionstheorie allein (d. h. durch „Survival of the fittest“) nicht erklärt werden können. Um die Fitness eines Männchens erkennen zu können, benötigt das Weibchen Fitnessindikatoren, und diese sind zu diesem Zweck um so besser geeignet, je sinnloser sie sind. Am Beispiel des männlichen Pfauen bedeutet dies: Nur wer über besonders ausgeprägte Körperkraft, scharfe Sinne und gute Immunabwehr verfügt, kann sich die bunte Federpracht überhaupt leisten. Sofern es also Variationen in der Fitness der Männchen in einem dieser Bereiche gibt, ist es für Pfauenweibchen sinnvoll, sich das Männchen mit der größten Federpracht zur Reproduktion auszusuchen. Pfauenmännchen mit großem buntem Rad und Pfauenweibchen mit einem Geschmack für großes buntes Räderförmiges werden daher langfristig fittere – und damit mehr – Nachkommen produzieren. Damit das Ganze klappt, braucht es Variation in der Fitness.

Die Parasiten sorgen für jede Menge Varianz in der Fitness der Männchen.

Und hier kommen Parasiten ins Spiel, mit denen sich eine Art letztlich immer in einem dynamischen Gleichgewicht befindet: Sind die Parasiten zu tödlich, sterben sie mit dem Wirt, sind sie zu „zahn“, werden sie von dessen Immunsystem abgewehrt. Mutationen bei Parasiten und deren Wirten führen somit zwangsläufig dazu, dass das System so eingepegelt ist, dass mal die Parasiten und mal die Wirte die Oberhand haben, oder anders ausgedrückt: die Parasiten sorgen für jede Menge Varianz in der Fitness der Männchen.

Aus genau diesem Grund bevorzugen Weibchen beispielsweise in der Regel größere Männchen (im Vergleich zu kleineren), weil die Körpergröße ein Anzeichen von Gesundheit ist. Das Sexualhormon Testosteron, das die Vermännlichung eines Organismus zur Folge hat, führt daher nicht zuletzt auch zu vermehrtem Körperwachstum. Indem Toxoplasmen eine vermehrte Synthese von Testosteron beim männlichen Säugetier bewirken, nutzen damit einen Mechanismus aus, der eigentlich der Abwehr von Parasiten dient: Sie produzieren einen besonders männlichen Phänotyp, der bei den Weibchen besonders beliebt ist und daher mit höherer Wahrscheinlichkeit Nachkommen erzeugt. Tatsächlich paaren sich weibliche Ratten vergleichsweise eher lieber mit toxoplasmaeinfizierten männlichen Ratten (20), obgleich weibliche Tiere verschiedenster Arten im Normalfall parasiteninfizierte Männchen meiden.³ Paaren sie sich mit toxoplasmaeinfizierten Männchen, so erhalten sie die Parasiten mit der Samenflüssigkeit gleich mit, was den Reproduktionserfolg für Männchen und Weibchen vermindert.

Auch beim Menschen wurde an männlichen Studenten nachgewiesen, dass toxoplasmaeinfizierte Studenten höhere Testosteronkonzentrationen aufwiesen als ihre nicht infizierten Kommilitonen. Nicht nur das: Sie sind im Mittel auch 3 cm größer und ihre Gesichter werden von Frauen als maskuliner und dominanter eingeschätzt (23, 25).

... dass Toxoplasmen bei manchen Tieren, die als Zwischenwirt fungieren, beeinflussen können, was ein Organismus gern riechen mag und was nicht.

Wie auch immer es funktioniert, fest steht, dass Toxoplasmen bei manchen Tieren, die als Zwischenwirt fungieren, beeinflussen

können, was ein Organismus gern riechen mag und was nicht (Manipulationshypothese).

Ein Team kanadischer, US-amerikanischer und chinesischer Wissenschaftler mit französischer und deutscher Förderung machte sich nun auf, um die Frage zu untersuchen, ob dies auch für Schimpansen zutrifft. Denn diese haben Leoparden – eine Katzenart – zum natürlichen Feind. Das Ausmaß und die Bedeutung dieser Tatsache blieb lange Zeit im Verborgenen, weil die bekannten Langzeitbeobachtungsstudien an in der Savanne lebenden Schimpansen durchgeführt worden waren, wo es kaum Leoparden gibt. Die Savanne ist jedoch nicht der natürliche Lebensraum von Schimpansen. Christophe Boesch (14) hingegen beobachtete Schimpansen in deren natürlichem Lebensraum, dem tropischen Regenwald, und konnte insgesamt 29 Begegnungen mit Leoparden beobachten: In 9 Fällen verjagten Gruppen von Schimpansen einen Leopard und in 11 Fällen retteten solche Gruppen einen einzelnen Schimpansen, der um Hilfe schrie. In 9 Fällen hingegen griff ein Leopard Schimpansen an, was zu 6 Verletzten und 4 getöteten Schimpansen führte. „Während der Beobachtungsperiode hatte ein einzelner Schimpanse ein Risiko von 30% pro Jahr, von einem Leoparden angegriffen zu werden, und das Mortalitätsrisiko [durch solche Angriffe] pro Individuum betrug 5,5% pro Jahr“, fasste Boesch (14, S. 229) seine Daten zusammen und fährt fort: „Mit anderen Worten, im Durchschnitt wird ein Schimpanse alle drei Jahre und vier Monate von einem Leoparden angefallen und kommt innerhalb von 18 Jahren dadurch zu Tode“ (S. 230). Da Schimpansen eine Lebenserwartung im Freiland von 30 bis 40 Jahren haben (in Obhut 50 Jahre und mehr), ist das von Leoparden ausgehende Risiko damit groß.

Nun sind Schimpansen auch Zwischenwirte für Toxoplasmen, und wenn sie nun (ähnlich wie Mäuse und Ratten) auch von Katzen gefressen werden, dann stellt sich zwangsläufig die erwähnte Frage, ob auch ihr Geruchssinn durch den Parasit verändert wird. Das erwähnte internationale Wissenschaftlerteam untersuchte daher bei 33 Schimpansen (*Pan troglodytes troglodytes*) deren Geruchspräferenzen. Als Kon-

trolle diente der Urin von Löwen (leben nicht in Regenwäldern), Tigern (leben nicht in Afrika) sowie der Urin von Menschen, die allesamt nicht zu den natürlichen Feinden der Schimpansen gehören. Die in fünf Gruppen lebenden Tiere hatten während dreier 20-minütiger Perioden Gelegenheit, an entsprechenden Urinproben zu schnüffeln und zu lecken. Hierbei zeigte sich, dass die 9 mit Toxoplasmose infizierten Tiere ihre natürliche Abneigung gegenüber dem Urin von Leoparden verloren hatten, die 24 Toxoplasmose-negative Tiere hingegen nicht. Beim Urin von Tigern, Löwen und Menschen hingegen zeigten sich keine Änderung der olfaktorischen Präferenzen durch Toxoplasmose (66). Im Einzelnen wurde gefunden:

- Nicht toxoplasmaeinfizierte Schimpansen schnüffelten am Urin von Menschen häufiger als am Urin von Leoparden.
- Toxoplasmaeinfizierte Schimpansen schnüffelten am Urin von Leoparden häufiger als nicht toxoplasmaeinfizierte Schimpansen.

Was sagt uns das? Zunächst einmal könnte man meinen, es handle sich hier um eine weitere evolutionsbiologische Kuriosität neben den vielen anderen, die wir schon kennen und sicherlich noch kennenlernen werden. Wenn jedoch der gemeinsame Vorfahre von Schimpanse und Mensch auch von Toxoplasmen befallen sein konnte (was sehr wahrscheinlich ist) und wenn es weitere Hinweise dafür gibt, dass auch Menschen, die mit Toxoplasmen infiziert sind, veränderte Geruchspräferenzen aufweisen, dann liegt der Gedanke nahe, dass die Auswirkungen von Toxoplasmen beim Menschen nicht einfach nur unspezifische Nebenwirkungen von entzündlichen Begleiterscheinungen einer Toxoplasmeninfektion sind, sondern spezifische parasitär verursachte Verhaltensänderungen (im Sinne des beschriebenen Verhaltens der Ameisen). Solche Hinweise gibt es: Auch toxoplasmaeinfizierte Männer mögen den Urin von Katzen lieber riechen als nicht infizierte Männer (27).

Damit wird immer unwahrscheinlicher, dass Toxoplasmen lediglich unspezifische Symptome einer leicht verlaufenden Enzephalitis (wenn überhaupt) hervorrufen und

³ „Such female aversion is detrimental for parasites, particularly if they are transmitted by sexual intercourse. We posit that in this situation, parasites have an evolutionary pressure to manipulate host males in a way that overcomes the traditional female aversion“ beschreiben Dass et al. (20, S. 1) diesen Gedanken.

sonst nichts. Sie tun das zwar auch, und es lassen sich bei manchen Infizierten eine Verlangsamung der Reaktionszeiten (68), eine Verminderung von Reflexen und leicht verminderte Leistungen in manchen neuropsychologischen Tests nachweisen. Der Komplexität des bislang diskutierten Einflusses von Toxoplasmen auf das menschliche Verhalten wird diese Sicht der Dinge jedoch ganz offensichtlich nicht gerecht.

Betrachten wir also im Lichte der dargestellten neuen Erkenntnisse der letzten Jahre die schon lange in der Psychiatrie diskutierten Zusammenhänge zwischen Toxoplasmose und Psychopathologie. Ein statistischer (epidemiologischer) Zusammenhang von Toxoplasmoseinfektion und psychiatrischen Erkrankungen ist seit Jahrzehnten bekannt. Bereits abgelaufene Infektionen lassen sich anhand von Antikörpern (IgG-Immunglobulinen) gegen *Toxoplasma gondii* im Blut nachweisen, wohingegen IgM-Antikörper einen Marker für akute oder kürzlich abgelaufene oder wieder aufgeflamte Infektionen darstellen. Bei Patienten mit Schizophrenie wurden sowohl erhöhte Werte für IgG- (58, 93) als auch IgM-Antikörper gefunden (54). Ein Zusammenhang zwischen idiopathischem Morbus Parkinson – wie die Schizophrenie eine Erkrankung mit Beteiligung des Dopaminsystems – und Toxoplasmose konnte nicht gefunden werden (16; wenn überhaupt, dann wäre ein protektiver Effekt einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* festzustellen).

Erhöhte Werte für Toxoplasmoseantikörper (meist IgG) fanden sich auch bei Patienten mit bipolaren Störungen (94, 95), Persönlichkeitsstörungen (34) und vor allem bei Patienten mit Suizidalität. Dieser Zusammenhang wurde erstmals von Arling und Mitarbeitern im Jahr 2009 bei Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen (99 mit und 119 ohne abgelaufene Toxoplasmoseinfektion) sowie 39 gesunden Kontrollpersonen gefunden. Das relative Risiko eines Suizidversuchs betrug bei positivem Antikörper-Titer 1,55 (95% CI: 1,14–2,12; $p = 0,006$), d. h. lag etwa um 55% höher als bei Nichtinfizierten (9).

Die mit Abstand größte und aussagekräftigste Studie zum Zusammenhang einer Toxoplasmoseinfektion und Suizidalität



Abb. 5 Cover des berühmt- (und ungerechtfertigterweise) berüchtigten Buchs von Knigge, das auch heute noch sehr lesenswert ist, enthält es doch sehr viele genaue Beobachtungen zum menschlichen Erleben und Verhalten (deutsches Textarchiv).

stammt aus Dänemark. Bei insgesamt 45786 schwangeren Frauen wurden toxoplasmosespezifische IgG-Antikörper bestimmt. Anschließend wurde prospektiv ab dem Zeitpunkt der Geburt (in den Jahren 1992 bis 1996) bis ins Jahr 2006 ein Follow-up im Hinblick auf Suizide, Suizidversuche und autoaggressive Akte (self-directed violence) durchgeführt. Verglichen mit nicht infizierten Müttern wiesen *Toxoplasma gondii*-infizierte Mütter ein relatives Risiko von 2,05 (95% CI: 0,78–5,20) für Suizid, ein relatives Risiko von 1,81 (95% CI: 1,13–2,84) für gewaltsame Suizidversuche und ein relatives Risiko von 1,53 (95% CI: 1,27–1,85) für selbstverletzendes Verhalten bzw. von 1,54 (95% CI: 0,98–2,39) für wiederholtes selbstverletzendes Verhalten auf (63).

Man kann den Spieß auch umdrehen und (nicht bei Toxoplasmoseinfizierten die Suizidalität, sondern) bei Patienten nach Suizidversuch die toxoplasmosespezifische IgG-Antikörper bestimmen. Dies taten schwedische Wissenschaftler bei 54 Erwachsenen nach Suizidversuch und verglichen ihren Infektionsstatus mit dem von 30 Kontrollpersonen (90). Auch hier zeigte

sich bei Infizierten ein erhöhtes relatives Risiko für Suizidversuche von 7,12 (95% CI 1,66–30,6; $p = 0,008$). Infektionen mit Cytomegalie (CMV) und Herpes-simplex-Virus-Typ-1 (HSV-1) hatten keinen entsprechenden Effekt.

Bereits 2011 hatte eine deutsche Studie aus München an 950 Schizophrenen ein erhöhtes relatives Risiko für Suizidversuche bei den jüngeren Patienten (Alter unter 38 Jahren) von 1,59 (95% CI: 1,06–2,40; $p = 0,03$) ergeben. Bei den älteren Patienten war der numerische Effekt nicht signifikant ($p = 0,21$). Auch hier gab es keinen Effekt für CMV und HSV-1 (57). Einen umgekehrten Effekt des Alters fand eine im gleichen Jahr publizierte Studie zur Rate der Seropositivität für Toxoplasmenantikörper und Suizidalität für Frauen in 20 europäischen Ländern ($p < 0,05$ bei den über 45-Jährigen und $p = 0,007$ bei den 60- bis 74-Jährigen) (47).

Auch im Rahmen der neuseeländischen Langzeitstudie zum Lebensweg von mehr als 1000 Neugeborenen aus den Jahren 1972 und 1973 wurde ein Hinweis auf den Zusammenhang von Toxoplasmoseinfektion und Suizidalität gefunden (75). Diese Daten lassen aufhorchen: Eine genetische Variante des menschlichen Genoms, die einen Suizid(-Versuch) mit einer um 50% bis auf 700% erhöhten Wahrscheinlichkeit voraussagt, wäre wahrscheinlich Anlass, die entsprechende Untersuchung als Marker in die psychiatrische Routine bei allen Patienten, bei denen Suizidalität eine Rolle spielen könnte (und das sind sehr viele) zu rechtfertigen.

Aggressivität und Impulsivität gehören auch bei gesunden Menschen zur normalen Variationsbreite des Verhaltens: Die Leute neigen bekanntermaßen mehr oder weniger zu Jähzorn oder Wutausbrüchen. Bereits 1788 beschrieb Adolf Freiherr von Knigge diese Charaktervariante in seinem bekannten und vor allem verkannten Buch *Über den Umgang mit Menschen* (► Abb. 5) (42), das keine Benimm-Fibel war oder gar sein wollte, sondern eine Schrift der Aufklärung über die – wie wir heute sagen würden – menschliche Psychologie, mit Betonung auf Sozial- und klinischer Psychologie (die übrigens im gleichen Jahr wie die *Kritik der reinen Vernunft* von Immanuel Kant publiziert wur-

de, eine der bedeutendsten Schriften der Aufklärung). „Jähzornige Leute beleidigen nicht mit Vorsatz. Sie sind aber nicht Meister über die Heftigkeit ihres Temperaments; und so vergessen sie sich, in solchen stürmischen Augenblicken, selbst gegen ihre geliebtesten Freunde, und bereuen nachher zu spät ihre Übereilung“ (44, S. 216).

Nach neueren Befunden ist nicht auszuschließen, dass Herr Knigge hier auch Persönlichkeitsveränderungen verursacht durch Toxoplasmeninfektion beschrieben hat. In drei der üblichen Standardverfahren zur Persönlichkeitsdiagnostik – Cattells 16PF, Cloningers TCI und dem NEO-PI-R („Big Five“)⁴ wurde nachgewiesen, dass infizierte gesunde Probanden geringere Werte beim Neugierverhalten und bei Gewissenhaftigkeit sowie höhere Werte bei Extraversion aufweisen (22, 23). Ein Zusammenhang zwischen Neugierverhalten und dopaminerger wird schon länger diskutiert. Die geringere Gewissenhaftigkeit ist gleichbedeutend mit höherer Impulsivität und die Extraversion ließe sich mit einer verminderten Angst (vor Raubtieren) in Verbindung bringen. Es geht hier also nicht um unspezifische Nebenwirkungen einer latenten leichtgradigen chronischen Infektion durch einen „Haushaltparasiten“ (wie *Toxoplasma gondii* auch zuweilen genannt wurde, weil er schlicht überall vorkommt), sondern um ganz bestimmte Persönlich-

keitsveränderungen, die dazu führen dass der Zwischenwirt eher Opfer eines Raubtiers wird, wie man nach den dargestellten Ausführungen vermuten kann.

Eine Studie an 1000 gesunden Einwohnern (davon 949 auswertbar) der Stadt München im mittleren Alter von knapp 54 Jahren ergab einen Zusammenhang zwischen einer latenten Toxoplasmoseinfektion (vorhanden bei der Hälfte der Teilnehmer) und den Persönlichkeitszügen Aggressivität und Impulsivität (18). Dies passt zu den diskutierten Zusammenhängen mit Suizidalität und den Persönlichkeitsfaktoren.⁵ Ebenfalls gemessen wurden die Titer für CMV und HSV-1, wobei sich keine Zusammenhänge wie für Toxoplasmose fanden. Auch dies spricht erneut gegen einen unspezifischen Effekt „leichtgradig chronisch-entzündlicher ZNS-Beteiligung“.

„Jähzornige Leute beleidigen nicht mit Vorsatz. Sie sind aber nicht Meister über die Heftigkeit ihres Temperaments ...“ (Knigge)

Die neueste Publikation zum Zusammenhang einer Toxoplasmeninfektion und Aggressivität wurde im März 2016 von Psychiatern und Psychologen vom Department für Psychiatrie und Klinische Neurowissenschaften der University of Chicago, Illinois, publiziert. In den Jahren 1998 bis 2008 wurden insgesamt 358 Erwachsene auf eine abgelaufene (latente) Infektion mit Toxoplasmen untersucht (ab einem Wert von > 12 IU IgG im ELISA). Davon waren 110 gesunde Kontrollen, 138 Personen mit einer DSM-5-Diagnose auf Achse I (psychische Störung) oder Achse II (Persönlichkeitsstörung) außer pathologischem Jähzorn (Intermittent Explosive Disorder, IED) sowie weitere 110 Patienten mit der DSM-5-Diagnose einer IED (F 63.8 gemäß

der Klassifikation nach ICD-10). Die Diagnosen wurden anhand ausführlicher strukturierter Interviews und Diskussion durch Experten gewonnen. Bei allen Personen wurden neben den kategorialen Diagnosen auch die dimensional psychopathologischen Variablen Wut (State-Trait Anger Expression Inventory), Aggressivität und Impulsivität sowie Angst und Depressivität mittels standardisierter Verfahren gemessen. Schließlich wurde noch das allgemeine psychische Funktionsniveau sowie der sozioökonomische Status erhoben. Sowohl bei einer kategorialen als auch bei einer dimensional Betrachtungsweise ergab sich ein Zusammenhang zwischen einer latenten Infektion mit Toxoplasmen und impulsiver Aggression, wobei sich der Zusammenhang für Aggressivität als deutlicher verglichen mit dem zur Impulsivität erwies.

Bereits vor mehr als 20 Jahren kommentierten tschechische Wissenschaftler ihre damals schon in die gleiche Richtung gehenden (aber kaum beachteten) Befunde wie folgt: „The apparent influence of *T. gondii* on the personality of human males was unexpected and pronounced. The nature of the shift in human personality following *Toxoplasma* infection can hardly be considered desirable. It might seem anecdotal that in a group of 29 *Toxoplasma* negative professors from our experimental set there are 10 present or past decision-makers (heads of department, vicedeans and deans) while among 14 *Toxoplasma* positive professors there is only a single head of department“ (24, S. 126).

Der erste der beiden Autoren hat sich selbst als toxoplasmosepositiver Wissenschaftler geoutet (51) und sein Leben seit mehr als zwei Jahrzehnten der Erforschung der Auswirkungen dieses Parasiten gewidmet. Er beschreibt dessen medizinische Bedeutung mit dramatischen Worten: „Malaria is considered to be the most important protozoan killer of man. However, when we take into account the hundreds of thousands of deaths that occur due to the increased probability of traffic accidents, working accidents, suicides, and possibly also other side effects of the infection, we are forced to admit that ‘asymptomatic’ latent toxoplasmosis could easily take malaria down from its throne. It is highly proba-

4 Der Persönlichkeitstest 16PF von Raymond Bernard Cattell (1905–1998) ist einer der ältesten (1940er-Jahre) und weltweit insgesamt am häufigsten verwendete Persönlichkeitsfragebogen, der 16 statistisch (mittels Faktorenanalyse) ermittelte Persönlichkeitsfaktoren misst. Das *Temperament und Charakter Inventar* (TCI) von Claude Robert Cloninger (*1944) stammt aus den 1980er- und 1990er-Jahren und wurde explizit mit Bezug zu biologischen (neurophysiologischen, pharmakologischen und sogar anatomischen) Studien entwickelt. Es misst die vier Faktoren Neugierverhalten (novelty seeking), Schadensvermeidung (harm avoidance), Belohnungsabhängigkeit (reward dependence) und Beharrungsvermögen (persistence). Das *NEO-Persönlichkeitsinventar* nach Paul Costa und Robert McCrae, Revidierte Fassung (NEO-PI-R) (ebenfalls aus den 1980er- und 1990er-Jahren) hat in der neueren Persönlichkeitsforschung den 16PF abgelöst und ist heute der am meisten verwendete Persönlichkeitstest. Er misst fünf Persönlichkeitsfaktoren – Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit – die auch als *Big Five* bezeichnet werden.

5 Es passt auch zu tierversperimentellen Befunden: In einer intertemporalen Wahlaufgabe zeigten toxoplasmoseinfizierte Ratten ein impulsiveres Verhalten, d. h. sie wählten eher die kleinere aber unmittelbare im Vergleich zur größeren aufgeschobenen Belohnung. Zudem wurde eine geringere Dopaminkonzentration sowie eine geringere Dichte dopaminerger Spines (dendritischer Dornen) im Core (aber nicht in der Shell) des Nucleus accumbens bei infizierten Tieren nachgewiesen, was zu einer erhöhten Impulsivität passen würde (77).

ble that the study of latent toxoplasmosis, a disease affecting about one third of the world population, still has its best years ahead“ (22, 23). Hoffen wir, dass es nicht ganz so schlimm kommt! Aus all diesen Gründen macht man sich mittlerweile jedoch Gedanken darüber, ob es nicht besser wäre, auch latente Toxoplasmeninfektionen zu behandeln, anstatt sie einfach zu „dulden“.

Man macht sich mittlerweile Gedanken darüber, ob es nicht besser wäre auch latente Toxoplasmeninfektionen zu behandeln, anstatt sie einfach zu „dulden“.

Zurück zum Anfang, der Geschichte der Menschheit. Seit den Zeiten Darwins machten sich Wissenschaftler Gedanken über die Geschichte des Menschen. Wo kommt er her? Wie hat er sich entwickelt? Was hat ihn geprägt? – Die von den Paläoanthropologen gegebenen Antworten auf diese Fragen waren dabei jeweils nicht nur von den (letztlich ja vollkommen zufälligen) Funden abhängig, sondern auch von deren Interpretation, die gar nicht anders kann als vor dem Hintergrund des jeweiligen Zeitgeistes zu erfolgen. So war der Mensch bei Darwin ganz selbstverständlich die Krone der Schöpfung. Das Leben bewältigte er über lange Zeit als Jäger und Sammler, und weil auch sehr große Tiere gejagt wurden, lebte der Mensch in Gruppen zunehmender Gruppengröße. Dies trieb die Evolution seines verglichen mit anderen Säugetierarten sehr großen Gehirns an (73).

In den vergangenen Jahrzehnten mehrten sich jedoch die Hinweise darauf, dass unsere Vorfahren nicht nur Jäger, sondern auch Gejagte waren (► Abb. 6). Nicht zuletzt aufgrund vielerlei Einsichten zur Begrenztheit und Unvollkommenheit des Menschen, einschließlich der gleichlautenden Einsicht von Paläoanthropologen, wie ein schönes Zitat des Harvard Professors und Kurators am dortigen *Peabody Museum of Archaeology and Ethnology* David Pilbeam zeigt: „Ich bin zu der Überzeugung gelangt, dass viele Aussagen, die wir über das Wie und Warum der Evolution des Menschen machen, genau so viel aussagen über uns als Paläoanthropologen

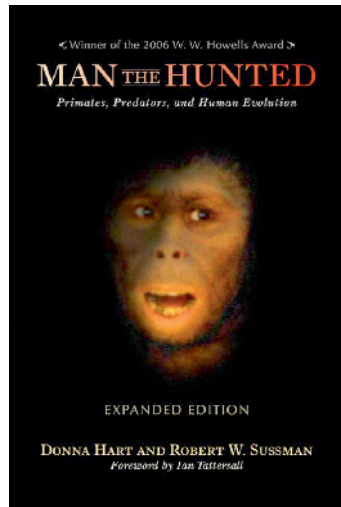


Abb. 6 Cover des sehr lesenswerten Buchs *Man the Hunted* der beiden Primatologen Donna Hart und Robert W. Sussman, das die Hypothese vom Menschen als Opfer von Raubtieren erstmals einem breiteren Publikum vorstellte.

und die Gesellschaft in der wir leben, wie über all das, was ‚wirklich‘ passiert ist“ (64, S. 220).

Zwar liegt es gerade bei Betrachtung des heutigen Lebens der „anderen“ Nachkommen der gemeinsamen Vorfahren von Mensch und Menschenaffen sehr nahe, dass auch unsere jüngeren Vorfahren vor allem Beute und eher weniger Jäger waren, die Einsicht empfinden viele Menschen – auch Zeitgenossen – jedoch bis heute als schwer verdaulich. Zu groß ist das Bedürfnis des Menschen nach Macht, Besonderheit, ja Einzigartigkeit. Wer mag schon den Gedanken, dass unsere Vorfahren ihr Dasein als ängstliche Gejagte fristeten?

Lange wurde der Mensch als Fehlwirt – so der Terminus *technicus* – für Toxoplasmen betrachtet, d. h. als ein Organismus, der den Parasiten zwar aufnimmt, aber für diesen eine reproduktionstechnische Sackgasse darstellt (weil Menschen nicht gefressen werden). Da sich nun jedoch herausgestellt hat, dass nicht nur Schimpansen von Leoparden gefressen werden und daher eindeutig einen Zwischenwirt für Toxoplasmen darstellen, sondern auch Menschen mit Toxoplasmose (Persönlichkeits-)Eigenschaften aufweisen (einschließlich des angenehmeren Empfindens des Geruchs von Katzenurin), muss man davon ausgehen,

dass Menschen über die meiste Zeit ihrer Existenz (d. h. längstenfalls bis vor wenigen Jahrtausenden) Opfer von Raubtieren (vor allem Raubkatzen) und damit Gejagte waren.

Ähnlich wie sich Schimpansen noch heute gegen Leoparden als Gruppe sehr erfolgreich zur Wehr setzen können, dürften unsere Vorfahren als Gruppe dies gekonnt haben. Und so waren es nicht Paläoanthropologen, sondern Primatenforscher, die das bis heute beste Buch zur Evolution des Menschen unter der Rahmenbedingung, dass er ein Gejagter war, geschrieben haben. Aus dieser Sicht erscheint er weniger als kämpferisch sich durchsetzender blutrünstiger aggressiver Jäger oder Krieger, sondern als durch und durch für sein Überleben auf andere Menschen angewiesenes soziales Wesen. Dies passt zu den vielen Befunden aus der sozialen Neurowissenschaft des letzten Jahrzehnts zu den neurobiologischen Grundlagen von Kooperation, Altruismus, Empathie und sogar Moralentwicklung. Unser Gehirn hat sich genau dafür entwickelt.

Die spezifischen Effekte von Toxoplasmen auf unser Verhalten müssen uns also in psychiatrischer Hinsicht nicht nur Anlass zur Sorge sein. Aus evolutionärer Sicht sind sie auch Zeuge dafür, dass Menschen besser sind als ihr Ruf.

Literatur

1. Ahmadpour E, Daryani A, Sharif M, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, Rahimi MT, Shokri A. Toxoplasmosis in immunocompromised patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8: 1503–1510.
2. Alvarado-Esquivel C, Campillo-Ruiz F, Liesenfeld O. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in migrant agricultural workers living in poverty in Durango, Mexico. *Parasit Vectors* 2013; 6: 113.
3. Alvarado-Esquivel C, Hernández-Tinoco J, Sánchez-Anguiano LF, Ramos-Nevárez A, Cerrillo-Soto SM, Sáenz-Soto L, Liesenfeld O. High seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in inmates: A case control study in Durango City, Mexico. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2014; 4: 76–82.
4. Alvarado-Esquivel C, Liesenfeld O, Márquez-Conde JA, Cisneros-Camacho A, Estrada-Martínez S, Martínez-García SA, González-Herrera A, García-Corral N. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in waste pickers and waste workers in Durango, Mexico. *Zoonoses Public Health* 2008; 55: 306–312.

5. Alvarado-Esquivel C, Pacheco-Vega SJ, Hernández-Tinoco J, Salcedo-Jáquez M, Sánchez-Anguiano LF, Berumen-Segovia LO, Rábago-Sánchez E, Liesenfeld O. Toxoplasma gondii infection in interstate truck drivers: a case-control seroprevalence study. *Parasit Vectors* 2015; 8: 77.
6. Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano LF, Hernández-Tinoco J, Arreola-Chávez E, López J, Salcido-Meraz KI, Estrada-Martínez S, Navarrete-Flores JA, Pérez-Álamos AR, Hernández-Ochoa M, Rábago-Sánchez E, Liesenfeld O. High seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in female sex Workers: A case-control study. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2015; 5: 285–292.
7. Alvarado-Esquivel C, Torres-Castorena A, Liesenfeld O, Estrada-Martínez S, Urbina-Álvarez JD. High seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in a subset of Mexican patients with work accidents and low socioeconomic status. *Parasit Vectors* 2012; 5: 13.
8. Arantes TP, Lopes WD, Ferreira RM, Pieroni JS, Pinto VM, Sakamoto CA, Costa AJ. Toxoplasma gondii: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Exp Parasitol* 2009; 123: 190–194.
9. Arling TA, Yolken RH, Lapidus M, Langenberg P, Dickerson FB, Zimmerman SA, Balis T, Cabassa JA, Scrandis DA, Tonelli LH, Postolache TT. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 905–908.
10. Asgari Q, Keshavarz Valian H, Rezaeian M, Shojae S, Mehrabani D. Toxoplasma gondii: sexual transmission in mice. *J Parasit Dis* 2015; 39: 253–257.
11. Asgari Q, Keshavarz Valian H, Rezaeian M, Shojae S, Mehrabani D. Toxoplasma gondii: sexual transmission in mice. *J Parasit Dis* 2013; 39: 253–257.
12. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii. *Proc Biol Sci* 2000; 267: 1591–1594.
13. Berenreiterová M, Flegr J, Kuběna AA, Němec P. The distribution of Toxoplasma gondii cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: Implications for the behavioral manipulation hypothesis. *PLoS One* 2011; 12: 1–12.
14. Boesch C. The effects of leopard predation on grouping patterns in forest chimpanzees. *Behaviour* 1991; 117: 220–241.
15. Burkinshaw J, Kirman BH, Sorsby A. Toxoplasmosis in relation to mental deficiency. *Br Med J* 1953; 1: 702–704.
16. Celik T, Kamisli O, Babur C, Cevik MO, Oztuna D, Altınayar S. Is there a relationship between Toxoplasma gondii infection and idiopathic Parkinson's disease? *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 604–608.
17. Coccaro EF, Lee R, Groer MW, Can A, Coussons-Read M, Postolache TT. Toxoplasma gondii infection: Relationship with aggression in psychiatric subjects. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 334–341.
18. Cook TB et al. "Latent" infection with Toxoplasma gondii: Association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 60: 87–94.
19. Daryani A, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, Ahmadpour E, Shokri A, Rahimi MT, Sharif M. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in the Iranian general population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2014; 137: 185–194.
20. Dass SAH, Vasudevan A, Dutta D, Soh LJT, Sapolsky RM et al. Protozoan parasite Toxoplasma gondii manipulates mate choice in rats by enhancing attractiveness of males. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27229.
21. Dass SAH, Vyas A. Toxoplasma gondii infection reduces predator aversion in rats through epigenetic modulation in the host medial amygdala. *Molec Ecol* 2014; 23: 6114–6122.
22. Flegr J. How and why Toxoplasma makes us crazy. *Trends Parasitol* 2013; 29: 156–163.
23. Flegr J. 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* 2013; 216: 127–133.
24. Flegr J, Hrd I. Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors. *Folia Parasitol* 1994; 41: 122–126.
25. Flegr J, Hrusková M, Hodný Z, Novotná M, Hanusová J. Body height, body mass index, waist-hip ratio, fluctuating asymmetry and second to fourth digit ratio in subjects with latent toxoplasmosis. *Parasitology* 2005; 130: 621–628.
26. Flegr J, Klose J, Novotná M, Berenreiterová M, Havlíček J. Increased incidence of traffic accidents in Toxoplasma-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 72.
27. Flegr J, Lenochová P, Hodný Z, M. Vondrová M. Fatal attraction phenomenon in humans: cat odour attractiveness increased for toxoplasma-infected men while decreased for infected women. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: 1–8.
28. Flegr J, Lenochová P, Hodný Z, Vondrová M. Fatal attraction phenomenon in humans: cat odour attractiveness increased for toxoplasma-infected men while decreased for infected women. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1389.
29. Flegr J, Lindovai J, Kodym P. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology* 2008; 135: 427–431.
30. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConnell GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii. *PLoS ONE* 2009; 4: e4801.
31. Hari Dass SA, Vyas A. Toxoplasma gondii infection reduces predator aversion in rats through epigenetic modulation in the host medial amygdala. *Mol Ecol* 2014; 23: 6114–6122.
32. Hart D, Sussman RW. *Man the Hunted: Primates, Predators, and Human Evolution*. Expanded Edition. Boulder, CO: Westview Press 2008.
33. Herrmann DC, Maksimov P, Hotop A, Groß U, Däubener W, Liesenfeld O, Pleyer U, Conrath FJ, Schares G. Genotyping of samples from German patients with ocular, cerebral and systemic toxoplasmosis reveals a predominance of Toxoplasma gondii type II. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 911–916.
34. Hinze-Selch D et al. The diagnosis of a personality disorder increases the likelihood for seropositivity to Toxoplasma gondii in psychiatric patients. *Folia Parasitol* 2010; 57: 129–135.
35. Holub D et al. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmo-
- sis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 227–238.
36. Horacek J et al. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 501–509.
37. House PK, Vyas A, Sapolsky RM. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of Toxoplasma gondii infected rats. *PLoS One* 2011; 6: e23277.
38. Hu K, Johnson J, Florens L, Fraunholz M, Suravajjala S, DiLullo C, Yates J, Roos DS, Murray JM. Cytoskeletal components of an invasion machine—The apical complex of Toxoplasma gondii. *PLoS Pathog* 2006; 2(2): e13.
39. Hunter P. What doesn't kill you makes you dumber. Strengthening the link between infectious disease, intelligence and personality. *EMBO Rep* 2012; 13: 193–196.
40. Ingram WM, Goodrich LM, Robey EA, Eisen MB. Mice Infected with low-virulence strains of toxoplasma gondii lose their innate aversion to cat urine, even after extensive parasite clearance. *PLoS ONE* 2013; 8: e75246.
41. Kessler RC, Coccaro EF, Fava M, Jaeger S, Jin R, Walters E. The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 669–678.
42. Knigge A von. *Ueber den Umgang mit Menschen*. Bde. 1/2. Hannover 1788.
43. Kodym P et al. Toxoplasma in the Czech Republic 1923–1999: first case to widespread outbreak. *Int J Parasitol* 2000; 30: 11–18.
44. Lanchava L, Carlson K, Šebánková B, Flegr J, Nave G. No evidence of association between toxoplasma gondii infection and financial risk taking in females. *PLoS One* 2015; 10: e0136716.
45. Lefèvre T, Lebarbenchon C, Gauthier-Clerc M, Missé D, Poulin R, Thomas F. The ecological significance of manipulative parasites. *Trends Ecol Evol* 2009; 24: 41–48.
46. Lim A, Kumar V, Hari Dass SA, Vyas A. Toxoplasma gondii infection enhances testicular steroidogenesis in rats. *Molecular ecology* 2013; 22: 102–110.
47. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. Toxoplasma gondii seropositivity and suicide rates in women. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199: 440–444.
48. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of Toxoplasma gondii. *Parasit Vectors* 2015; 8: 292.
49. Lopes WD, Rodriguez JD, Souza FA, dos Santos TR, dos Santos RS, Rosanese WM, Lopes WR, Sakamoto CA, da Costa AJ. Sexual transmission of Toxoplasma gondii in sheep. *Vet Parasitol* 2013; 195: 47–56.
50. Martin HL, Alsaady I, Howell G, Prandovszky E, Peers C, Robinson P, McConkey GA. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience* 2015; 306: 50–62.
51. McAuliffe K. How your cat is making you crazy. *The Atlantic März* 2012 www.theatlantic.com/magazine/archive/2012/03/how-your-cat-is-making-you-crazy/308873.
52. McConkey GA, Martin HL, Bristow GC, Webster JP. Toxoplasma gondii infection and behaviour –

- location, location, location? *J Exp Biol* 2013; 216: 113–119.
53. McConkey GA, Peers C, Prandovszky E. Reproducing increased dopamine with infection to evaluate the role of parasite-encoded tyrosine hydroxylase activity. *Infect Immun* 2015; 83: 3334–3335.
 54. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-analysis of anti-toxoplasma gondii IgM antibodies in acute psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 41: 989–998.
 55. Niebuhr DW et al. Risk of schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii* among U.S. military personnel. *Schizophr Bull* 2007; 33: 243–244.
 56. Nielsen BL, Rampin O, Meunier N, Bombail V. Behavioral responses to odors from other species: introducing a complementary model of allelochemicals involving vertebrates. *Front Neurosci* 2015; 9: 226.
 57. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, Vaswani D, Giegling I, Hartmann AM, Konte B, Friedl M, Groer MW, Yolken RH, Rujescu D, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 133: 150–155.
 58. Omar A, Bakar OC, Adam NF, Osman H, Osman A, Suleiman AH, Manaf MR, Selamat MI. Seropositivity and serointensity of *Toxoplasma gondii* antibodies and DNA among patients with schizophrenia. *Korean J Parasitol* 2015; 53: 29–34.
 59. Oz HS. Maternal and congenital toxoplasmosis, currently available and novel therapies in horizon. *Front Microbiol* 2014; 5: 385.
 60. Oz HS. Toxoplasmosis complications and novel therapeutic synergism combination of diclazuril plus atovaquone. *Front Microbiol* 2014; 5: 484.
 61. Oz HS. Toxoplasmosis, pancreatitis, obesity and drug discovery. *Pancreat Disord Ther* 2014; 4: pii: 138.
 62. Oz HS, Tobin T. Diclazuril protects against maternal gastrointestinal syndrome and congenital toxoplasmosis. *Int J Clin Med* 2013; 5: 93–101.
 63. Pedersen MG, Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* infection and self-directed violence in mothers. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1123–1130.
 64. Pilbeam D. Rethinking human origins. In: Ciochon RL, Fleagle JG (eds.) *Primate Evolution and Human Origins*. New York: Aldine de Gruyter 1987.
 65. Poinar G, Yanoviak SP. *Myrmeconema neotropicum* n. g., n. sp., a new tetradonematid nematode parasitising South American populations of *Cephalotes atratus* (Hymenoptera: Formicidae), with the discovery of an apparent parasite-induced host morph. *Systematic Parasitology* 2008; 69: 145–153.
 66. Poirotte C, Kappeler PM, Ngoubangoye B, Bourgeois M, Moussodji M, Charpentier MJE. Morbid attraction to leopard urine in *Toxoplasma*-infected chimpanzees. *Current Biology* 2016; 26: R98–R99.
 67. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma Gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS ONE* 2011; 6: e23866.
 68. Priplatova L, Sebankova B, Flegl J. Contrasting effect of prepulse signals on performance of toxoplasma-infected and toxoplasma-free subjects in an acoustic reaction times test. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e112771.
 69. Reeves GM et al. A positive association between *T. gondii* seropositivity and obesity. *Front Public Health* 2014; 1:73.
 70. Shirbazou S, Delpisheh A, Mokhtari R, Tavakoli G. Serologic detection of anti *Toxoplasma gondii* infection in diabetic patients. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: 701–703.
 71. Skallova A, Kodym P, Frynta D, Flegl J. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology* 2006; 133: 525–535.
 72. Spitzer M. Verlobungsringe, Parasiten und Gehirn. *Nervenheilkunde* 2000; 19: 415–417.
 73. Spitzer M. Die Dunbar-Zahl. *Nervenheilkunde* 2011; 30: 713–717.
 74. Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development? *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 147.
 75. Sugden K, Moffitt TE, Pinto L, Poulton R, Williams BS, Caspi A. Is oxoplasma gondii infection related to brain and behavior impairments in humans? Evidence from a population-representative birth cohort. *PLoS ONE* 2016; 11(2): e0148435.
 76. Tan D, Soh LJ, Lim LW, Daniel TC, Zhang X, Vyas A. Infection of male rats with *Toxoplasma gondii* results in enhanced delay aversion and neural changes in the nucleus accumbens core. *Proc Biol Sci* 2015; 7: 282(1808):20150042.
 77. Tan D, Soh LJ, Lim LW, Daniel TC, Zhang X, Vyas A. Infection of male rats with *Toxoplasma gondii* results in enhanced delay aversion and neural changes in the nucleus accumbens core. *Proc Biol Sci* 2015; 282: 20150042.
 78. Tanaka S, Nishimura M, Ihara F, Yamagishi J, Suzuki Y, Nishikawa Y. Transcriptome analysis of mouse brain infected with *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun* 2013; 81: 3609–3619.
 79. Tenter AM, Heckerth AR, Weiss, LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans – *International Journal for Parasitology* 2000; 30: 1217–1258.
 80. Thomas F, Adamo S, Moore J. Parasitic manipulation: where are we and where should we go? *Behav Processes* 2005; 68: 185–199.
 81. Vyas A. Mechanisms of host behavioral change in *Toxoplasma gondii* rodent association. *PLoS Pathog* 2015; 11(7): e1004935.
 82. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *PNAS* 2007; 104: 6442–6447.
 83. Wagner U. *Toxoplasma*. 1500 Kinder kommen pro Jahr mit Schäden zur Welt. *Pharmazeutische Zeitung Online* 2001; 19 www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=medizin6_19_2001.
 84. Wang ZT, Harmon S, O'Malley KL, Sibley LD. Reassessment of the role of aromatic amino acid hydroxylases and the effect of infection by *Toxoplasma gondii* on host dopamine. *Infect Immun* 2015; 83: 1039–1047.
 85. Wang ZT, Sibley LD. Reply to „reproducing increased dopamine with infection to evaluate the role of parasite-encoded tyrosine hydroxylase activity“. *Infect Immun* 2015; 83: 3336–3337.
 86. Webster JP. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes Infect* 2001; 3: 1037–1045.
 87. Webster JP, McConkey GA. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol (Prag)* 2010; 57: 95–104.
 88. Xiao J, Li Y, Prandovszky E, Karuppagounder SS, Talbot Jr CC, Dawson VL, Dawson TM, Yolken RH. MicroRNA-132 dysregulation in *Toxoplasma gondii* infection has implications for dopamine signaling pathway. *Neuroscience* 2014; 268: 128–138.
 89. Yanoviak, Kaspari, Dudley R, Poinar G. Natural history note. Parasite-induced fruit mimicry in a tropical canopy ant. *The American Naturalist* 2008; 171: 536–544.
 90. Zhang Y, Träskman-Bendz L, Janelidze S, Langenberg P, Saleh A, Constantine N, Okusaga O, Bay-Richter C, Brundin L, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G antibodies and nonfatal suicidal self-directed violence. *J Clin Psychiatry* 2011; 73: 1069–1076.
 91. Brüggmann D, Handl V, Klingelhöfer D, Jaque J, Groneberg DA. Congenital toxoplasmosis: an in-depth density-equalizing mapping analysis to explore its global research architecture. *Parasites & Vectors* 2015; 8: 646.
 92. Evans AK, Strassmann PS, Lee I-P, Sapolsky RM. Patterns of *Toxoplasma gondii* cyst distribution in the forebrain associate with individual variation in predator odor avoidance and anxiety-related behavior in male Long-Evans rats. *Brain Behav Immun* 2014; 37: 122–133.
 93. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophrenia Bull* 2010; 38: 642–647.
 94. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, Aseffa A, Mihret W, Abebe M, Alem A, Medhin G, Habte A. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J* 2011; 49: 211–220.
 95. Pearce BD, Kruszon-Moran D, Jones JL. The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 290–295.