



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Tesi di laurea Triennale

I PATOGENI INFLUENZANO IL COMPORTAMENTO?

CAN PATHOGENS INFLUENCE BEHAVIOUR?

Relatore:

Dott.ssa PAOLA BRESSAN

Laureando: SIRIA CARTA

Matricola N. 122573

Anno accademico 2021/2022

INDICE

INDICE	1
<i>EVOLUZIONE UOMO-PATOGENO</i>	2
1.1. COSA SONO I PATOGENI? CAMBIAMENTI ADATTIVI E NON-ADATTIVI.....	3
1.2. COME SI COMPORTANO I PATOGENI? ALTERAZIONI DIRETTE E INDIRETTE	4
<i>PATOGENI E COMPORTAMENTO ANIMALE</i>	5
2.1 PATOGENI E PERCEZIONE DEL RISCHIO ALTERATA	5
2.2. LA <i>NEMATOMORPHA</i> E IL SUICIDIO NEI GRILLI	7
2.3. IL <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> E IL BACIO DELLE CIMICI	8
<i>PATOGENI E COMPORTAMENTO UMANO</i>	10
3.1 SARS-CoV-2 E SOCIALITÀ	10
3.2 <i>TOXOPLASMA GONDII</i> E ATTRAZIONE.....	12
3.3 SISTEMI DI DIFESA.....	14
<i>PATOGENI E DISTURBI PSICHIATRICI</i>	17
4.1 LA SCHIZOFRENIA	17
4.2 LA DEPRESSIONE E IL RISCHIO DI SUICIDIO	20
4.3 IL MORBO DI ALZHEIMER	21
<i>CONCLUSIONI</i>	23

Capitolo I

Evoluzione uomo-patogeno

L'evoluzione dell'uomo è sempre stata accompagnata dall'evoluzione di virus e altri patogeni che si sono diffusi utilizzando gli esseri viventi come un "mezzo di trasporto", una risorsa energetica e usando i loro corpi come ambiente ideale per riprodursi e vivere. L'uomo, fin dalla preistoria, è stato accompagnato da numerose malattie ed epidemie provocate da patogeni che si trasmettono da un essere vivente all'altro. Questo fenomeno è chiamato zoonosi, e si riferisce a quelle malattie che si trasmettono dagli animali all'uomo. Lo stesso uomo di Neanderthal potrebbe essersi estinto a causa delle migrazioni in Europa di molte popolazioni africane, che avrebbero portato malattie infettive sconosciute alla popolazione Neanderthaliana (Huldcroft & Underdown, 2016).

Una delle prime assunzioni dirette dei patogeni da parte dell'uomo deriva dal consumo di carne cruda. Inoltre, bisogna considerare che i primi ominidi erano più degli "spazzini" che cacciatori, quindi si cibavano dei resti di animali già morti, introducendo così nell'organismo un'elevata quantità di batteri derivanti dalla carne in putrefazione. Il passaggio all'utilizzo del fuoco per cucinare aiutò sicuramente l'uomo a difendersi da questi microrganismi e quindi da infezioni e malattie (Galli et al., 2005).

Il successivo passaggio dal nomadismo alla sedentarietà potrebbe aver causato un rapido diffondersi di alcune malattie grazie alla creazione di assembramenti e al contatto continuo con gli animali. Lo sviluppo dell'agricoltura e di piccoli villaggi portò anche alla possibilità di avere un maggior numero di partner sessuali, aumentando la trasmissione di malattie veneree, quali la gonorrea e la sifilide. Questo potrebbe in parte spiegare l'abbandono della poligamia in favore della monogamia (Bauch & McElreath, 2016).

Anche l'introduzione dell'allevamento contribuì notevolmente alla diffusione dei batteri, poiché gli animali trasportano microrganismi che, attraverso sofisticati meccanismi di trasmissione, si diffondono provocando malattie infettive ed epidemie (Sabbatani & Fiorini, 2015).

1.1. Cosa sono i patogeni? Cambiamenti adattivi e non-adattivi

I patogeni sono microrganismi responsabili delle malattie e si possono classificare in virus, batteri e funghi. I virus sono organismi microcellulari che non sono capaci di autosostenersi ma necessitano dell'apparato metabolico di un'altra cellula per poter vivere e quindi replicarsi. Sono perciò costretti a infettare altri organismi più evoluti, come batteri o animali. I più comuni sono il virus dell'herpes (HSV), il papillomavirus e i retrovirus, come l'HIV. I batteri, al contrario, sono organismi unicellulari in grado di vivere in completa autonomia. Alcuni esempi eclatanti di batteri sono i cocchi, come lo stafilococco, o i bacilli, come la legionella. I funghi sono organismi molto più grandi rispetto ai batteri e più variabili in quanto possono essere sia unicellulari che pluricellulari. I funghi si possono suddividere in muffe, di cui fanno parte i dermatofiti e gli aspergilli, e in lieviti, di cui fanno parte la candida e il criptococco.

Il processo con cui i patogeni contaminano gli esseri viventi cambia a seconda della loro capacità di invadere gli organismi; solitamente, la malattia infettiva è causata dall'interazione tra il patogeno e i sistemi di difesa dell'organismo (Casadevall & Pirofski, 2002). Da questo è possibile dedurre che l'ospite e il virus non possono essere considerati come due entità indipendenti. Il cambiamento fenotipico dell'ospite infetto può essere una conseguenza sia dell'adattamento del patogeno sia della risposta immunitaria dell'organismo all'invasione virale e questo cambiamento può essere adattivo, quindi favorevole per il virus, o meno (Thomas et al., 2005).

L'adattamento è un concetto complesso, definibile come l'evoluzione di un carattere in risposta a uno specifico agente (Harvey & Pagel, 1991). Per i patogeni, questo carattere adattivo risiede nella capacità di manipolare il loro ospite per garantirsi una migliore trasmissione e quindi una maggior probabilità di sopravvivenza. Tuttavia, alcuni cambiamenti nell'ospite sono non-adattivi per il patogeno, perché sono sottoprodotti dell'infezione stessa, quindi non derivanti direttamente dall'azione del virus. Ad esempio, alcune infezioni virali causano effetti collaterali che non sono adattivi né per l'ospite né per il parassita (Minchella, 1985) perché portano alla morte di uno o dell'altro o di entrambi. Altri cambiamenti, invece, sono coincidenze benefiche per il parassita perché l'ospite

infettato ha maggior probabilità di essere attaccato da un predatore e permettere così la diffusione del patogeno in un nuovo ospite, il quale può continuare il suo ciclo vitale.

La presenza del virus comporta nell'ospite un'infezione, facendo sì che il sistema immunitario consumi più energie per cercare di debellare il problema. L'ospite si ritrova così costretto a una continua esplorazione dell'ambiente circostante per ricercare il cibo, aumentando di conseguenza la probabilità di essere cacciato da un possibile predatore (Poulin, 1995).

1.2. Come si comportano i patogeni? Alterazioni dirette e indirette

Il parassita può alterare il comportamento dell'ospite con meccanismi diretti o indiretti, aumentando le proprie probabilità di essere trasmesso (Adamo, 2002). Il meccanismo diretto si ha quando il parassita agisce direttamente sul sistema nervoso dell'ospite secernendo, ad esempio, sostanze neuroattive. Solitamente, quando infetta i tessuti, il virus attiva una reazione immunitaria a cascata, tra cui il rilascio di componenti neuroattive che causano un cambiamento comportamentale nell'ospite (Tomonga, 2004; Bechter, 2001). Tuttavia, non è così facile determinare se il cambiamento sia opera del parassita o sia il risultato della risposta immunitaria dell'ospite. Un chiaro esempio riguardante il primo caso è quello del virus della rabbia, che vive nel cervello dell'organismo ospite: si può osservare come gli animali infetti mostrino un aumento dell'aggressività e una maggior probabilità di mordere, comportamento che facilita la diffusione del virus (Rupprecht et al., 2002).

Il meccanismo indiretto, invece, si ha quando il parassita influenza aspetti secondari dell'ospite (come il metabolismo o il sistema immunitario) che a loro volta vanno a modificare il comportamento. Questo tipo di manipolazione ha due ragioni: in primo luogo, per la loro sopravvivenza, i parassiti devono interagire con la fisiologia (soprattutto immunitaria) dell'ospite; in secondo luogo, alcuni parassiti sono troppo piccoli e agire direttamente sul comportamento richiederebbe loro un enorme dispendio di energia (Adamo, 2002).

Capitolo II

Patogeni e comportamento animale

I patogeni mettono in atto meccanismi adattivi che consistono nel manipolare il comportamento dell'ospite per aumentare la propria probabilità di sopravvivere e di riprodursi (Thomas et al., 2005). Questa strategia è diffusa nel regno animale e vegetale, anche se non è ancora ben chiaro come funzionino i meccanismi molecolari sottostanti la manipolazione. Per cercare di capire meglio come funzionano questi meccanismi, sono stati svolti alcuni studi sulle formiche.

In particolare, è stato osservato il comportamento delle formiche infettate dal fungo *Ophiocordyceps*. Questo parassita altera il comportamento dei suoi ospiti per facilitare la dispersione delle proprie spore. Le formiche in cerca di cibo entrano in contatto con le spore, che penetrano attraverso la pelle dell'insetto, colonizzandolo. Dopo un certo periodo dall'inizio della colonizzazione, le formiche abbandonano le loro normali attività e si allontanano dal loro nido per morire. Il fungo utilizza i cadaveri dei suoi ospiti per crescere e produrre le spore sessuali che saranno poi trasmesse a nuove formiche (Andersen et al., 2009).

Riproducendo questo scenario in laboratorio, è stato osservato che c'è eterogeneità nelle infezioni, ovvero i geni dei parassiti hanno un'azione differente a seconda dei tessuti che incontrano durante la loro colonizzazione. Si possono quindi ottenere nelle formiche comportamenti aggressivi, di esplorazione o una maggiore tendenza a pungere (Bekker et al., 2014). Nello specifico, le formiche hanno mostrato un rilascio diverso di metaboliti a seconda che il fungo si trovasse nei muscoli della mandibola o nel sistema nervoso centrale.

2.1 Patogeni e percezione del rischio alterata

I patogeni influenzano il comportamento dell'ospite in svariati modi. C'è una serie di parassiti che influenzano l'ospite aumentando la sua probabilità di essere predato da altri animali e, di conseguenza, la probabilità per i patogeni di diffondersi. Il *Toxoplasma gondii* è un esempio di patogeno che agisce a livello del sistema nervoso centrale, modificando il comportamento dei ratti per

raggiungere il suo ospite finale, cioè i felini. In particolare, questo patogeno altera nel ratto la percezione del rischio di essere predato, diminuendo i livelli di ansia e paura (Poulin, 2011).

Elimeria vermiformis è un altro esempio di patogeno che provoca questo stesso effetto sui ratti, diminuendo i livelli di paura e ansia poiché agisce direttamente sul sistema gabaergico, aumentandone l'attività. Inoltre, questo parassita sembra provocare nei ratti maschi una maggior preferenza per l'odore dell'estro femminile, aumentando la probabilità che questi si accoppino e diffondano il patogeno (Kavaliers & Colwell, 1995).

Alcuni retrovirus, invece, infettano il loro ospite aumentandone l'aggressività e aumentando quindi la probabilità che ferisca altri individui. In questo modo, il virus può diffondersi attraverso la saliva o, in un secondo momento, attraverso gli escrementi dell'individuo infetto, che possono penetrare nelle ferite (Hison et al., 2004).

2.1.1. Il caso del *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma gondii* è un parassita che si trasmette indirettamente. La manipolazione è utile a questo patogeno per raggiungere il suo ospite finale, ovvero il gatto, attraverso ospiti intermedi, quali i ratti e gli uccelli (Dass et al., 2011). La necessità del parassita di trasmettersi al gatto deriva dal fatto che solo nell'intestino dei felini può completare il suo ciclo di vita (Webster & McConkey, 2010).

Nei ratti, l'alterazione comportamentale provocata da *T. gondii* consiste in un minor evitamento per l'odore del gatto e in una riduzione della vigilanza e della paura in presenza di un possibile felino (Webster et al., 2006). L'infezione provocata da questo patogeno non sembra alterare nei ratti la sensazione di paura in generale, ma solo quella che dovrebbe verificarsi in presenza dell'odore del felino (Vyas et al., 2007).

I meccanismi attraverso cui agisce il *Toxoplasma* sono poco chiari ma sembrano coinvolgere alcune interazioni tra il sistema endocrino, il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale; inoltre, sembra che il parassita abbia zone preferenziali del cervello in cui instaurarsi, come i bulbi olfattivi, l'amigdala, la corteccia cerebrale e l'ippocampo (McConkey et al., 2012). Ci sono anche forti evidenze che *T. gondii* alteri i livelli dei neuromodulatori, causando alti livelli di

dopamina e bassi livelli di noradrenalina (Stibbis, 1985), responsabili del controllo della paura che, in questo caso, viene ridotta. L'insieme di tutti questi fattori fa sì che il ratto passi più tempo nelle vicinanze dell'odore del gatto (Kavaliers & Colwell, 1995) aumentando la probabilità di essere predato da quest'ultimo e favorendo quindi la trasmissione di *T. gondii* al felino.

2.2. La *Nematomorpha* e il suicidio nei grilli

Alcuni parassiti inducono nell'ospite un cambiamento comportamentale che va, per così dire, contro natura. È il caso della *Nematomorpha*, che causa il suicidio dei grilli. Questo parassita, nonostante sia in grado di sopravvivere sulla terraferma, resta comunque dipendente dall'acqua per poter completare il suo ciclo di vita. Per questo motivo induce i grilli infetti ad entrare in acqua e a morire affogati.

La *Nematomorpha* è abbastanza diffusa in tutto il mondo ed è talvolta chiamata verme capello. Contrariamente agli adulti, i giovani vermi sono parassiti per gli artropodi (Schmidt-Rhaesa, 1997), che si infettano ingerendone le larve. Gli artropodi sono invertebrati che hanno al posto delle ossa una corazza: ne fanno parte gli insetti, gli aracnidi e gli scorpioni. Una volta all'interno dell'ospite, la *Nematomorpha* cresce fino ad occupare l'intero corpo dell'insetto; raggiunta la grandezza ideale, il verme spinge il suo ospite ad entrare in acqua. Una volta che l'insetto è in acqua, la *Nematomorpha* fuoriesce mentre il grillo, nonostante non sia più infetto, inevitabilmente affoga (Schmidt-Rhaesa, 1997). Questa condotta suicida potrebbe non derivare da una manipolazione specifica da parte del parassita: i grilli infetti potrebbero lasciare il loro habitat naturale senza una particolare direzione fino a ritrovarsi nelle vicinanze di una riserva d'acqua. Una volta raggiunta l'acqua, i grilli saltano al suo interno, anche se non è ben chiaro se questo sia dovuto a una particolare attrazione per l'acqua o semplicemente alla mancata percezione del pericolo legato ad essa. Quando il grillo perisce, la *Nematomorpha* fuoriesce dal corpo del suo ospite per potersi riprodurre (Thomas et al., 2002).

Apparentemente, la *Nematomorpha* produce un cambiamento comportamentale nel grillo solo quando è matura e pronta a fuoriuscire. Si sono

trovati due possibili meccanismi. Il primo riguarda un'alterazione nei livelli delle sostanze neuroattive a causa dell'infezione stessa. I grilli, infatti, mostrano bassi livelli di aminoacidi e di spermidina (coinvolta nella crescita cellulare), poiché il sistema nevoso è occupato a debellare l'infezione; ciò provoca nel grillo un maggior dispendio di energia (Thomas et al., 2003) che lo costringe a una maggiore esplorazione dell'ambiente per ricercare il cibo. Di conseguenza, il grillo ha più probabilità di ritrovarsi nelle vicinanze di una sorgente d'acqua ed entrarci.

Il secondo meccanismo, invece, è strettamente legato al fatto che i grilli infetti mostrano un'elevata quantità di taurina, un importante neuromodulatore per il sistema nervoso degli insetti (Bicker, 1992), nonché una sostanza fondamentale per l'osmosi. L'osmosi è un processo biologico che coinvolge lo spostamento di un liquido (solitamente acqua) verso aree corporee in cui la sua concentrazione è minore e, nei grilli, la taurina stimola questo processo. Questo provoca nel grillo un senso di sete che lo spinge ad avvicinarsi all'acqua (Thomas et al., 2003).

2.3. Il *Trypanosoma cruzi* e il bacio delle cimici

La *Triotominae* è una specie di cimice che funge da ospite intermedio per il parassita *Trypanosoma cruzi*. L'obiettivo finale di questo parassita è l'essere umano, nel quale provoca la malattia di Chagas (Ramirez-Gonzalez et al., 2019), i cui sintomi sono febbre in un primo momento, e cardiopatia cronica se l'infezione persiste.

La cimice infetta ha maggior probabilità di pungere e di diffondere il patogeno, rilasciato nelle feci della cimice dopo che questa ha punto l'uomo. Quest'ultimo, a causa del fastidio, si gratta e fa entrare le feci nella ferita originata dalla puntura (De Fuentes-Vicente et al., 2018).

L'ipotesi è che le cimici infette siano più veloci a individuare l'ospite finale (Botto-Mahan et al., 2006). Infatti, le *cimici* infettate dal *T. cruzi* sono significativamente attratte dall'odore umano, rispetto a quelle sane (Ramirez-Gonzalez et al., 2019) che sono attratte maggiormente dall'odore emesso da altri animali, quali i roditori, gli armadilli e i bradipi. Questo risultato mostra che la manipolazione del comportamento delle cimici incrementa la probabilità di

trasmissione del patogeno. La preferenza della cimice infetta per l'odore umano la porta a instaurarsi nei centri abitati, aumentando così il rischio che l'uomo venga punto (Ramsey et al., 2015).

La cimice muore precocemente dopo aver assimilato il parassita. Questo potrebbe essere un motivo per cui la manipolazione comportamentale di *T. cruzi* implica una maggior velocità della cimice nel ricercare l'ospite finale (Cordero-Montoya et al., 2019); il patogeno può, in questo modo, trasmettersi prima che la cimice muoia.

Capitolo III

Patogeni e comportamento umano

L'essere umano e i patogeni si sono coevoluti per millenni, sviluppando meccanismi di difesa e di attacco che permettessero loro una maggior sopravvivenza. Il corpo umano è un ottimo bersaglio per i parassiti perché contiene nutrienti e meccanismi per la riproduzione cellulare, due fattori fondamentali per la riproduzione e sopravvivenza dei parassiti. Nel tempo, la selezione naturale ha fornito all'essere umano un complesso sistema immunitario che ha la funzione di eliminare i patogeni e modulare il comportamento per ridurre il rischio di contagio (Schaller & Park, 2011). Tuttavia, per contrastare questi sistemi di difesa, i parassiti hanno iniziato a diffondersi più rapidamente e a sfruttare il proprio ospite (Williams & Nesse, 1991), alterando il normale funzionamento del suo sistema nervoso e aumentando così le loro possibilità di riproduzione e trasmissione.

Ad esempio *Lysavirus*, il virus della rabbia, nell'essere umano può causare svariati sintomi, come iperattività, aggressività e agitazione e, con un'infezione avanzata, si possono avere encefalite o paralisi (Hemachudha et al., 2002). L'infezione del sistema nervoso provocata dal virus causa la produzione di citochine e ossido nitrico che modificano le funzioni del sistema limbico e del circuito serotoninergico. Queste strutture sono coinvolte in numerose funzioni tra cui la regolazione dell'umore e delle emozioni; per questo, se il loro funzionamento viene alterato, l'individuo non è in grado di regolare le emozioni e mette in atto comportamenti aggressivi che aumentano le sue probabilità di ferire altri individui, permettendo così al virus di penetrare nelle ferite e diffondersi.

3.1 SARS-CoV-2 e socialità

La sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è provocata da un ceppo di coronavirus che causa patologie comuni come il raffreddore o patologie più gravi come la sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Questo

virus si diffonde attraverso le secrezioni derivanti da bocca e naso, come saliva o droplet (goccioline che si creano con la respirazione).

Si è ipotizzato che SARS-CoV-2 possa influenzare il comportamento umano attraverso l'aumento di attività sociali, anche se non è stato ancora fatto alcuno studio specifico sull'eventuale cambiamento comportamentale dovuto all'esposizione a SARS-CoV-2 (Seitz et al., 2020). Sono state formulate due diverse ipotesi su come questo virus potrebbe influenzare il comportamento. Il primo prevede che SARS-CoV-2 inibisca nell'individuo le sensazioni di malessere durante il periodo in cui c'è una maggior probabilità che il virus venga trasmesso. SARS-CoV-2 è caratterizzato da un'alta contagiosità nei due giorni precedenti l'esordio dei sintomi. L'individuo infetto, ma privo di sintomi, ha più probabilità di continuare le sue normali attività ed entrare in contatto con altre persone, aumentando la diffusione del virus (Seitz et al., 2020).

Un secondo possibile meccanismo di alterazione del comportamento umano è legato alla comparsa di disturbi dell'umore, quale la mania, sempre durante il periodo critico di trasmissibilità. La mania è una condizione psicologica caratterizzata da stati di eccitazione, come eccessivo ottimismo e iperattività; può ridurre anche la sensazione di stanchezza e di malessere. In questo caso, comportamenti maniacali si alternano a comportamenti tipici della depressione a seconda che prevalga il virus, che provoca nel suo ospite una sensazione di benessere e un'alta socialità, oppure che prevalga il sistema immunitario dell'individuo, che lo spinge a isolarsi attraverso la sensazione di stanchezza e malessere (Okusaga et al., 2011).

Per mettere alla prova l'ipotesi che alcuni patogeni influenzino i comportamenti legati alla sfera della socialità per aumentare le proprie probabilità di essere trasmessi è stato fatto un esperimento utilizzando il comune vaccino contro il virus influenzale (Reiber et al., 2010). Il virus dell'influenza ha un picco di trasmissibilità tra il primo e il secondo giorno di contagio ed è in questo arco di tempo che è stato osservato il comportamento sociale di 35 individui. In particolare, sono stati annotati il numero di interazioni sociali, il numero di partecipanti coinvolti e la durata delle interazioni sia prima della somministrazione del vaccino, sia dopo. Confrontando i dati ottenuti prima della somministrazione

del vaccino con quelli ottenuti dopo, si osserva un incremento del comportamento sociale nei due giorni immediatamente dopo la somministrazione. In particolare, il numero medio di soggetti con cui gli individui infetti hanno interagito è raddoppiato, mentre la durata media delle interazioni è calata drasticamente (Reiber et al., 2010).

I risultati di questo esperimento mostrano come le infezioni virali possano causare alterazioni comportamentali anche indirette: il sistema immunitario si attiva per difendere l'organismo dall'infezione, causando un'inflammatione che potrebbe alterare la normale comunicazione nel sistema nervoso centrale. In particolare, l'area cerebrale responsabile dell'espressione dei comportamenti sociali è il circuito limbico (Kluver & Bucy, 1938) che coinvolge, tra le altre strutture, l'ipotalamo e l'amigdala. L'ipotalamo, principalmente, confronta le risposte interne all'organismo con gli stimoli derivanti dall'esterno, regolando le sostanze neuroattive sottostanti ai comportamenti sociali; in questo modo, l'individuo riesce a mettere in atto un comportamento sociale adeguato allo stimolo esterno. Tuttavia, la presenza di un patogeno può interferire con questi meccanismi regolatori, inducendo un'inflammatione nel sistema nervoso centrale che altera il normale rilascio di sostanze chimiche sottostanti alla risposta comportamentale (Klein, 2003). Questo potrebbe portare a un aumento della socialità durante il periodo di maggior trasmissibilità del patogeno (Reiber et al., 2010). La maggior frequenza di comportamenti sociali, se confermata, sarebbe un fattore benefico per i virus poiché fa sì che l'individuo infetto sia più propenso a entrare in contatto con altri individui, permettendo al virus di diffondersi.

3.2 *Toxoplasma gondii* e attrazione

Per raggiungere il suo ospite finale, *Toxoplasma gondii* può utilizzare molti animali intermedi tra cui l'essere umano (Flegr, 2007). Alcune evidenze mostrano che *T. gondii* agisce sui meccanismi neurobiologici coinvolti nel sistema limbico, aumentando l'attività in quelle aree che si occupano dell'attrazione sessuale e della regolazione emozionale, motivazionale e cognitiva (House et al., 2011). Poiché *T. gondii* nelle persone non è in grado di continuare il suo ciclo vitale e

riproduttivo, il patogeno potrebbe manipolare il comportamento umano affinché la sua probabilità di essere trasmesso aumenti.

Recenti studi hanno dimostrato che alcuni cambiamenti dovuti a questo patogeno offrono dei vantaggi all'essere umano. Ad esempio, gli uomini infetti sono percepiti come più mascolini rispetto agli uomini sani (Dass et al., 2011; Flegr et al., 2005), mentre il viso delle donne infette è stato valutato come più femminile e aggraziato; inoltre, sia donne che uomini sono maggiormente preferiti come partner sessuali (Flegr et al., 2008). Oltre ai cambiamenti fisici, nei soggetti infetti si sono riscontrati alcuni cambiamenti comportamentali, come un aumento di gelosia, di sospetto, di gentilezza e coscienziosità (Flegr, 2007).

Uno studio condotto da Borráz-León et al., del 2022, ha mostrato che gli individui infettati da *T. gondii* risultano avere tratti fisici differenti rispetto agli individui sani e sono stati valutati più attraenti e in salute rispetto agli individui non infetti. Le differenze fisiche sono state trovate soprattutto nei volti, che risultano essere più simmetrici nei soggetti infetti rispetto a quelli sani, e nella massa corporea delle donne infette che è minore rispetto a quelle sane (Borráz-León et al., 2021).

La relazione tra una maggior simmetria dei volti e la percezione di una buona salute fisica potrebbe essere spiegata dal presupposto che l'infezione da *T. gondii* produca cambiamenti nella simmetria facciale dei suoi ospiti attraverso una modificazione a livello ormonale. Questa ipotesi è sostenuta dal fatto che negli uomini infetti da *T. gondii* è stato riscontrato un aumento nei livelli di testosterone responsabile di alcuni tratti sessuali secondari, come la muscolatura o il timbro della voce, mentre nelle donne sono stati riscontrati bassi livelli di testosterone (Flegr et al., 2008). Questi cambiamenti ormonali causerebbero quindi negli individui infetti alterazioni fisiche che li renderebbero più attraenti e maggiormente preferiti come partner rispetto a quelli non infetti (Dass et al., 2011); questa preferenza si traduce in un beneficio per *T. gondii*, perché ha più probabilità di essere trasmesso sessualmente da un individuo infetto ad uno sano (Flegr, 2007)

3.3 Sistemi di difesa

Il nostro organismo è particolarmente sensibile a stimoli che indicano la possibile presenza di patogeni. Queste informazioni sono inviate al sistema immunitario che attiva risposte psicologiche adattive che facilitano l'evitamento di fonti di infezione (Schaller & Park, 2011). Tuttavia, questo meccanismo produce una grande quantità di falsi-positivi, perché il sistema immunitario attiva risposte di difesa anche in presenza di stimoli che possono sembrare dannosi quando, in realtà, non lo sono (Nesse, 2005). La produzione di falsi-positivi deriva dal fatto che il sistema immunitario si è evoluto con lo scopo di minimizzare al massimo i falsi-negativi, ovvero la possibilità di non individuare il pericolo quando invece questo c'è.

3.3.1 Il disgusto come meccanismo di difesa. Il disgusto è un sistema di difesa attivato sia quando è presente un reale rischio di esposizione ad un patogeno, sia quando il rischio non è effettivo ma solo apparente (Rozin et al., 1986). Il disgusto coinvolge tre diversi aspetti psicologici che si sono consolidati nel corso dell'evoluzione umana (Tybyr et al., 2013). Il primo aspetto è relativo alla psicologia legata al cibo. L'essere umano, nella sua evoluzione, ha appreso ad evitare cibi che potrebbero contenere sostanze patogene, percependoli come sgradevoli e provando disgusto per essi. Il secondo aspetto psicologico riguarda l'ambito sessuale, nel quale l'individuo si è evoluto in modo da evitare partner sessuali potenzialmente rischiosi; questo serve a ridurre sia il contagio che la probabilità di avere figli malati. Il terzo aspetto riguarda la psicologia legata al contatto fisico, la quale motiva l'individuo ad evitare persone che mostrano segni di infezione. Il consumo di cibo, i rapporti sessuali e il contatto con altri individui sono tutti comportamenti regolati dal disgusto, evolutosi come sistema di difesa contro le malattie (Tybyr et al., 2013).

Tuttavia, durante la pandemia causata dal COVID-19 il disgusto relativo all'evitamento di persone infette sembra non essere stato efficace. La mancata attivazione di questo sistema di difesa è dovuta al fatto che, durante la pandemia, le persone infette potevano risultare asintomatiche sia nei primi giorni dopo il contagio ma anche per tutta la durata della malattia. Questa assenza di sintomi ha provocato un rapido diffondersi del virus poiché gli individui sani non hanno

messo in atto quei comportamenti di evitamento solitamente legati alla vista di sintomi in un individuo infetto (Furukawa et al., 2020).

3.3.2 Patogeni e conseguenze comportamentali indirette. Ci sono molte evidenze che in periodi di crisi, come catastrofi naturali o attacchi terroristici, le reazioni umane comuni sono la solidarietà e l'altruismo (Solnit, 2010) e queste reazioni sono state definite come "compassione da catastrofe" (Zaki, 2020). Durante la pandemia da COVID-19 sono stati messi in atto da miliardi di individui comportamenti protettivi, come il distanziamento e l'evitamento, che hanno ostacolato in parte la diffusione del virus. Questi comportamenti sono stati interpretati come uno dei più grandi atti di cooperazione nella storia dell'essere umano (Zaki, 2020); recenti studi, infatti, hanno suggerito che le persone durante la pandemia sono state motivate ad attuare il distanziamento tanto per una miglior salute pubblica quanto per quella personale, confutando l'idea che siano stati solo gli interessi personali a promuovere il distanziamento sociale (Jordan et al., 2020). Inoltre, durante la pandemia, le persone sembrano aver messo in atto questi comportamenti proattivi perché più empatici verso gli individui più vulnerabili al virus (Pfattheicher, 2020).

Tuttavia, questi comportamenti pro-sociali durante le catastrofi non sempre sono le reazioni predominanti. Infatti, altri studi riportano che il distanziamento e l'isolamento non sono motivati dall'empatia verso gli individui più deboli ma, piuttosto, sembrano basarsi sull'intolleranza (Schaller & Neuberg, 2012). Tali studi, infatti, hanno dimostrato che le popolazioni con un'ampia storia di malattie infettive tendono ad essere più introversive e la minaccia di una malattia stimola il ritiro sociale e l'intolleranza verso il prossimo. Questo contribuisce anche all'etnocentrismo e alla xenofobia (avversione per gli stranieri), nonché a bassi livelli di apertura verso nuove esperienze (Schaller & Murray, 2008).

Il rischio di contrarre un'infezione favorisce la presenza di comportamenti discriminatori; infatti, i meccanismi di difesa del sistema immunitario ci portano ad attuare risposte avversive e di allontanamento verso quegli individui che sembrano portatori di infezioni (Scheller & Park, 2011). Il rischio favorisce anche pregiudizi verso quelle persone che non sono realmente infette ma che mostrano

anomalie fisiche, come individui con disabilità fisiche, individui in sovrappeso e anziani (Duncan & Schaller, 2009).

La paura di contrarre infezioni, quindi, può spingere l'individuo ad attuare comportamenti anti-sociali come l'isolamento e l'ostilità verso il prossimo e gli stranieri, e ad avere pregiudizi nei confronti di quegli individui che sembrano essere i maggiori responsabili della diffusione dei patogeni.

Capitolo IV

Patogeni e disturbi psichiatrici

È ormai evidente che il cervello umano non è un sito privilegiato dal punto di vista immunitario. Molti patogeni, infatti, sembrano preferire le aree cerebrali come luoghi in cui istaurarsi e infettare le cellule neuronali. Queste ultime, inoltre, risentono anche delle infiammazioni generate dal cervello quando è impegnato a debellare le infezioni; questa risposta infiammatoria è ormai riconosciuta essere un fattore implicato nello sviluppo di alcuni disturbi psichiatrici (Block et al., 2007).

Dei molti patogeni che potrebbero contribuire allo sviluppo di malattie, questo capitolo prenderà in considerazione soprattutto il *Toxoplasma gondii*. È ormai risaputo che *T. gondii* ha una forte affinità con i tessuti cerebrali e, poiché si è osservata la sua presenza in alcune malattie psichiatriche, quali la schizofrenia, la depressione, il disturbo bipolare e l'Alzheimer, molti studiosi hanno voluto controllare un suo possibile ruolo nell'esordio di queste malattie.

4.1 La schizofrenia

La schizofrenia è un disturbo neuropsichiatrico invalidante le cui cause non sono ancora del tutto certe e il cui esordio si ha solitamente nella tarda adolescenza o nella prima età adulta. Si è osservato che le probabilità di sviluppare questo disturbo sono maggiori nelle persone che hanno casi di schizofrenia in famiglia, suggerendo che la genetica ha un ruolo importante nello sviluppo di questa patologia. Si è osservato che anche l'ambiente è importante nell'esordio della schizofrenia così come gli agenti patogeni (Torrey & Yolken, 2003).

Poiché la schizofrenia è un disturbo che colpisce il normale sviluppo neurale, il tempo di esposizione a presunti agenti patogeni gioca un ruolo importantissimo (Fineberg et al., 2013). Dal momento che il decadimento delle cellule neuronali potrebbe non essere osservato nelle prime fasi della schizofrenia, è possibile che i patogeni persistano per un lungo tempo nel cervello senza replicarsi (fase latente) o facendolo in modo molto lento (fase inattiva). La riattivazione della fase latente o inattiva potrebbe spiegare la manifestazione dei sintomi in tarda età. Le cause di questa riattivazione potrebbero ritrovarsi nei normali processi endocrini

oltre che in una normale esposizione ad agenti patogeni che comunemente infettano gli adolescenti (Xiao et al., 2018).

L'incidenza di casi di schizofrenia sembra restare costante di anno in anno e nelle zone geografiche. Per cercare di dare una spiegazione a questo fenomeno sono stati proposti due modelli. Il primo modello assume che gli agenti patogeni con alta prevalenza in determinate zone geografiche siano trasmessi da persona a persona. Ciò è possibile perché nei primi giorni di contagio le persone non mostrano alcun sintomo, rendendo possibile la diffusione del patogeno grazie alle interazioni con individui sani. Il secondo modello assume che gli agenti infettivi siano trasmessi nell'ambiente attraverso fonti comuni come il cibo, l'acqua o il suolo (Simeone et al., 2015).

Sebbene ci siano molti agenti infettivi che potrebbero causare malattie psichiatriche, *Toxoplasma gondii* è stato quello maggiormente studiato nell'ambito della schizofrenia poiché sembra avere un ruolo importante nell'eziologia di questo disturbo (Torrey & Yolken, 2003). La risposta all'infezione da *T. gondii* dipende dallo stato del sistema immunitario (immunocompetente o immunodepresso), dalla durata dell'infezione e dalla genetica del singolo individuo (Suzuki, 2002). Sebbene un'iniziale toxoplasmosi negli individui immunocompetenti sia associata a sintomi leggeri, la presenza del patogeno causa nell'ospite la formazione di cisti nei tessuti cerebrali che possono diventare reattive e invadere le cellule neuronali quando il sistema immunitario si indebolisce. Questo scenario è stato riscontrato nei soggetti divenuti immunodepressi in seguito allo sviluppo di patologie che colpiscono il sistema immunitario, quale l'AIDS (Xiao et al., 2018).

La relazione tra *T. gondii* e schizofrenia è stata esaminata prendendo in considerazione il livello di anticorpi per il *Toxoplasma* in soggetti schizofrenici infetti. In particolare, si è osservato che i livelli di anticorpi diminuiscono nei soggetti schizofrenici che si sottopongono a una terapia antipsicotica; in altre parole, soggetti che fanno uso di farmaci per tenere sotto controllo la malattia mostrano un calo negli anticorpi per il *Toxoplasma*, suggerendo una relazione tra l'infezione da *T. gondii* e questo disturbo (Leweke et al., 2004). Questa stessa

conclusione è sostenuta anche da altri studi che mostrano che gli antipsicotici inibiscono la crescita delle cellule di *Toxoplasma* (Jones-Brando et al., 2003).

Studi sui roditori hanno mostrato che le cisti di *T. gondii* sono distribuite ampiamente in tutto il cervello (Berenreiterova et al., 2011) e si trovano solo all'interno dei neuroni (Melzer et al., 2010). In particolare, si è osservato che le cisti occupano l'intera cellula neuronale e hanno una grande attività di replicazione (Haroon et al., 2012). Le cisti riescono ad alterare la struttura del neurone e le connessioni che questo ha con altre cellule: questo potrebbe spiegare come mai il comportamento venga modificato. La funzione del neurone potrebbe venire compromessa anche dalla risposta immunitaria del sistema nervoso centrale: i continui tentativi di debellare il patogeno creano un'inflammatione che spesso si propaga in tutto il cervello, provocando danni alle strutture cerebrali (Xiao et al., 2018). Ad esempio, attraverso la risonanza magnetica si è osservata una lieve dilatazione delle cavità presenti nel cervello, i ventricoli, e l'inflammatione agli assoni potrebbe essere la causa di un malfunzionamento della cellula e delle connessioni neurali (Hermes et al., 2008).

L'alterazione delle connessioni neurali può avere effetti notevoli sulla regolazione dei neurotrasmettitori, quali la dopamina, il GABA e il glutammato (David et al., 2016). Il glutammato, in particolare, è implicato nella schizofrenia. In seguito a un'infezione da *Toxoplasma*, si può osservare un aumento significativo nei livelli di questo neurotrasmettitore: il glutammato in eccesso non viene eliminato perché le cellule adibite alla sua eliminazione hanno un'attività ridotta a causa dell'infezione (David et al., 2016). Anche la dopamina è coinvolta nell'esordio della schizofrenia. *Toxoplasma* contiene nel suo DNA alcuni geni che codificano le proteine responsabili della produzione di L-DOPA, il precursore della dopamina (Gaskell et al., 2009). Un'ipotesi recente suggerisce che *T. gondii* potrebbe aumentare la produzione di dopamina (Tedford & McConkey, 2017; Prandovszky et al., 2011), portando ai sintomi positivi (solitamente allucinazioni) tipici della schizofrenia (Flegr, 2015). In effetti, alcuni soggetti con diagnosi di schizofrenia sono risultati avere invece un'infezione da *Toxoplasma*. Le manifestazioni psichiatriche di questo patogeno sembrano essere dunque del tutto simili ai sintomi della schizofrenia (Kramer, 1966; Israelski, 1988). Anche il

confronto tra neonati con toxoplasmosi congenita e pazienti schizofrenici porta a conclusioni simili. I bambini nati con un'infezione da *Toxoplasma* risultano avere un degrado delle funzioni cognitive (Elvevag & Goldberg, 2000) e un'idrocefalia, una condizione che comporta una maggior quantità di liquido cerebrospinale nelle cavità del cervello, causando il loro ingrandimento (Kaiser & Burke, 1996; Pearlson et al., 1985). Tutti questi sintomi si sono riscontrati anche nei soggetti con un disturbo schizofrenico.

4.2 La depressione e il rischio di suicidio

La depressione è un disturbo dell'umore caratterizzata da una perdita di interesse nelle attività quotidiane (Pratt & Brody, 2008). Può essere definita come un periodo di almeno due settimane in cui predominano sentimenti di tristezza, sconforto e scoraggiamento; inoltre l'individuo affetto da depressione deve presentare alcuni sintomi tra cui perdita di appetito e/o peso, cambiamenti nei ritmi sonno-veglia e nelle attività motorie, un decremento nei livelli di energia, sentimenti di colpa o inutilità, ricorrenti pensieri di morte o idee suicidarie (DSM-IV, American Psychiatric Association, 2000).

Alcuni modelli che cercano di spiegare l'origine di questa malattia associano ai sintomi depressivi la presenza di un'inflammatione nel cervello. In particolare, si ipotizza che le citochine, cellule prodotte dal sistema immunitario, interferiscano con la produzione di serotonina e glutammato, importanti nella regolazione dell'umore, causando comportamenti depressivi e suicidari (Muller & Schwarz, 2007; Hsu et al., 2013). Il sistema immunitario e il cervello comunicano reciprocamente tra di loro, il primo attivando il rilascio di citochine in presenza di infiammazioni, il secondo regolando la risposta del primo (Capuron & Miller, 2011). La presenza di un patogeno, quale il *Toxoplasma*, può interferire con questa comunicazione tra i due sistemi, causando la distruzione o l'alterazione nei livelli di dopamina e serotonina (Hurley & Taber, 2012) oltre che un aumento nei livelli di citochine e la produzione di un'inflammatione. Infatti, infiammazioni persistenti derivanti da patogeni, da malattie cardiovascolari, dal cancro, dal diabete o da altre infezioni aumentano i livelli di citochine nel sistema nervoso centrale e aumentano il rischio di sviluppare la depressione (Capuron et al.,

2011). La relazione tra *Toxoplasma* e il rischio di suicidio è stata riscontrata in uno studio in cui si è osservato che i soggetti con una storia di tentati suicidi mostravano maggiori livelli di anticorpi per *T. gondii* rispetto a soggetti che non avevano mai tentato il suicidio (Arling et al., 2009).

4.3 Il morbo di Alzheimer

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa che può avere basi genetiche o essere sporadica, ovvero non dipendente dall'eredità genetica ma casuale, ed è un disturbo che si manifesta principalmente in età avanzata. È caratterizzata da un declino cognitivo specialmente nell'ambito dell'apprendimento e della memoria (Sochocka et al., 2017). Il morbo di Alzheimer può essere dalla formazione di placche insolubili, chiamate placche β -amiloidi, e dall'accumulo della proteina tau che porta alla formazione di placche neurofibrillari (Kumar et al., 2015). Importante osservare che queste due tipi di placche non sono esclusive del morbo, bensì si sono riscontrate in altre condizioni tra cui le infezioni croniche. Queste potrebbero indurre la produzione di β -amiloidi che si depositano nel cervello (Mawanda & Wallace, 2013). Tra i molti possibili responsabili nello sviluppo dell'Alzheimer, le risposte immunitarie e le infiammazioni sembrano avere un ruolo importante; è ormai certo, infatti, che una risposta immunitaria inappropriata nel cervello può provocare danni strutturali e funzionali (Heneka et al., 2014).

L'ipotesi infiammatoria del disturbo di Alzheimer (Krstic & Knuesel, 2013) è una delle più importanti ipotesi sull'eziologia di questo morbo. L'ipotesi sostiene che un'infiammazione graduale e persistente nel tempo causa un processo neurodegenerativo poiché compromette il normale meccanismo di eliminazione delle proteine anormali. Così facendo, si ha un incremento nei livelli di β -amiloide che porta al declino cognitivo (Lim et al., 2015; Morales et al., 2014). Numerosi recenti studi hanno confermato la relazione tra infezioni patogene, declino cognitivo e Alzheimer, con alla base l'idea che i patogeni potrebbero incrementare l'infiammazione e il decadimento dei neuroni. Il virus dell'herpes potrebbe essere un candidato nell'eziologia del morbo. È stato notato, infatti, che i tessuti cerebrali danneggiati nell'Alzheimer precoce sono collocati nelle stesse

aree in cui è presente un'inflammatione da herpes (Wozniak & Mee, 2009). Solitamente, dopo un primo contagio il virus resta in uno stato latente e la sua riattivazione periodica è asintomatica; tuttavia, in casi in cui il sistema immunitario è debole o compromesso, l'herpes si può propagare liberamente all'interno di numerose cellule, portando alla neurodegenerazione di alcune aree cerebrali (Moreno-Treviño et al., 2015).

Altri studi, invece, si sono occupati di investigare la relazione tra il rischio di Alzheimer e il virus dell'epatite C. L'infezione causata da questo virus sembra essere legata a una disfunzione cerebrale nonché a un calo nelle abilità cognitive (Senzolo et al., 2011). I meccanismi con cui il virus dell'epatite può provocare demenza sono ancora da indagare ma si ipotizza che il virus possa avere un effetto nocivo indiretto sul cervello attraverso l'inflammatione (Chiù et al., 2014); anche l'epatite C, infatti, è in grado di causare un'attivazione cronica del sistema immunitario (Senzolo et al., 2011).

Capitolo V

Conclusioni

L'essere umano nella sua storia evolutiva ha sviluppato meccanismi di difesa contro i patogeni. Ad esempio, il sentirsi stanchi e assonnati durante l'influenza è un meccanismo che permette al sistema immunitario di conservare le energie per sconfiggere il virus; il senso di nausea e il vomito permettono l'eliminazione di una sostanza nociva all'organismo quando questa viene ingerita. Tuttavia, il nostro sistema immunitario non è infallibile. Ci sono, infatti, molti patogeni che riescono a superare le nostre difese immunitarie provocando danni che possono andare da lievi, come nel caso del comune virus dell'influenza, a gravi o mortali, come il retrovirus dell'AIDS; altri ancora si diffondono nel sistema nervoso centrale e sembrano poter avere ripercussioni sul nostro comportamento. Questo elaborato si è concentrato soprattutto su quest'ultimo aspetto provando a dare una risposta alla domanda "i patogeni influenzano il comportamento?". La conclusione che si può trarre dall'analisi di alcune ricerche presenti in letteratura è che gli agenti infettivi, quali virus, batteri e protozoi possono influenzare il comportamento. Infatti, si è osservato che esseri umani e animali infetti mostrano un comportamento differente rispetto a esseri umani e animali sani. Queste conclusioni potrebbero supportare l'idea di base che i patogeni influenzino il comportamento per aumentare le proprie probabilità di essere trasmessi e quindi di sopravvivere. Tuttavia, non è ancora ben chiaro se questi cambiamenti derivino da un'azione diretta dei patogeni o siano una conseguenza secondaria all'infezione; in altre parole, se i patogeni possano *manipolare* il comportamento del proprio ospite.

Un buon obiettivo, quindi, potrebbe essere quello di svolgere altre ricerche ed esperimenti per cercare di dare una risposta a questa domanda. Se fosse confermato che, ad esempio, il virus dell'influenza aumenta la socialità degli individui infetti prima che si manifestino i sintomi, si potrebbe insistere maggiormente sull'isolamento, il distanziamento e altre forme di precauzioni durante i periodi in cui questo virus circola maggiormente.

Future ricerche potrebbero anche porre l'attenzione sui meccanismi con i quali i patogeni infettano il sistema nervoso. Infatti, questi potrebbero alterare direttamente il comportamento umano influenzando quei sistemi che si occupano della sua regolazione; se così fosse, si potrebbe pensare a una soluzione che ostacoli questi meccanismi diretti. Tuttavia, i patogeni potrebbero alterare il comportamento umano anche indirettamente, influenzando l'attività del sistema immunitario. In questo caso, una soluzione possibile sarebbe quella di impedire al patogeno di sfruttare il sistema immunitario e ridurre le probabilità che il patogeno venga trasmesso.

Un ultimo aspetto sul quale ricerche future dovrebbero concentrarsi riguarda la relazione tra i patogeni e l'esordio di alcuni disturbi psichiatrici, in particolare se un'infezione virale possa essere la causa scatenante di alcune psicopatologie. Una risposta affermativa a questa domanda potrebbe aiutare a diminuire le probabilità di sviluppare la malattia nei soggetti a rischio. Per esempio, se la relazione tra un'infezione da *Toxoplasma gondii* e lo sviluppo di schizofrenia fosse confermata, i soggetti più a rischio potrebbero mettere in atto comportamenti che li salvaguardino dal contrarre un'infezione da *T. gondii* oppure, in caso di infezione, si potrebbe intervenire immediatamente nei soggetti più a rischio con l'utilizzo di farmaci.

Cercare di dare una risposta all'ipotesi di una manipolazione comportamentale da parte dei patogeni o individuare i meccanismi sottostanti a una possibile alterazione comportamentale non è facile poiché, per ovvie ragioni, non è possibile condurre certi tipi di esperimenti direttamente sull'essere umano. Una proposta per superare questo limite potrebbe prevedere la creazione e l'utilizzo di un cervello artificiale nel quale sia possibile introdurre un agente patogeno; così facendo, si potrebbe osservare come questo reagisce a livello neurale e conseguenze dovute all'infezione.

Nonostante il nostro sistema immunitario sia abbastanza efficiente nel salvaguardare l'organismo, trovare delle risposte a queste domande porterebbe vantaggi sia alla nostra salute fisica che a quella mentale.

Bibliografia

- Adamo S. A. (2002). Modulating the modulators: parasites, neuromodulators and host behavioral change. *Brain, Behavior and Evolution*, 60(6), 370–377.
<https://doi.org/10.1159/000067790>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Text-Revision DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association
- Andersen, S. B., Gerritsma, S., Yusah, K. M., Mayntz, D., Hywel-Jones, N. L., Billen, J., Boomsma, J. J., & Hughes, D. P. (2009). The life of a dead ant: the expression of an adaptive extended phenotype. *The American Naturalist*, 174(3), 424–433.
<https://doi.org/10.1086/603640>
- Arling, T. A., Yolken, R. H., Lapidus, M., Langenberg, P., Dickerson, F. B., Zimmerman, S. A., Balis, T., Cabassa, J. A., Scrandis, D. A., Tonelli, L. H., & Postolache, T. T. (2009). Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(12), 905–908. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c29a23>
- Bauch, C. T., & McElreath, R. (2016). Disease dynamics and costly punishment can foster socially imposed monogamy. *Nature Communications*, 7, 11219.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11219>
- Bechter, K. (2001). Mild encephalitis underlying psychiatric disorder: a reconsideration and hypothesis exemplified on Borna disease. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 9(2), 55-70.
- Bekker, C., Merrow, M., & Hughes, D. P. (2014). From behavior to mechanisms: an integrative approach to the manipulation by a parasitic fungus (*Ophiocordyceps unilateralis* s.l.) of its host ants (*Camponotus* spp.). *Integrative and Comparative Biology*, 54(2), 166–176. <https://doi.org/10.1093/icb/icu063>
- Berenreiterová, M., Flegr, J., Kuběna, A. A., & Němec, P. (2011). The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. *Plos One*, 6(12), e28925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925>
- Bicker, G. (1992). Taurine in the insect central nervous system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 103(3), 423-428.

- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(1), 57–69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
- Borráz-León, J. I., Rantala, M. J., Krams, I. A., Cerda-Molina, A. L., & Contreras-Garduño, J. (2022). Are *Toxoplasma*-infected subjects more attractive, symmetrical, or healthier than non-infected ones? Evidence from subjective and objective measurements. *PeerJ*, 10, e13122. <https://doi.org/10.7717/peerj.13122>
- Botto-Mahan C. (2009). Trypanosoma cruzi induces life-history trait changes in the wild kissing bug Mepraia spinolai: implications for parasite transmission. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 9(5), 505–510. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0003>
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2), 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Capuron, L., Schroecksnadel, S., Féart, C., Aubert, A., Higuieret, D., Barberger-Gateau, P., Layé, S., & Fuchs, D. (2011). Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biological Psychiatry*, 70(2), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.006>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2002). What is a pathogen? *Annals of Medicine*, 34(1), 2–4. <https://doi.org/10.1080/078538902317338580>
- Chiu, W. C., Tsan, Y. T., Tsai, S. L., Chang, C. J., Wang, J. D., Chen, P. C., & Health Data Analysis in Taiwan (hDATa) Research Group (2014). Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *European Journal of Neurology*, 21(8), 1068–e59. <https://doi.org/10.1111/ene.12317>
- Cordero-Montoya, G., Flores-Villegas, A. L., Salazar-Schettino, P. M., Vences-Blanco, M. O., Rocha-Ortega, M., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Rojas-Ortega, E., & Córdoba-Aguilar, A. (2019). The cost of being a killer's accomplice: Trypanosoma cruzi impairs the fitness of kissing bugs. *Parasitology Research*, 118(9), 2523–2529. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06413-8>
- Dass, S. A., Vasudevan, A., Dutta, D., Soh, L. J., Sapolsky, R. M., & Vyas, A. (2011). Protozoan parasite Toxoplasma gondii manipulates mate choice in rats by enhancing attractiveness of males. *Plos One*, 6(11), e27229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027229>

- David, C. N., Frias, E. S., Szu, J. I., Vieira, P. A., Hubbard, J. A., Lovelace, J., Michael, M., Worth, D., McGovern, K. E., Ethell, I. M., Stanley, B. G., Korzus, E., Fiacco, T. A., Binder, D. K., & Wilson, E. H. (2016). GLT-1-dependent disruption of CNS glutamate homeostasis and neuronal function by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *Plos Pathogens*, 12(6), e1005643.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005643>
- De Fuentes-Vicente, J. A., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Flores-Villegas, A. L., Lowenberger, C., Benelli, G., Salazar-Schettino, P. M., & Córdoba-Aguilar, A. (2018). What makes an effective Chagas disease vector? Factors underlying *Trypanosoma cruzi*-triatomine interactions. *Acta Tropica*, 183, 23–31.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.008>
- Del Giudice M. (2017). Mating, sexual selection, and the evolution of schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(2), 141–142. <https://doi.org/10.1002/wps.20409>
- Duncan, L. A., & Schaller, M. (2009). Prejudicial attitudes toward older adults may be exaggerated when people feel vulnerable to infectious disease: Evidence and implications. *Analyses of Social Issues and Public Policy*, 9(1), 97–115.
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1).
- Fineberg, A. M., Ellman, L. M., Buka, S., Yolken, R., & Cannon, T. D. (2013). Decreased birth weight in psychosis: influence of prenatal exposure to serologically determined influenza and hypoxia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1037–1044. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs084>
- Flegr J, Hrusková M, Hodntfytf Z, Novotná M, Hanusová J. (2005). Body height, body mass index, waist-hip ratio, fluctuating asymmetry and second to fourth digit ratio in subjects with latent toxoplasmosis. *Parasitology* 130(6):621–628 DOI 10.1017/S0031182005007316.
- Flegr J. (2007). Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 757–760. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl074>
- Flegr, J., Lindová, J., & Kodym, P. (2008). Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*, 135(4), 427–431. <https://doi.org/10.1017/S0031182007004064>
- Flegr J. (2015). Schizophrenia and *Toxoplasma gondii*: an undervalued association? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(7), 817–820.
<https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1051033>

- Furukawa, N. W., Brooks, J. T., & Sobel, J. (2020). Evidence supporting transmission of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 while presymptomatic or asymptomatic. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), e201595. <https://doi.org/10.3201/eid2607.201595>
- Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA (2009) A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *Plos One* 4(3): e4801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>
- Haroon, F., Händel, U., Angenstein, F., Goldschmidt, J., Kreutzmann, P., Lison, H., Fischer, K. D., Scheich, H., Wetzel, W., Schlüter, D., & Budinger, E. (2012). *Toxoplasma gondii* actively inhibits neuronal function in chronically infected mice. *Plos One*, 7(4), e35516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035516>
- Harvey, P. H., & Pagel, M. D. (1991). *The comparative method in evolutionary biology* (Vol. 239). Oxford: Oxford University Press.
- Hemachudha, T., Laothamatas, J., & Rupprecht, C. E. (2002). Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*, 1(2), 101-109.
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., & Latz, E. (2014). Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Immunology*, 14(7), 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
- Hermes, G., Ajioka, J. W., Kelly, K. A., Mui, E., Roberts, F., Kasza, K., Mayr, T., Kirisits, M. J., Wollmann, R., Ferguson, D. J., Roberts, C. W., Hwang, J. H., Trendler, T., Kennan, R. P., Suzuki, Y., Reardon, C., Hickey, W. F., Chen, L., & McLeod, R. (2008). Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 48. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-48>
- Hinson, E. R., Shone, S. M., Zink, M. C., Glass, G. E., & Klein, S. L. (2004). Wounding: the primary mode of Seoul virus transmission among male Norway rats. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70(3), 310–317.
- Hotson J. R. (1981). Modern neurosyphilis: a partially treated chronic meningitis. *The Western Journal of Medicine*, 135(3), 191–200.
- Houldcroft, C. J., & Underdown, S. J. (2016). Neanderthal genomics suggests a Pleistocene time frame for the first epidemiologic transition. *American Journal of Physical Anthropology*, 160(3), 379–388. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22985>

- House, P. K., Vyas, A., & Sapolsky, R. (2011). Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of *Toxoplasma gondii* infected rats. *PloS One*, 6(8), e23277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023277>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Hsu, P. C., Groer, M., & Beckie, T. (2014). New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 26(11), 629–637. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12129>
- Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2012). Latent *Toxoplasmosis gondii*: emerging evidence for influences on neuropsychiatric disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(4), 376–383. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12100234>
- Israelski, D. M., & Remington, J. S. (1988). Toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2(2), 429–445.
- Jones-Brando, L., Torrey, E. F., & Yolken, R. (2003). Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophrenia Research*, 62(3), 237–244. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00357-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00357-2)
- Jordan, J.J., Yoeli, E. & Rand, D.G. Don't get it or don't spread it: comparing self-interested versus prosocial motivations for COVID-19 prevention behaviors. *Sci Rep* 11, 20222 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97617-5>
- Kaiser, G. L., & Burke, C. E. (1996). Schizophrenia like syndrome following chronic hydrocephalus in a teenager. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 6 Suppl 1, 39–40.
- Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1995). Decreased predator avoidance in parasitized mice: neuromodulatory correlates. *Parasitology*, 111 (Pt 3), 257–263. <https://doi.org/10.1017/s0031182000081816>
- Klein S. L. (2003). Parasite manipulation of the proximate mechanisms that mediate social behavior in vertebrates. *Physiology & Behavior*, 79(3), 441–449. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(03\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00163-x)
- Klüver, H. & Bucy, P.C. (1938) An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to “psychic

- blindness". *The Journal of Psychology*, 5:1, 3354,
DOI: [10.1080/00223980.1938.9917551](https://doi.org/10.1080/00223980.1938.9917551)
- Kramer, W. (1966). Frontiers of neurological diagnosis in acquired toxoplasmosis. *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia*, 69(1), 43-64.
- Krstic, D., & Knuesel, I. (2013). Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 9(1), 25–34.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.236>
- Kumar, A., Singh, A., & Ekavali (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports: PR*, 67(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
- Kusbeci, O. Y., Miman, O., Yaman, M., Aktepe, O. C., & Yazar, S. (2011). Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25(1), 1–3.
<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181f73bc2>
- Leweke, F. M., Gerth, C. W., Koethe, D., Klosterkötter, J., Ruslanova, I., Krivogorsky, B., Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2004). Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(1), 4–8. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0481-6>
- Lim, S. L., Rodriguez-Ortiz, C. J., & Kitazawa, M. (2015). Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes and Infection*, 17(8), 549–556.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.04.004>
- Mawanda, F., & Wallace, R. (2013). Can infections cause Alzheimer's disease? *Epidemiologic Reviews*, 35(1), 161–180. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs007>
- McConkey, G. A., Martin, H. L., Bristow, G. C., & Webster, J. P. (2012). *Toxoplasma gondii* infection and behaviour – location, location, location? *The Journal of Experimental Biology*, 216, 113–119. <https://doi.org/10.1242/jeb.074153>
- Melzer, T. C., Cranston, H. J., Weiss, L. M., & Halonen, S. K. (2010). Host cell preference of *Toxoplasma gondii* cysts in murine brain: a confocal study. *Journal of Neuroparasitology*, 1, N100505. <https://doi.org/10.4303/jnp/N100505>
- Minchella, D. J. (1985). Host life-history variation in response to parasitism. *Parasitology*, 90(1), 205-216.
- Morales, I., Guzmán-Martínez, L., Cerda-Troncoso, C., Farías, G. A., & Maccioni, R. B. (2014). Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A

- rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 112. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00112>
- Moreno-Treviño, M. G., Castillo-López, J., & Meester, I. (2015). Moving away from amyloid Beta to move on in Alzheimer research. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 2. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00002>
- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular psychiatry*, 12(11), 988–1000. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002006>
- Nesse, R.M. (2005). Natural selection and the regulation of defenses: a signal detection analysis of the smoke detector principle. *Evolution and Human Behavior*, 26, 88–105.
- O'donnell, J. A., & Emery, C. L. (2005). Neurosyphilis: a current review. *Current Infectious Disease Reports*, 7(4), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s11908-005-0060-7>
- Okusaga, O., Yolken, R. H., Langenberg, P., Lapidus, M., Arling, T. A., Dickerson, F. B., Scrandis, D. A., Severance, E., Cabassa, J. A., Balis, T., & Postolache, T. T. (2011). Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *Journal of Affective Disorders*, 130(1-2), 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029>
- Park, J. H., Van Leeuwen, F., & Stephen, I. D. (2012). Homeliness is in the disgust sensitivity of the beholder: relatively unattractive faces appear especially unattractive to individuals higher in pathogen disgust. *Evolution and Human Behavior*, 33(5), 569-577.
- Pearlson, G. D., Garbacz, D. J., Moberg, P. J., Ahn, H. S., & DePaulo, J. R. (1985). Symptomatic, familial, perinatal, and social correlates of computerized axial tomography (CAT) changes in schizophrenics and bipolars. *The Journal of Nervous And Mental Disease*, 173(1), 42–50. <https://doi.org/10.1097/00005053-198501000-00007>
- Pfattheicher, S., Nockur, L., Böhm, R., Sassenrath, C., & Petersen, M. B. (2020). The emotional path to action: empathy promotes physical distancing and wearing of face masks during the COVID-19 pandemic. *Psychological Science*, 31(11), 1363–1373. <https://doi.org/10.1177/0956797620964422>
- Poulin R. (1995). “Adaptive” changes in the behaviour of parasitized animals: a critical review. *International Journal for Parasitology*, 25(12), 1371–1383. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(95\)00100-x](https://doi.org/10.1016/0020-7519(95)00100-x)

- Poulin, R. (2011). *Evolutionary Ecology of Parasites*. Princeton: Princeton University Press. <https://doi.org/10.1515/9781400840809>
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *Plos One*, 6(9), e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>
- Pratt, L. A., & Brody, D. J. (2008). Depression in the United States household population, 2005-2006. *NCHS data brief*, (7), 1–8.
- Ramírez-González, M. G., Flores-Villegas, A. L., Salazar-Schettino, P. M., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Rojas-Ortega, E., & Córdoba-Aguilar, A. (2019). Zombie bugs? Manipulation of kissing bug behavior by the parasite *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 200, 105177. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105177>
- Ramsey, J. M., Peterson, A. T., Carmona-Castro, O., Moo-Llanes, D. A., Nakazawa, Y., Butrick, M., Tun-Ku, E., la Cruz-Félix, K. D., & Ibarra-Cerdeña, C. N. (2015). Atlas of Mexican Triatominae (Reduviidae: Hemiptera) and vector transmission of Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 339–352. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140404>
- Reiber, C., Shattuck, E. C., Fiore, S., Alperin, P., Davis, V., & Moore, J. (2010). Change in human social behavior in response to a common vaccine. *Annals of Epidemiology*, 20(10), 729–733. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.06.014>
- Rozin, P., Millman, L., & Nemeroff, C. (1986). Operation of the laws of sympathetic magic in disgust and other domains. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(4), 703.
- Rupprecht, C. E., Hanlon, C. A., & Hemachudha, T. (2002). Rabies re-examined. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(6), 327–343. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00287-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00287-6)
- Sabbatani, S., & Fiorini, S. (2015). Mycobacterium infection in prehistoric humans: co-evolution in remote ages. *Le Infezioni in Medicina*, 23(1), 83-93.
- Schaller, M., & Murray, D. R. (2008). Pathogens, personality, and culture: disease prevalence predicts worldwide variability in sociosexuality, extraversion, and openness to experience. *Journal of Personality and Social Psychology*, 95(1), 212–221. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.95.1.212>

- Schaller, M., & Park, J. H. (2011). The behavioral immune system (and why it matters). *Current Directions in Psychological Science*, 20(2), 99–103.
<https://doi.org/10.1177/0963721411402596>
- Schaller, M., & Neuberg, S. L. (2012). Danger, disease, and the nature of prejudice (s). In *Advances in Experimental Social Psychology* (Vol. 46, pp. 1-54). Academic Press.
- Schmidt-Rhaesa, A. (1997). *Nematomorpha. Süßwasserfauna von Mitteleuropa*. Vol. 4/4.
- Seitz, B. M., Aktipis, A., Buss, D. M., Alcock, J., Bloom, P., Gelfand, M., & Haselton, M. G. (2020). The pandemic exposes human nature: 10 evolutionary insights. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(45), 27767-27776.
- Senzolo, M., Schiff, S., D'Aloiso, C. M., Crivellin, C., Cholongitas, E., Burra, P., & Montagnese, S. (2011). Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 17(29), 3369–3374. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i29.3369>
- Simeone, J.C., Ward, A.J., Rotella, P. et al. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry* 15, 193. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0578-7>
- Sochocka, M., Zwolińska, K., & Leszek, J. (2017). The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 15(7), 996–1009.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313122937>
- Solnit, R. (2010). *A paradise built in hell: The extraordinary communities that arise in disaster*. Penguin.
- Stibbs H. H. (1985). Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 79(2), 153–157.
<https://doi.org/10.1080/00034983.1985.11811902>
- Suzuki Y. (2002). Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Infectious Diseases*, 185 Suppl 1, S58–S65.
<https://doi.org/10.1086/337999>
- Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2003). *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*, 9(11), 1375–1380. <https://doi.org/10.3201/eid0911.030143>

- Tedford, E., & McConkey, G. (2017). Neurophysiological changes induced by chronic toxoplasma gondii infection. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 6(2), 19.
<https://doi.org/10.3390/pathogens6020019>
- Thomas, F., Schmidt-Rhaesa, A., Martin, G., Manu, C., Durand, P., & Renaud, F. (2002). Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts? *Journal of Evolutionary Biology*, 15(3), 356-361.
- Thomas, F., Ulitsky, P., Augier, R., Dusticier, N., Samuel, D., Strambi, C., Biron, D. G., & Cayre, M. (2003). Biochemical and histological changes in the brain of the cricket *Nemobius sylvestris* infected by the manipulative parasite *Paragordius tricuspidatus* (Nematomorpha). *International Journal for Parasitology*, 33(4), 435–443. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(03\)00014-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(03)00014-6)
- Thomas, F., Adamo, S., & Moore, J. (2005). Parasitic manipulation: where are we and where should we go? *Behavioural Processes*, 68(3), 185–199.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.06.010>
- Tomonaga K. (2004). Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends in Molecular Medicine*, 10(2), 71–77.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2003.12.001>
- Tybur, J. M., Lieberman, D., Kurzban, R., & DeScioli, P. (2013). Disgust: evolved function and structure. *Psychological Review*, 120(1), 65–84.
<https://doi.org/10.1037/a0030778>
- Vyas, A., Kim, S. K., Giacomini, N., Boothroyd, J. C., & Sapolsky, R. M. (2007). Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(15), 6442–6447.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0608310104>
- Webster, J. P., Lamberton, P. H., Donnelly, C. A., & Torrey, E. F. (2006). Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proceedings of the Royal Society*, 273(1589), 1023–1030.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3413>
- Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2010). *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitologica*, 57(2), 95–104.
<https://doi.org/10.14411/fp.2010.012>
- Williams, G. C., & Nesse, R. M. (1991). The dawn of Darwinian medicine. *The Quarterly Review of Biology*, 66(1), 1–22. <https://doi.org/10.1086/417048>

- Wozniak, M. A., Mee, A. P., & Itzhaki, R. F. (2009). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *The Journal of Pathology*, 217(1), 131–138. <https://doi.org/10.1002/path.2449>
- Xiao, J., Prandovszky, E., Kannan, G., Pletnikov, M. V., Dickerson, F., Severance, E. G., & Yolken, R. H. (2018). Toxoplasma gondii: biological parameters of the connection to Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(5), 983–992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby082>
- Yagmur, F., Yazar, S., Temel, H. O., & Cavusoglu, M. (2010). May Toxoplasma gondii increase suicide attempt-preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Science International*, 199(1-3), 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.02.020>
- Zaki J. (2020). Catastrophe Compassion: understanding and extending prosociality Under Crisis. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(8), 587–589. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.05.006>