

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Forejtková Zita**

Možnosti pohlavního přenosu toxoplazmózy

Options of the sexual transmission of toxoplasmosis

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. Šárka Kaňková, Ph.D.

Praha, 2016



**Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat RNDr. Šárce Kaňkové, Ph.D., vedoucí této bakalářské práce, za odborné vedení, pomoc a cenné rady. Dále bych ráda poděkovala prof. RNDr. Jaroslavu Flegrovi, CSc. za konzultace a mnoho užitečných rad.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 5. 2016

.....

## **Abstrakt**

Toxoplazmóza je onemocnění, které způsobuje kokcidie *Toxoplasma gondii*. Toto onemocnění se vyskytuje u lidí i teplokrevných zvířat po celém světě a má velký ekonomický i lékařský význam. Předložená bakalářská práce obsahuje souhrn dosavadních informací o možnosti pohlavního přenosu *T. gondii*. Byly potvrzeny sexuální přenosy u teplokrevných živočichů. Byla zjištěna vyšší prevalence toxoplazmózy u lidí, kteří jsou nakaženi některými pohlavními chorobami. Existují i další nepřímé důkazy podporující hypotézu pohlavního přenosu *T. gondii*. Tento způsob přenosu by mohl hrát významnou roli zejména během těhotenství a u osob se sníženou schopností imunitní odpovědi.

**Klíčová slova:** *Toxoplasma gondii*, toxoplazmóza, pohlavní přenos, nechráněný pohlavní styk, kongenitální infekce, rizikové faktory, HIV, AIDS

## **Abstract**

Toxoplasmosis is a disease caused by coccidia *Toxoplasma gondii*. This disease occurs in humans and warm-blooded animals throughout the world and is matter of great economic and medical importance. This bachelor thesis contains a summary of current information on the possibility of sexual transmission of *T. gondii*. Sexual transmission was confirmed in warm-blooded animals. A higher prevalence of toxoplasmosis was found in people who are infected with some venereal diseases. There is another indirect evidence supporting the hypothesis of sexual transmission of *T. gondii*. This route of transmission could play an important role, especially during pregnancy and to people with impaired immune responses.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, sexual transmission, unprotected sex, congenital infection, risk factors, HIV, AIDS

## Obsah

1	Úvod .....	6
2	<i>Toxoplasma gondii</i> .....	8
3	Sexuální přenos <i>Toxoplasma gondii</i> u zvířat .....	10
4	Sexuální přenos toxoplazmózy u lidí .....	12
4.1	Argumenty podporující hypotézu sexuálního přenosu .....	12
4.2.	Argumenty proti hypotéze sexuálního přenosu.....	16
5	Podmínky pro sexuální přenos .....	18
6	Prevence .....	21
7	Závěr.....	22
8	Seznam použité literatury.....	24

# 1 Úvod

*Toxoplasma gondii* je jednobuněčný parazit, patřící mezi vícehostitelské kokcidie (Levin 1988). Onemocnění, které způsobuje, se nazývá toxoplazmóza. Toto onemocnění je nejrozšířenějším protozoárním onemocněním mírného pásu a má nejen ekonomický, ale také velký veterinární a lékařský význam. *T. gondii* patří k nejjintenzivněji studovaným kokcidiím (Tenter *et al.* 2000).

Prevalence toxoplazmózy se celosvětově pohybuje od 4 % do 85 % (Tenter *et al.* 2000). V České republice je prevalence toxoplazmózy okolo 30 % (Kodym *et al.* 2001).

Existuje několik způsobů nákazy. Lidé i jiná teplokrevná zvířata se mohou infikovat vodou či jídlem kontaminovaným oocystami (například špatně očištěnou kontaminovanou kořenovou zeleninou). Dalším způsobem nákazy může být požití syrového nebo špatně tepelně upraveného masa s tkáňovými cystami (Dubey and Beattie 1988).

U člověka i zvířat je možné se nakazit také vertikálním přenosem. *T. gondii* se přenese z matky na její plod během těhotenství. Tento způsob přenosu se nazývá kongenitální infekce a proběhne jen tehdy, pokud je matka v akutní fázi infekce, neboť přes placentu prochází pouze stádium tachyzoitů (Desmonts and Couvreur 1974). Pokud je matka vystavena infekci čtyři až šest měsíců (nebo dříve) před početím, získá protilátky proti tomuto parazitu a při následném vystavení riziku získání *T. gondii* během těhotenství nedojde již k nové nákaze a tedy ani ke kongenitální infekci. Toto ovšem platí pouze pro matky zdravé, bez AIDS či systémového erythematodes lupusu (Wechsler *et al.* 1985).

Pokud dojde ke kongenitální infekci, následky mohou být různě závažné. Nejzávažnějším případem je potrat infikovaného plodu nebo porod již mrtvého dítěte. Projevy, které se mohou vyskytnout u plodu, jsou zvýšení objemu mozkomíšni tekutiny v mozkových komorách (hydrocefalus), kalcifikace mozkových ložisek a zánět oční sítnice a živnatky (chorioretinitis) (Wolf *et al.* 1939), předčasně ukončený růst mozku (mikrocefalie), výrazně zmenšené celé oko (mikroftalmus), zánět srdečního svalu, šedý zákal (katarakt) či žloutenka (Kravetz and Federman 2005). U narozených dětí se může projevit jednostranná nebo oboustranná slepota (Langset *et al.* 1970), různé neurologické poruchy a snížené nebo nízké IQ. Přibližně 85 % infikovaných dětí však nemá žádné příznaky. Míra projevů závisí na době, kdy během těhotenství k infekci došlo (Wilson *et al.* 1981). Nejzávažnější následky byly pozorovány u

potomků matek, které byly nakažené v prvním nebo druhém trimestru těhotenství (Desmonts and Couvreur 1974).

Vážné následky může mít infekce toxoplazmózou u imunodeficientních pacientů. U těchto pacientů nastávají komplikace i v latentní fázi toxoplazmózy, kdy nemoc v případě imunodeficience může opět propuknout. U pacientů s HIV nebo AIDS je toto propuknutí pozorováno a může se projevit jako CNS toxoplazmóza, což je onemocnění centrální nervové soustavy, které může vést až ke smrti (Grant *et al.* 1990).

V poslední době se diskutuje o další možné cestě přenosu *T. gondii* a to pohlavním stykem. Vzhledem k tomu, jak vážné následky může *T. gondii* způsobit u těhotných žen a jedinců s poruchou imunity, možný pohlavní přenos tohoto prvoka hraje nejen z epidemiologického hlediska velmi významnou roli. Je proto více než nutné této problematice věnovat dostatečnou pozornost.

Hlavním cílem předložené práce je shrnout dosavadní poznatky o možnostech pohlavního přenosu *T. gondii* a zaměřit se na možnost tohoto přenosu hlavně u lidí. Vzhledem k tomu, že zvolené téma je doposud velmi málo prostudovanou oblastí, dílčím cílem této práce je najít nejen přímé, ale i nepřímé důkazy podporující hypotézu možného pohlavního přenosu *T. gondii*.

## 2 *Toxoplasma gondii*

*T. gondii* (Nicolle and Manceaux, 1908) patří do kmene Apicomplexa, třídy Coccidea, řádu Eimeriida, čeledi Sarcocystidae (Levine 1988).

Jejími definitivními hostiteli jsou kočkovité šelmy. Mezihostitelem mohou být všechna teplokrevná zvířata včetně člověka (Dubey and Beattie 1988). V mezihostiteli prochází parazit dvěma fázemi. V první fázi (akutní fáze) se tachyzoiti rychle asexuálně množí v různých buňkách živočicha a buňku následně opouští. V druhé asexuální fázi začne poslední generace tachyzoitů tvořit tkáňové cysty a v nich se změni tachyzoiti na bradyzoity (latentní fáze). Tyto cysty najdeme nejčastěji v tkáních nervové soustavy nebo v soustavě svalové, méně často mohou být i v ostatních orgánech, např. v plicích, játrech, ledvinách a oku. Tkáňové cysty přetrvávají v hostiteli po celý život (Dubey *et al.* 1998). Po požití tkáňové cysty definitivním hostitelem, tedy kočkovitou šelmou, se začnou bradyzoiti opět nepohlavně množit a dostanou se do epitelálních buněk tenkého střeva. Zde začíná sexuální fáze životního cyklu, jejímž výsledkem jsou oocysty. Ty obsahují dvě sporocysty, z nichž každá obsahuje čtyři sporozoity. Oocysty jsou postupně uvolňovány do lumen střeva a odtud odchází společně s exkrementy. Infekční je pouze oocysta, která projde sporulací. K tomu dochází zhruba po 24 hodinách v přítomnosti kyslíku. Vysporulovaná oocysta může být požitá mezihostitelem a cyklus se může opakovat (Dubey and Beattie 1988; Dubey *et al.* 1998).

Akutní fáze u imunokompetentního člověka obvykle probíhá bez vážnějších klinických příznaků, v některých případech se může objevit zvětšení lymfatických uzlin, horečka, únava, bolest svalů, bolest hlavy, nebo zánět sítnice (Bowie *et al.* 1997).

Latentní fázi toxoplazmózy a jejím vlivem na člověka se zabývá mnoho prací. Je známo, že latentní toxoplazmóza ovlivňuje psychický vývoj člověka. Například u lidí s latentní toxoplazmózou a s vrozenými predispozicemi lze pozorovat vyšší výskyt schizofrenie (Horacek *et al.* 2012), bipolární poruchy (Pearce *et al.* 2012), obsesivně-kompulzivní poruchy (Miman *et al.* 2010) nebo autismu (Prandota 2010).

Existují práce, které dokazují, že lidé s latentní toxoplazmózou mají častější sklony k sebevraždám (Arling *et al.* 2009; Ling *et al.* 2011; Okusaga *et al.* 2011; Hsu *et al.* 2014). Na protilátky proti *T. gondii* byli testováni lidé, kteří se pokusili o sebevraždu, a 41 % z nich bylo

*Toxoplasma*-pozitivních (Yagmur *et al.* 2010). Lidé s latentní toxoplazmózou mají také delší reakční dobu (Havlicek *et al.* 2001), což by mohlo způsobovat, že tito lidé mají zvýšenou pravděpodobnost pracovních úrazů nebo autonehod (Flegr 2013).

Latentní toxoplazmóza způsobuje u lidí změny chování i osobnosti. Tyto změny se ovšem liší v závislosti na pohlaví. U žen v latentní fázi toxoplazmózy byl během experimentu pozorován reciproční altruismus. U obou pohlaví se zjistila menší velkorysost (Lindová *et al.* 2010). Dále bylo pomocí dotazníku zjištěno, že se u obou pohlaví projevuje vyšší extroverze a také jsou tito lidé méně svědomití (Lindová *et al.* 2012).

V posledních letech bylo zjištěno, že latentní toxoplazmóza ovlivňuje i průběh těhotenství a prenatální vývoj plodu. V 16. týdnu těhotenství stanoveném na základě data poslední menstruace měly matky s latentní toxoplazmózou podle ultrazvukového vyšetření mladší plod než matky *Toxoplasma*-negativní. Ženy s latentní toxoplazmózou měly dále v průměru o 1,3 dnů delší těhotenství, a to jak podle poslední menstruace, tak podle ultrazvukového vyšetření. (Kaňková and Flegr 2007). Bylo prokázáno, že ženám s latentní toxoplazmózou se rodí častěji chlapci. (Kaňková *et al.* 2007). Narozené děti matek s latentní toxoplazmózou mají zpomalený psychomotorický vývoj v prvních osmnácti měsících života (Kaňková *et al.* 2012).

### 3 Sexuální přenos *Toxoplasma gondii* u zvířat

Sexuální přenos *T. gondii* byl zjištěn hned u několika druhů teplokrevných zvířat. V této práci bude zmínka o psech, ovcích, kozách, králících a krysách.

Nejvíce promořená skupina psů jsou psi toulaví, kteří tvoří rezervoár pro další šíření *T. gondii* a to z důvodu, že jsou to masožravci a mimo jiné se živí odpadky (El Behairy *et al.* 2013). Sexuální přenos *Toxoplasmy* byl u psů prokázán. Studie byla provedena na skupině nakažených psů, u kterých byla ve tkáni varlat nalezena *T. gondii*. Jejich sperma bylo použito na umělé oplodnění *Toxoplasma*-negativních fen. U všech fen a štěňat byla po porodu diagnostikována toxoplazmóza. Všichni potomci zemřeli do osmnácti dnů (Arantes *et al.* 2009).

Další významnou skupinou živočichů, u kterých je znám sexuální přenos, jsou ovce. Berani, infikovaní oocystami, a jedinci, nakažení podkožně tachyzoity *T. gondii*, byli použiti pro přirozené páření se sérologicky negativními samicemi. Při následném testování bylo zjištěno, že infikováno bylo pět z deseti samic. Tyto výsledky prokázaly existenci sexuálního přenosu *T. gondii* u ovcí s následným vertikálním přenosem na jejich jehňata (Lopes *et al.* 2013).

Toxoplazmóza je pravidelně označována jako jedna z hlavních příčin potratů u ovcí hned v několika zemích (Underwood and Rook 1992). Reprodukční poruchy, jako jsou aborty, narození slabých, v krajním případě neživotaschopných jedinců, způsobují značné ekonomické ztráty (Pereira-Bueno *et al.* 2004).

Podobný výzkum probíhal u koz. Jeden samec byl infikován orálně oocystami a druhý podkožně tachyzoity. Po potvrzení infekce ze vzorku spermatu samců došlo k přirozenému páření (každý samec s pěti samicemi). Po páření byly testovány tkáně samic, plodu a tkáně placenty. Výsledek experimentu ukázal, že nakaženo bylo deset z dvanácti samic, přičemž dvě samice sloužily jako kontrolní skupina (Santana *et al.* 2013).

U králíků byl zkoumán sexuální přenos *T. gondii* i s ohledem na stav pochvy. Samice byly rozděleny do skupin se zánětem pochvy, s poraněním pochvy, s colpomycosistovou infekcí a s normálním stavem pochvy. Samice byly vystaveny umělému oplodnění – výsledek testu prokázal sexuální přenos *T. gondii*. Všechny samice byly po oplodnění infikované *T. gondii*. Bylo také prokázáno, že na přenos nemá vliv ani jeden ze sledovaných faktorů, tedy že k infekci může dojít i u samin se zdravou pochvou (Liu *et al.* 2006).

Pohlavní přenos byl detailně zkoumán i u laboratorních potkanů. U samic byla po čtyřech týdnech od páření s infikovaným samcem odebrána a testována mozková tkáň. Gravidní samice byly testovány na primární protilátky. V tomto experimentu bylo nakaženo 43 z 69 narozených mláďat a teorie o pohlavním přenosu byla tedy opět potvrzena (Dass *et al.* 2011).

Byla však publikována i práce, která hypotézu o pohlavním přenosu *T. gondii* nepotvrdila. Pohlavní přenos toxoplazmózy nebyl potvrzen ve studii „*Toxoplasma gondii*: sexual transmission in mice,“ Asgari *et al.* (2015). Dvacet samic myši bylo postupně připuštěno ke čtyřem infikovaným samcům, kterým bylo po aplikování tachyzoitů odebráno a testováno sperma na přítomnost protilátek proti *T. gondii*. Po spáření s infikovanými samci otěhotněly jen čtyři samice. V kontrolní skupině, taktéž s dvaceti samicemi a čtyřmi zdravými samci, otěhotnělo sedmnáct samic. U čtyř samic, které se pářily s nakaženými samci, neproběhly žádné potraty ani narození mrtvých mláďat. Z toho byl odvozen závěr, že u myši se toxoplazmóza nešíří pohlavním stykem. Tato práce se také zabývá otázkou, zda *T. gondii* má vliv na samičky a jejich výběr sexuálního partnera. Ani tento vliv nebyl potvrzen (Asgari *et al.* 2015).

Je ovšem nutné zmínit, že v jednotlivých publikovaných pracích mohly být použity k nákaze různé kmeny *T. gondii* lišící se svou virulencí a odlišné kmeny myši, které mohou být různě rezistentní.

## 4 Sexuální přenos toxoplazmózy u lidí

Hypotézy o sexuálním přenosu jsou známé už dlouhou dobu. První výzkum na toto téma byl proveden již v roce 1971, kdy byla zjištěna přítomnost *T. gondii* v ejakulátu několika mužů (Disko *et al.* 1971).

Další zmínku o možnosti sexuálního přenosu lze nalézt v knize „Toxoplasmosis of Animals and Man“ z roku 1988. V knize je uvedeno, že předávání *T. gondii* během sexuálních aktivit včetně líbání je zřejmě možné, ale vzácné a epidemiologicky nedůležité (Dubey and Beattie. 1988).

Hypotézu o pohlavním přenosu můžeme najít v práci o *T. gondii* z roku 1990; ta popisuje nález *T. gondii* v tkáni varlat u pacientů se syndromem získané imunitní nedostatečnosti (De Paepe *et al.* 1990).

### 4.1 Argumenty podporující hypotézu sexuálního přenosu

Prof. J. Flegr shrnul sedm argumentů, které podporují hypotézu pohlavního přenosu u lidí (Flegr *et al.* 2014). V této kapitole budou jednotlivé argumenty podrobně rozebrány a dále budou předloženy nové argumenty podporující hypotézu pohlavního přenosu u lidí.

#### 1. argument

*T. gondii* je přítomna v tkáni varlat a ejakulátu několika živočišných druhů včetně člověka (Flegr *et al.* 2014). O nalezení *T. gondii* v ejakulátu existuje mnoho prací, ať už u zvířat (Arantes *et al.* 2009; Pereira-Bueno *et al.* 2004; Santana *et al.* 2013; Dass *et al.* 2011) tak u člověka (Disko *et al.* 1971; De Paepe *et al.* 1990). Existují důkazy o pohlavním přenosu u některých druhů živočichů (podrobněji se této problematice věnuje kapitola „Sexuální přenos *Toxoplasma gondii* u zvířat“).

#### 2. argument

Až u dvou třetin těhotných žen nelze vysvětlit nákazu pomocí dosavadních rizikových faktorů (Flegr *et al.* 2014). Tento bod potvrzuje i práce Boyer *et al.* (2005). Autoři práce uvádí, že u 52 % žen, které porodily infikované děti, nelze najít žádný rizikový faktor, kterému by měly být během těhotenství vystaveny.

### 3. argument

Prevalence toxoplazmózy u žen v plodném věku v jednotlivých zemích koreluje s výskytem pohlavně přenosných chorob (hlavně gonorrhoea, syfilis a chlamydióze). Vztahy mezi následujícími prevalencemi jsou možné kvůli společnému rizikovému faktoru. Tímto rizikovým faktorem je nechráněný pohlavní styk (Flegr *et al.* 2014).

V práci Simpure *et al.* z roku 2006, jejíž téma je *T. gondii* u těhotných žen, je také zmíněn přenos pohlavním stykem v souvislosti s infekcí hepatitidy B (Simpure *et al.* 2006). Ta je přenosná např. krevní cestou díky nesterilním infekčním jehlám, z matky na dítě během porodu a také během pohlavního styku.

Další nemoc, která bude zmíněna, je rakovina. Podle čínského výzkumu je 35,56 % pacientů s rakovinou nakaženo *T. gondii*. V kontrolní skupině to bylo výrazně méně 17,44 %. Čínská práce dále zkoumá prevalenci toxoplazmózy s ohledem na různé druhy rakoviny. Nejvyšší séroprevalence toxoplazmózy byla zjištěna u pacientů s rakovinou plic (60,94 %), dále u pacientek s rakovinou děložního čípku (50 %) a u pacientů s rakovinou mozku (42,31 %) (Cong *et al.* 2015).

Pro předloženou práci je významná prevalence 50 % u pacientek s rakovinou děložního čípku. Ta je způsobena lidským papillomavirusem, kterého je několik typů. K přenosu infekce dochází nejčastěji pohlavním stykem (Schneider and Koutsky 1992). Lidský papillomavirus je spojen s mnoha rizikovými faktory. Ve finské práci Syrjänen *et al.* jsou díky dotazníkové studii tyto faktory ověřeny. Zde uvádím jen některé z nich. Jedním z hlavních faktorů je nepoužívání kondomu během pohlavního styku. Výskyt papillomaviru koreluje s výskytem pohlavních chorob (např. kapavky). Pacientky měly více sexuálních partnerů (jak současných, tak i minulých), a také více náhodných vztahů než kontrolní skupina žen (Syrjänen *et al.* 1984).

Po porovnání výsledků práce o papillomaviru (Syrjänen *et al.* 1984) s výsledky práce o faktorech pro nákazu *T. gondii* v práci Prasetyo *et al.* (2014) společně s hypotézou Flegra (Flegr *et al.* 2014) lze dojít k závěru, že se některé rizikové faktory shodují. Na základě tohoto zjištění lze navrhnout, že by mohlo docházet k šíření infekce stejnou cestou u obou onemocnění, a to cestou pohlavního přenosu.

Druhým, ještě významnějším faktorem, je nákaza virem HIV, popřípadě propuknutí AIDS. U pacientů s HIV či AIDS je *T. gondii* důležitý oportunistický patogen. Z 92 zkoumaných

pacientů byly u 46 pacientů (50 %) nalezeny protilátky proti *T. gondii* (Galván Ramírez *et al.* 1997). Americká práce z roku 1990 se zabývá toxoplazmózou v centrální nervové soustavě u pacientů s AIDS. Podle jejích dat je 24 % pacientů postihnuto právě tímto onemocněním. Dále je uváděno, že pacienti s AIDS a CNS toxoplazmózou mají jen 28% šanci na přežití (Grant *et al.* 1990).

Největší riziko hrozí ještě nenarozeným dětem HIV pozitivních matek. Zde může dojít až k potratu plodu. Podle Afrického výzkumu je ve státě Burkina Faso 25,3 % matek s HIV nakaženo toxoplazmózou (Simpore *et al.* 2006). V thajské práci Wanachiwanawin *et al.* je uvedeno, že je v Thajsku nakaženo *T. gondii* 53,7 % HIV pozitivních matek (Wanachiwanawin *et al.* 2001).

HIV je vir přenosný mimo jiné i během nechráněného pohlavního styku (Laga *et al.* 1993). Tento vir způsobuje nemoc AIDS, kdy dochází k postupnému selhávání imunitního systému pacienta. Takto nemocný člověk snadno podlehne jakékoli infekci, např. toxoplazmóze. Právě toxoplazmóza patří mezi časté oportunistické patogeny pacientů s AIDS, kdy se pacient nedokáže účinně bránit infekci např. po požití infikované zeleniny (Galván Ramírez *et al.* 1997). Další možný důsledek toho, že pacienti s HIV popřípadě s AIDS mají v mnoho případech i toxoplazmózu, je, že *T. gondii* i HIV mají opět společné rizikové faktory jako je rizikové chování, promiskuita a nechráněný pohlavní styk. I zde je tudíž možné předpokládat stejný mechanismus přenosu, kterým je pohlavní přenos.

#### **4. argument**

V některých zemích je zaznamenán zvýšená incidence, toxoplazmózy u žen (nikoli však u mužů) v plodném věku (Flegr *et al.* 2014). Konkrétně můžeme pozorovat v některých zemích zvýšený výskyt toxoplazmózy u žen ve věku 25 - 35 let (Kodym *et al.* 2000).

Rizikovým faktorem, v důsledku kterého se v této věkové skupině zvyšuje prevalence, může být i častější kontakt vdaných žen se syrovým masem nebo již výše zmíněný nárůst nechráněných pohlavních styků po svatbě. U svobodných žen se naopak předpokládá, že převažuje chráněný pohlavní styk (Flegr *et al.* 2014). Tyto údaje jsou z doby, kdy ještě nebylo tolik rozšířené užívání hormonální antikoncepce, a proto se zde s touto možností ochrany před otěhotněním nepočítá.

Je možné, že tento věkový rozsah může být spojen se snahami žen otěhotnět. Bylo zjištěno, že *T. gondii* způsobuje poškození reprodukčních orgánů u obou pohlaví. Podle dostupných dat byl zaznamenán vysoký výskyt *T. gondii* u sterilních mužů, avšak přímá příčinná souvislost nebyla dokázána. Zatím víme, že *T. gondii* může u samců způsobit dočasné poškození reprodukčních orgánů a sníženou produkci některých hormonů (zejména thyroïdních hormonů) (Dalimi *et al.* 2013). Kvůli poruchám reprodukčních orgánů by se mohla s postupem času zvýšit frekvence pohlavních styků za účelem početí a stoupnout tak pravděpodobnost infekce.

### **5. argument**

Existuje časová závislost mezi infekcí toxoplazmózy a spuštěním schizofrenie u jedinců, kteří pro ni mají predispozice. Přitom právě u žen nakažených toxoplazmózou vypuká schizofrenie kolem 27 roku věku, tj. zhruba o 3 roky později než u mužů. U nenakažených žen vypuká schizofrenie přibližně ve stejném věku jako u nakažených i nenakažených mužů. Tento důkaz by mohl být spojen s výše zmíněným věkovým vrcholem incidence toxoplazmózy u žen (Flegr *et al.* 2014).

### **6. argument**

Počet infikovaných lidí toxoplazmózou se ve vyspělých zemích za posledních 20 let výrazně snížil, což by mohlo souviset s preventivními opatřeními, která se začala propagovat v souvislosti s pandemií AIDS (Flegr *et al.* 2014).

### **7. argument**

Pravděpodobnost nákazy toxoplazmózou u těhotných žen pozitivně koreluje s množstvím nechráněných pohlavních styků s otcem dítěte před otěhotněním (Flegr *et al.* 2014).

### **8. argument**

Byla zaznamenána zvýšená prevalence toxoplazmózy u lidí se zvýšenou promiskuitou.

Na tento fakt narazil C. Alvarado-Esquivel *et al.* v práci z roku 2006. Jeho tým pracoval s lidmi z psychiatrické léčebny a zkoumal vliv infekce *T. gondii* na psychické zdraví. Multivariační analýza ukázala, že infekce souvisí i s mírou promiskuity (Alvarado-Esquivel *et al.* 2006).

Jedna z nejnovějších prací Alvarado-Esquivel *et al.* (2015) se zabývá prevalencí *T. gondii* u sexuálních pracovníků v Mexiku. Testem na přítomnost protilátek prošlo 136 sexuálních pracovníků a protilátky proti *T. gondii* byly nalezeny u 15,4 % z nich. V porovnání s kontrolní

skupinou, kde byly protilátky nalezeny u 6,7 % žen, je tento rozdíl vysoce statisticky významný (Alvarado-Esquivel *et al.* 2015).

Indonéská práce z roku 2014 se zabývá muži, kteří provozují pohlavní styk s muži, a jejich demografií, charakteristikou chování a prevalencí různých chorob včetně toxoplazmózy. V této studii je 30,8 % homosexuálních mužů nakaženo toxoplazmózou. Podle této práce má na infekci *T. gondii* vliv přítomnost tetování, provozování pohlavního styku (análního i vaginálního) bez použití prezervativu a rizikové chování (Prasetyo *et al.* 2014).

## **9. argument**

Byla zjištěna zvýšená prevalence toxoplazmózy u otců kongenitálně nakažených dětí.

Posledním argumentem v předložené práci je výsledek Contopoulos-Ioannidis *et al.* (2015). Zabývají se četností a dobou, kdy byli nakaženi rodinní příslušníci kongenitálně nakažených potomků. Konkrétně jde o dobu, kdy byl nakažen otec a ta je porovnávána s dobou infekce matky infikovaného dítěte. V práci jsou zohledněné také další rizikové faktory. Celkem 36 % testovaných otců bylo *Toxoplasma*-pozitivních, což je mnohem více než v běžné populaci. Ve Spojených státech je séroprevalence 9,8 % u mužů ve věku 12 – 49 let. Na základě získaných výsledků autoři studie navrhují, že by mohl existovat další mechanismus přenosu *T. gondii*. Tím by mohl být již zmiňovaný sexuální přenos u lidí. Zároveň upozorňují na to, že pokud by *T. gondii* byla sexuálně přenosná, muži a ženy by měli být poučeni o rizicích spojených s nechráněným pohlavním stykem s osobami s pozitivním nebo neznámým statutem infekce. Jednalo by se zejména o poučení žen v těhotenství a osob, které mají sníženou imunitní odpověď (Contopoulos-ioannidis *et al.* 2015).

## **4.2. Argumenty proti hypotéze sexuálního přenosu**

Na rozdíl od jiných druhů savců nebyly u lidí doloženy žádné přímé důkazy o možném pohlavním přenosu toxoplazmózy. Uskutečnění experimentálního přenosu nákazy *T. gondii* z muže na ženu pohlavní cestou není z etických důvodů možný, na rozdíl od zvířecího modelu, kde byl tento experiment několikrát uskutečněn (Lopes *et al.* 2013; Santana *et al.* 2013; Dass *et al.* 2011).

Ve výše zmíněné práci prof. Flegra a jeho týmu (2014) najdeme kromě argumentů, které podporují hypotézu o pohlavním přenosu, i jeden argument proti ní. V této práci se ukázal negativní vztah mezi infekcí *T. gondii* a počtem předchozích sexuálních partnerů, s kterými daná žena provozovala nechráněný styk. Je hned několik možností, proč tomu tak je. První možností je, že u žen s latentní formou toxoplazmózy se projeví změny osobnosti s touto fází onemocnění spojené (Flegr *et al.* 2000; Lindová *et al.* 2010). Další možností může být snížení hladiny testosteronu v krvi infikovaných žen (Flegr *et al.* 2008), která může vést k tomu, že ženy méně vyhledávají další sexuální partnery.

Některé otázky průběhu sexuálního přenosu jsou ne zcela zodpovězené, např. jak se dostanou tachyzoiti ze spermatu do krevního oběhu ženy.

## 5 Podmínky pro sexuální přenos

Aby byl uskutečněn sexuální přenos z muže resp. samce na ženu resp. samici, je potřeba splnění hned několika podmínek. První podmínkou je, že *T. gondii* se musí dostat do tkáně varlat. Další podmínkou je, že *T. gondii* musí být v ejakulátu životaschopná, aby byla schopná nakazit ženu. Poslední podmínkou je proniknutí z ženského pohlavního ústrojí do krevního oběhu.

Varlata patří mezi imunitně privilegované orgány, kde některé imunitní reakce chybí (Jacobson *et al.* 2011). Najdeme zde krev-varle rozhraní (BTB), které tvoří jednu z nejneprostupnějších bariér v savčím těle. Tato bariéra je tvořena seminiferární výstelkou na bazální a apikální část. Spermatogeneze i spermiogeneze probíhají v apikální vrstvě. Ovšem obnova, diference spermatogonií i buněčný cyklus proběhne až do stádia preleptotene spermatocytů mimo BTB v bazálním prostoru epitelu (De Rooij 2009). BTB prochází během spermatogeneze rozsáhlou restrukturalizací. To je nutné pro přechod preleptoténích spermatocytů skrze BTB (Li *et al.* 2010). Zde je nutné zabránit tvorbě protilátek proti meiotickým a postmeiotickým buňkám (Cheng *et al.* 2012). Právě tohoto jevu mohou využít tachyzoiti, a tak se dostat skrze BTB společně s preleptoténími spermatocyty.

U potkanů můžeme *T. gondii* pozorovat ve varlatech čtvrtý až pátý den po naočkování. To znamená, že *T. gondii* projde bariérou a následně se rychle namnoží v tomto imunitně privilegovaném orgánu (Hitziger *et al.* 2005). Zatím není jasné, jestli jsou tachyzoiti ve tkáni varlat přítomni pouze během, nebo bezprostředně po akutní fázi infekce. Nevíme tedy, zda se neobjevují i během latentní fáze toxoplazmózy (Flegr *et al.* 2014).

U výše zmiňovaných prací, které se zabývají přítomností *T. gondii* ve spermatu některých zvířat, byla dokázána zároveň životaschopnost a infekčnost parazita, protože došlo po oplození k infekci samice.

Poslední podmínkou pro uskutečnění pohlavního přenosu je, že se *T. gondii* musí dostat z ejakulátu v pohlavních cestách ženy do jejího krevního oběhu. Touto problematikou se zabýval Alvarado-Esquivel *et al.* (2015). Ten zaznamenal zvýšenou prevalenci *T. gondii* u sexuálních pracovníků v Mexiku a navrhuje možný pohlavní přenos *T. gondii*. V této práci je uvedeno, že s infekcí je také spojeno zranění pohlavních cest během sexu. Autoři přichází s hypotézou, že by pohlavní přenos *T. gondii* mohl být uskutečněn díky poraněné kůži či sliznici pohlavních cest ženy (Alvarado-Esquivel *et al.* 2015). Ovšem tato možnost je jen

předpoklad a není zcela prozkoumána. Podobnou hypotézou se zabýval tým S. Liu, kde bylo na králičím modelu dokázáno, že stav nebo zranění dělohy nemá na přenos *T. gondii* žádný vliv, že k němu dochází i ve zdravé děloze (viz v kapitole „Pohlavní přenos u zvířat“) (Liu *et al.* 2006).

Některé výzkumy ukázaly, že určitou roli by mohly v pohlavním přenosu hrát i pohlavní hormony. Jedním z nich je testosteron, který může mít důležitou funkci v pohlavním přenosu *T. gondii*. Muži, kteří jsou nakaženi tímto parazitem a mají latentní formu toxoplazmózy, mají prokazatelně vyšší hladinu testosteronu ve slinách než *Toxoplasma*-negativní muži (Flegr *et al.* 2008). To má za následek, že muži jsou pro ženy v určité fázi menstruačního cyklu atraktivnější (Penton-Voak *et al.* 2004) a tudíž by mohlo docházet k frekventovanějšímu pohlavnímu styku a efektivnějšímu přenosu *T. gondii* z muže na ženu. Tato hypotéza byla potvrzena u potkanů, kde se předpokládala vyšší přitažlivost *Toxoplasma*-pozitivních samců (Lim *et al.* 2013).

Hladina testosteronu by mohla hrát roli i v pohlavním přenosu z ženy na muže. Je prokázáno, že vysoká hladina tohoto hormonu působí imunosupresivně (Vliagoftis *et al.* 1992). Proto by muži mohli být náchylnější k infekci *T. gondii* a díky výše zdůvodněné větší frekvenci pohlavních styků by měli zvýšenou pravděpodobnost infekce tímto parazitem.

O přenosu z ženy na muže nejsou zatím zveřejněné žádné práce a je zde potenciál pro další možnosti výzkumu. Pokud by tento přenos měl proběhnout, bylo by zapotřebí, aby životaschopní tachyzoiti byli schopni migrovat skrze děložní sliznici, popřípadě skrze sliznici pochvy a dostat se do krevního oběhu muže. *T. gondii* je schopná se dostat přes různé bariéry v našem těle, např. přes hematoencefalickou bariéru, střevní stěnu nebo placentu (Hoff and Carruthers 2002). Existuje tedy možnost, že by byla schopna se dostat i přes sliznici ženských pohlavních cest. *T. gondii* byla nalezena jak v děloze (Remington *et al.* 1960), tak i v pochvě (San Cristobal and Roset 1975) několika žen. Žádná novější data o této problematice zatím nejsou. Pokud by se tachyzoiti dostali do ženských pohlavních cest, bylo by dále zapotřebí, aby se *T. gondii* dostala do krevního oběhu muže. Tento krok by mohl fungovat na stejném principu jako v hypotéze o přenosu z muže na ženu (Alvarado-Esquivel *et al.* 2015), a to díky poranění pokožky penisu. Potom by byly splněné všechny podmínky a pohlavní přenos by mohl být teoretický možný i z ženy na muže. Podle prof. Flegra počet partnerů, se kterými měl člověk nechráněný pohlavní styk, koreluje s nákazou jak u žen, tak i u mužů, není však

jasné, zda za tuto asociaci u mužů nemohou být zodpovědní muži, kteří měli sex s muži (osobní sdělení Flegr, nepublikovaná data).

Ve všech pracích o výskytu *T. gondii* ve tkáni varlat nebo v pohlavních cestách se mluví o přítomnosti tachyzoitů, a to jak u zvířat (Arantes *et al.* 2009; Pereira-Bueno *et al.* 2004; Santana *et al.* 2013; Dass *et al.* 2011), tak i u člověka (Disko *et al.* 1971; De Paepe *et al.* 1990; Remington *et al.* 1960; San Cristobal and Roset 1975). O přítomnosti jiných stádií *T. gondii* v těchto tkáních nejsou zatím žádné práce. Z toho teoreticky vyplývá, že pohlavní přenos by mohl probíhat jen v akutní fázi toxoplazmózy. Nicméně je teoreticky možné, a z hlediska parazita *T. gondii* vysoce výhodné, že by např. ve varlatech byli tachyzoiti kontinuálně uvolňováni z infikovaných buněk i v latentní fázi onemocnění.

## 6 Prevence

Co se týče obecné prevence toxoplazmózy, lidé by se měli vyvarovat požití nedostatečně tepelně upraveného masa a pít správně upravenou vodu (Dubey and Jones 2008). V domácnosti, kde se chová kočka, by se měly dodržovat určité zásady, např. krmení kočky komerčně vyráběnými krmivy nebo správně tepelně upraveným masem. V případě chovu koček v bytě pravidelně každý den čistit kočičí toaletu, aby oocysty nestihly v bytě vysporulovat a nestaly se tak infekčními (Vollaire *et al.* 2005).

Těhotné ženy by se měly vyvarovat kontaktu s neznámými kočkami, při manipulaci s půdou nosit ochranné rukavice, důkladně omývat veškeré ovoce a zeleninu a dodržovat osobní hygienu, např. mytí rukou (Hughes *et al.* 2000). V některých zemích jsou těhotné ženy na toxoplazmózu testovány, v případě seronegativity i vícekrát během těhotenství. Test by se měl provádět nejlépe v prvním trimestru těhotenství, aby se zabránilo následným vážným komplikacím (Goldstein *et al.* 2008).

Jak ženy těhotné, tak i ženy v plodném věku by měly být informovány o možných rizicích infekce *T. gondii* a měly by být poučeny o možných následcích. Zvýšené nebezpečí hrozí také lidem s poruchami imunitního systému.

Co se týče prevence proti pohlavnímu přenosu, najdeme doporučení, že by se měli lidé vyhnout jak vaginálnímu tak i análnímu styku bez prezervativu nebo styku s protějšky s pozitivním či neznámým statutem infekce *T. gondii* (Prasetyo *et al.* 2014; Contopoulos-ioannidis *et al.* 2015).

## 7 Závěr

Hypotéza o možnosti pohlavního přenosu *T. gondii* byla navržena různými autory. Najdeme několik prací, které tuto hypotézu vyvracejí, nicméně v posledních letech byly publikovány studie, které navrženou hypotézu jak přímo tak i nepřímo podporují. Mechanismus přenosu není prozatím podrobně prostudován.

Předložená práce diskutuje podmínky, za kterých by mohl pohlavní přenos proběhnout. Tyto podmínky byly porovnány se získanými daty. Životaschopní tachyzoiti ve spermatu byly potvrzeny, stejně tak i jejich infekčnost, ale právě zde není dostatek informací o možném způsobu transportu parazita z ejakulátu do krevního oběhu ženy. K této problematice existuje hypotéza, která navrhuje možnost přenosu díky poranění pohlavních cest ženy.

Není však vyloučené, že tachyzoiti dokážou proniknout i sliznicí neporaněných pohlavních cest. Budou-li tedy splněny všechny teoretické podmínky, byl by možný pohlavní přenos toxoplazmózy v akutní fázi. O možnostech pohlavního přenosu v latentní fázi toxoplazmózy není zatím dostupný dostatek prací, ale je teoreticky možné, že by např. v testes byli tachyzoiti kontinuálně uvolňováni z infikovaných buněk i v latentní fázi onemocnění. Tento proces by mohl být evoluční adaptací *T. gondii*.

Navrženou hypotézu pohlavního přenosu *T. gondii* podporuje fakt, že více *Toxoplasma*-infikovaných bylo nalezeno mezi promiskuitními lidmi a skupinou sexuálních pracovníků.

Tomuto závěru nasvědčuje i vztah mezi *T. gondii* a lidským papillomavirem. Vzhledem k tomu, že mají stejné některé rizikové faktory, můžeme diskutovat o stejném způsobu přenosu, tj. pohlavní přenos.

V neposlední řadě tuto hypotézu podporují i potvrzené sexuální přenosy u mnoha teplokrevných živočichů (králíků, psů, ovcí, potkanů). Výjimkou jsou myši, kde pohlavní přenos zatím potvrzen nebyl.

V bakalářské práci je rozvinuta i teorie zabývající se směrem přenosu infekce způsobené *T. gondii*. Vzhledem k tomu, že k zmíněné problematice je málo zdrojů, současný závěr, že směr přenosu je možný z muže na ženu i z ženy na muže, je bez dalších podrobnějších prací jen hypotézou.

Toxoplazmóza je vážné onemocnění jak pro těhotné ženy, tak i pro lidi s poruchami imunitního systému, a proto je důležité najít a popsat všechny možné cesty přenosu tohoto parazita. V případě existence pohlavního přenosu *T. gondii* je nutné informovat a poučit o rizikovém chování nejvíce ohrožené skupiny, jako jsou již zmíněné těhotné ženy a lidé s poruchami imunitního systému. Dále je také na místě zjistit, jak se mohou tyto ohrožení lidé bránit, aby nedošlo k závažným následkům.

Na závěr této práce se po zjištění všech dosavadních informací o možnostech pohlavního přenosu *T. gondii* přikláním k názoru, že pohlavní přenos existuje, rizika s ním spojená jsou nezanedbatelná a v budoucnu by se mu měla věnovat větší pozornost jak vědeckých pracovníků, tak i veřejnosti, aby případně došlo k snížení počtu osob nakažených toxoplazmózou, a to především těhotných žen.

## 8 Seznam použité literatury

Alvarado-Esquivel, C., Alanis-Quiñones, O. P., Arreola-Valenzuela, M. Á., Rodríguez-Briones, A., Piedra-Nevarez, L. J., Duran-Morales, E. *et al.* (2006). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in psychiatric inpatients in a northern Mexican city. *BMC Infectious Diseases*, 6(1), 1.

Alvarado-Esquivel, C., Sánchez-Anguiano, L. F., Hernández-Tinoco, J., Arreola-Cháidez, E., López, J., Salcido-Meraz, K. I. *et al.* (2015). High seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in female sex workers: A case-control study. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 5(4), 285-292.

Arantes, T. P., Lopes, W. D. Z., Ferreira, R. M., Pieroni, J. S. P., Pinto, V. M., Sakamoto, C. A., & da Costa, A. J. (2009). *Toxoplasma gondii*: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Experimental parasitology*, 123(2), 190-194.

Arling, T. A., Yolken, R. H., Lapidus, M., Langenberg, P., Dickerson, F. B., Zimmerman, S. A. *et al.* (2009). *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 3(12), 905-908.

Asgari, Q., Valian, H. K., Rezaeian, M., Shojaee, S., & Mehrabani, D. (2015). *Toxoplasma gondii*: sexual transmission in mice. *Journal of Parasitic Diseases*, 39(2), 253-257.

Bowie, W. R., King, A. S., Werker, D. H., Isaac-Renton, J. L., Bell, A., Eng, S. B., & Marion, S. A. (1997). Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *The Lancet*, 350(9072), 173-177.

Boyer, K. M., Holfels, E., Roizen, N., Swisher, C., Mack, D., Remington, J. *et al.* (2005). Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(2), 564-571.

Cong, W., Liu, G. H., Meng, Q. F., Dong, W., Qin, S. Y., Zhang, F. K. *et al.* (2015). *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis. *Cancer letters*, 359(2), 307-313.

Contopoulos-Ioannidis, D., Wheeler, K. M., Ramirez, R., Press, C., Mui, E., Zhou, Y. *et al.* (2015). Clustering of *Toxoplasma gondii* Infections Within Families of Congenitally Infected Infants. *Clinical Infectious Diseases*, 61(12), 1815-1824.

Dalimi, A., & Abdoli, A. (2013). *Toxoplasma gondii* and male reproduction impairment: a new aspect of toxoplasmosis research. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 6(8).

Dass, S. A. H., Vasudevan, A., Dutta, D., Soh, L. J. T., 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.

- De Paepe, M. E., Guerrieri, C., & Waxman, M. (1990). Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 57(1), 25-29.
- De Rooij, D. G. (2009). The spermatogonial stem cell niche. *Microscopy research and technique*, 72(8), 580-585.
- Desmonts, G., & Couvreur, J. (1974). Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New England Journal of Medicine*, 290(20), 1110-1116. Citováno v: Howe, D. K., & Sibley, L. D. (1995). *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *Journal of infectious diseases*, 172(6), 1561-1566.
- Disko, R., Braveny, I., & Vogel, P. (1971). Untersuchungen zum Vorkommen von *Toxoplasma gondii* im menschlichen Ejakulat. *Z. Tropenmed. Parasitol*, 22, 391. Citováno v: Flegr, J., Klapilová, K., & Kaňková, Š. (2014). Toxoplasmosis can be a sexually transmitted infection with serious clinical consequences. Not all routes of infection are created equal. *Medical hypotheses*, 83(3), 286-289.
- Dubey, J. P., & Beattie, C. P. (1988). *Toxoplasmosis of animals and man*. CRC Press, Inc. Citováno z: Tenter, A. M., Heckeroth, A. R., & Weiss, L. M. (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology*, 30(12), 1217-1258.
- Dubey, J. P., & Jones, J. L. (2008). *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *International journal for parasitology*, 38(11), 1257-1278.
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S., & Speer, C. A. (1998). Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical microbiology reviews*, 11(2), 267-299.
- El Behairy, A. M., Choudhary, S., Ferreira, L. R., Kwok, O. C. H., Hilali, M., Su, C., & Dubey, J. P. (2013). Genetic characterization of viable *Toxoplasma gondii* isolates from stray dogs from Giza, Egypt. *Veterinary parasitology*, 193(1), 25-29.
- Eslamirad, Z., Hajihosseini, R., Ghorbanzadeh, B., Alimohammadi, M., Mosayebi, M., & Didehdar, M. (2013). Effects of *Toxoplasma gondii* Infection in Level of Serum Testosterone in Males with Chronic Toxoplasmosis. *Iranian journal of parasitology*, 8(4), 622.
- Flegr, J., Kodým, P., & Tolarová, V. (2000). Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biological psychology*, 53(1), 57-68.
- Flegr, J. (2013). How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends in parasitology*, 29(4), 156-163.
- Flegr, J., Klapilová, K., & Kaňková, Š. (2014). Toxoplasmosis can be a sexually transmitted infection with serious clinical consequences. Not all routes of infection are created equal. *Medical hypotheses*, 83(3), 286-289.

- Flegr, J., Lindová, J., & Kodym, P. (2008). Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*, 135(04), 427-431.
- Galván Ramírez, M. D. L. L., Valdez Alvarado, V., Vargas Gutierrez, G., Jiménez González, O., García Cosío, C., & Vielma Sandoval, M. (1997). Prevalence of IgG and IgM anti-*Toxoplasma* antibodies in patients with HIV and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30(6), 465-467.
- Goldstein, E. J., Montoya, J. G., & Remington, J. S. (2008). Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 47(4), 554-566.
- Grant, I. H., Gold, J. W., Rosenblum, M., Niedzwiecki, D., & Armstrong, D. (1990). *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *Aids*, 4(6), 519-522.
- Havlicek, J., Gašová, Z., Smith, A. P., Zvára, K., & Flegr, J. (2001). Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology*, 122(05), 515-520.
- Hill, D., & Dubey, J. P. (2002). *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical microbiology and infection*, 8(10), 634-640.
- Hitziger, N., Dellacasa, I., Albiger, B., & Barragan, A. (2005). Dissemination of *Toxoplasma gondii* to immunoprivileged organs and role of Toll/interleukin-1 receptor signalling for host resistance assessed by in vivo bioluminescence imaging. *Cellular microbiology*, 7(6), 837-848.
- Hoff, E. F., & Carruthers, V. B. (2002). Is *Toxoplasma* egress the first step in invasion?. *Trends in parasitology*, 18(6), 251-255.
- Horacek, J., Flegr, J., Tintera, J., Verebova, K., Spaniel, F., Novak, T. *et al.* (2012). Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(7), 501-509.
- 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.
- Hughes, J. M., Colley, D. G., Lopez, A., Dietz, V. J., Wilson, M., Navin, T. R., & Jones, J. L. (2000). Preventing congenital toxoplasmosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 57-75.
- Cheng, C. Y., & Mruk, D. D. (2012). The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacological reviews*, 64(1), 16-64.

- Jacobo, P., Guazzone, V. A., Theas, M. S., & Lustig, L. (2011). Testicular autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 10(4), 201-204.
- Kaňková, Š., Šulc, J., Krivohlavá, R., Kuběna, A., & Flegr, J. (2012). Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. *Early human development*, 88(11), 879-884.
- Kaňková, Š., Šulc, J., Nouzová, K., Fajfrlík, K., Frynta, D., & Flegr, J. (2007). Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. *Naturwissenschaften*, 94(2), 122-127.
- Kaňková, Š., & Flegr, J. (2007). Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. *BMC infectious diseases*, 7(1), 114.
- Kaňková, Š., Šulc, J., Krivohlavá, R., Kuběna, A., & Flegr, J. (2012). Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. *Early human development*, 88(11), 879-884.
- Kodym, P., Malý, M., Švandová, E., Lekatková, H., Badoutová, M., Vlková, J. *et al.* (2000). *Toxoplasma* in the Czech Republic 1923–1999: first case to widespread outbreak. *International Journal for Parasitology*, 31, 125-132
- Kravetz, J. D., & Federman, D. G. (2005). Toxoplasmosis in pregnancy. *The American journal of medicine*, 118(3), 212-216.
- Laga, M., Manoka, A., Kivuvu, M., Malele, B., Tuliza, M., Nzila, N. *et al.* (1993). Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *Aids*, 7(1), 95-102.
- Langset, M., Midtvedt, T., & Omland, T. (1970). The frequency of positive dye test in blind children. *Acta ophthalmologica*, 48(1), 67-70.
- Levine, N. D. (1988). *The protozoan phylum Apicomplexa. Volume I. Volume II.* CRC Press, Inc, 759–794.
- Li, M. W., Mruk, D. D., Lee, W. M., & Cheng, C. Y. (2010). Connexin 43 is critical to maintain the homeostasis of the blood–testis barrier via its effects on tight junction reassembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(42), 17998-18003.
- Lim, A., Kumar, V., Hari Dass, S. A., & Vyas, A. (2013). *Toxoplasma gondii* infection enhances testicular steroidogenesis in rats. *Molecular ecology*, 22(1), 102-110.
- Lindová, J., Kubena, A. A., Sturcová, H., Krivohlavá, R., Novotná, M., Rubesová, A. (2010). Pattern of money allocation in experimental games supports the stress hypothesis of gender differences in *Toxoplasma gondii*-induced behavioural changes. *Folia parasitologica*, 57(2), 136.
- Lindová, J., Příplatová, L., & Flegr, J. (2012). Higher extraversion and lower conscientiousness in humans infected with *Toxoplasma*. *European Journal of Personality*, 26(3), 285-291.

- Ling, V. J., Lester, D., Mortensen, P. B., Langenberg, P. W., & Postolache, T. T. (2011). *Toxoplasma gondii* seropositivity and suicide rates in women. *The Journal of nervous and mental disease*, 199(7), 440.
- Liu, S. G., Qin, C., Yao, Z. J., & Wang, D. (2006). Study on the transmission of *Toxoplasma gondii* by semen in rabbits. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi= Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*, 24(3), 166-170.
- Lopes, W. D. Z., da Costa, A. J., Santana, L. F., dos Santos, R. S., Rossanese, W. M., Lopes, W. C. Z. *et al.* (2009). Aspects of *Toxoplasma* infection on the reproductive system of experimentally infected rams (*Ovis aries*). *Journal of parasitology research*, 2009.
- Lopes, W. D. Z., Rodriguez, J. D. A., Souza, F. A., dos Santos, T. R., dos Santos, R. S., Rosanese, W. M. *et al.* (2013). Sexual transmission of *Toxoplasma gondii* in sheep. *Veterinary parasitology*, 195(1), 47-56.
- Miman, O., Mutlu, E. A., Ozcan, O., Atambay, M., Karlidag, R., & Unal, S. (2010). Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder?. *Psychiatry research*, 177(1), 263-265.
- Okusaga, O., Langenberg, P., Sleemi, A., Vaswani, D., Giegling, I., Hartmann *et al.* (2011). *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 133(1), 150-155.
- Pearce, B. D., Kruszon-Moran, D., & Jones, J. L. (2012). The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. *Biological psychiatry*, 72(4), 290-295.
- Penton-Voak, I. S., & Chen, J. Y. (2004). High salivary testosterone is linked to masculine male facial appearance in humans. *Evolution and Human Behavior*, 25(4), 229-241.
- Pereira-Bueno, J., Quintanilla-Gozaolo, A., Pérez-Pérez, V., Alvarez-Garcia, G., Collantes-Fernández, E., & Ortega-Mora, L. M. (2004). Evaluation of ovine abortion associated with *Toxoplasma gondii* in Spain by different diagnostic techniques. *Veterinary Parasitology*, 121(1), 33-43.
- Prandota, J. (2010). Autism spectrum disorders may be due to cerebral toxoplasmosis associated with chronic neuroinflammation causing persistent hypercytokinemia that resulted in an increased lipid peroxidation, oxidative stress, and depressed metabolism of endogenous and exogenous substances. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(2), 119-155.
- Prasetyo, A. A., Ariapramuda, R., Kindi, E. A., Dirgahayu, P., Sari, Y., Dharmawan, R., & Kageyama, S. (2014). Men having sex with men in Surakarta, Indonesia: demographics, behavioral characteristics and prevalence of blood borne pathogens. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 45(5), 1032-1047.

- Remington, J. S., Marjorie, L., & Jacobs, L. (1960). Chronic toxoplasma infection in the uterus. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 56(6), 879-83. Citováno v: Martinez-Garcia, F., Regadera, J., Mayer, R., Sanchez, S., & Nistal, M. (1996). Protozoan infections in the male genital tract. *The Journal of urology*, 156(2), 340-349.
- Roberts, C. W., Cruickshank, S. M., & Alexander, J. (1995). Sex-determined resistance to *Toxoplasma gondii* is associated with temporal differences in cytokine production. *Infection and immunity*, 63(7), 2549-2555.
- San Cristobal, A., & Roset, S. (1975). Letter: *Toxoplasma* cysts in vaginal and cervical smears. *Acta cytologica*, 20(4), 285-286. Citováno v: Martinez-Garcia, F., Regadera, J., Mayer, R., Sanchez, S., & Nistal, M. (1996). Protozoan infections in the male genital tract. *The Journal of urology*, 156(2), 340-349.
- Santana, L. F., Rossi, G. A. M., Gaspar, R. C., Pinto, V. M. R., de Oliveira, G. P., & da Costa, A. J. (2013). Evidence of sexual transmission of *Toxoplasma gondii* in goats. *Small Ruminant Research*, 115(1), 130-133.
- Schneider, A., & Koutsky, L. A. (1991). Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC scientific publications*, (119), 25-52.
- Simpore, J., Savadogo, A., Ilboudo, D., Nadambega, M. C., Esposito, M., Yara, J. *et al.* (2006). *Toxoplasma gondii*, HCV, and HBV Seroprevalence and Co-Infection Among HIV-Positive and-Negative Pregnant Women in Burkina Faso. *Journal of Medical Virology*, 78, 730-733.
- Syrjänen, K., Väyrynen, M., Castren, O., Yliskoski, M., Mäntyjärvi, R., Pyrhönen, S., & Saarikoski, S. (1984). Sexual behaviour of women with human papillomavirus (HPV) lesions of the uterine cervix. *The British journal of venereal diseases*, 60(4), 243-248.
- Tenter, A. M., Heckeroth, A. R., & Weiss, L. M. (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology*, 30(12), 1217-1258.
- Vliagoftis, H., Dimitriadou, V., Boucher, W., Rozniecki, J. J., Correia, I., Raam, S., & Theoharides, T. C. (1992). Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *International archives of allergy and immunology*, 98(4), 398-409.
- Vollaire, M. R., Radecki, S. V., & Lappin, M. R. (2005). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in clinically ill cats in the United States. *American journal of veterinary research*, 66(5), 874-877.
- Walker, W., Roberts, C. W., Ferguson, D. J., Jebbari, H., & Alexander, J. (1997). Innate immunity to *Toxoplasma gondii* is influenced by gender and is associated with differences in interleukin-12 and gamma interferon production. *Infection and immunity*, 65(3), 1119-1121.
- Wanachiwanawin, D., Sutthent, R., Chokephalbulkit, K., Mahakittikun, V., Ongrotchanakun, J., & Monkong, N. (2001). *Toxoplasma gondii* antibodies in HIV and non-HIV infected Thai pregnant women. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 19(4), 291.

Wechsler, B., Le Thi, H. D., Vignes, B., Piette, J. C., Chomette, G., & Godeau, P. (1985). Toxoplasmosis and lupus. A review of the literature apropos of 4 cases. In *Annales de médecine interne*, 137(4), 324-330.

Wilson, C. B., Remington, J. S., Stagno, S., & Reynolds, D. W. (1981). Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 36(8), 436-437.

Wolf, A., Cowen, D., & Paige, B. H. (1939). Toxoplasmic encephalomyelitis: III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon. *The American journal of pathology*, 15(6), 657.

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), 15-17.

Zhou, P., Chen, Z., Li, H. L., Zheng, H., He, S., Lin, R. Q., & Zhu, X. Q. (2011). *Toxoplasma gondii* infection in humans in China. *Parasit Vectors*, 4(1), 165.