

Diplomarbeit

**Toxoplasma gondii Seropositivität und kognitive
Funktion bei bipolarer Störung**

eingereicht von

Paul Rensch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Reininghaus, MBA

Sen. Scientist PDⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ Nina Dalkner

Graz, 23. April 2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23. April 2024

Paul Rensch eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Eva Reininghaus und Frau PDⁱⁿ Nina Dalkner bedanken, die mich nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und betreut haben, sondern mir schon als junger Student im dritten Semester eine Mitarbeit im Rahmen der BIPLONG-Studie ermöglicht haben. So konnte ich bereits sehr früh im Studium wertvolle Erfahrungen im Bereich der Psychiatrie und klinischen Forschung sammeln, die ich heute nicht missen möchte.

Ebenfalls danke ich Prof. Teodor T. Postolache und seinem Team für die Durchführung der serologischen Testung und die Zusammenarbeit an der bevorstehenden Publikation der Ergebnisse dieser Diplomarbeit.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Tatjana Stross, die mir mit Rat und Tat durch alle Höhen und Tiefen bei der statistischen Auswertung zur Seite stand und bei meiner Mitbewohnerin Beth Palmisano und meiner Kommilitonin Dr.ⁱⁿ Elisa Opriessnig für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung mein Studium ermöglicht haben, sowie meiner Freundin Anna und allen Verwandten und Freund*innen, die mich auch durch schwierige Zeiten immer wohlwollend begleitet haben.

Paul Rensch

Linz, 02. April 2024

Zusammenfassung

Hintergrund

Neben affektiven Episoden stellt kognitive Dysfunktion ein Kernsymptom der bipolaren Störung dar. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass Patient*innen mit bipolarer Störung ein erhöhtes Risiko für latente Infektionen mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* aufweisen und es einen Zusammenhang zwischen diesem und kognitiver Dysfunktion gibt.

Methoden

Es wurden 76 Teilnehmer*innen mit bipolarer Störung auf *Toxoplasma gondii*-spezifische Antikörper (Immunglobulin M und Immunglobulin G) untersucht und mit einer neuropsychologischen Testbatterie (Trail Making Test Teil A/B, d2-R Test, Zahlen-Symbol-Test, Zahlennachsprechtest, California Verbal Learning Test, Farb-Wort-Interferenztest) zur Erfassung von *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Verbaler Merkfähigkeit* und *Exekutiver Funktionen* getestet. Mittels multivariater Ko-Varianzanalyse, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem Intelligenzquotient, wurde auf kognitive Unterschiede zwischen Patient*innen, die seropositiv und seronegativ für *Toxoplasma gondii*-spezifische Antikörper waren, getestet. Außerdem wurden Partialkorrelationen, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem Intelligenzquotient, zwischen der Immunglobulin M- bzw. Immunglobulin G-Serointensität und kognitiven Parametern berechnet.

Ergebnisse

Einzelne Parameter im Bereich des verbalen Gedächtnisses zeigten signifikante negative Partialkorrelationen mit der Immunglobulin G-Serointensität ($n=27$). Die kognitiven Funktionen unterschieden sich nicht zwischen Immunglobulin M-seropositiven und -seronegativen Personen sowie zwischen Immunglobulin G-seropositiven und -seronegativen Personen in den untersuchten kognitiven Bereichen ($n=76$).

Limitationen

Aufgrund strenger Einschlusskriterien ist diese Untersuchung durch eine kleine Stichprobengröße limitiert. Darüber hinaus kann diese Studie aufgrund ihres Querschnittsdesigns keine Belege für Ursache-Wirkungs-Beziehungen liefern.

Fazit

Diese Untersuchung zeigt erstmals einen Zusammenhang zwischen Toxoplasma gondii-spezifischer Immunglobulin G-Serointensität und der Merkfähigkeit in einer homogenen Stichprobe von Personen mit bipolarer Störung. Obwohl weitere Untersuchungen erforderlich sind, könnte die latente Toxoplasma gondii-Infektion einen Risikofaktor für kognitive Dysfunktion bei Patient*innen mit bipolarer Störung sein.

Abstract

Background

In addition to affective episodes, cognitive dysfunction stands as a core symptom of bipolar disorder. Furthermore, prior studies have demonstrated that individuals with bipolar disorder have greater odds of acquiring latent *Toxoplasma gondii* infections and the parasite being linked to low cognitive performance.

Methods

A total of 76 participants diagnosed with bipolar disorder underwent testing for *Toxoplasma gondii* specific antibodies, alongside a battery of neuropsychological assessments (including Trail Making Test part A/B, d2 Test of Attention Revised, digit-symbol-coding test, digit span backwards test, California Verbal Learning Test, Color and Word Interference Test). Multivariate analyses of co-variance (controlled for age and premorbid intelligence quotient) were conducted to examine differences in cognitive test scores between patients seropositive and seronegative for immunoglobulin M and immunoglobulin G. Partial correlations (controlled for age and premorbid intelligence quotient) explored associations between immunoglobulin M and immunoglobulin G serointensity and cognitive parameters.

Results

Significant inverse partial correlations between immunoglobulin G serointensity and individual parameters in the verbal memory domain were observed ($n=27$). No significant differences in cognitive functioning were found between immunoglobulin M seropositive and seronegative individuals, nor between immunoglobulin G seropositive and seronegative individuals across all cognitive domains (*attention and processing speed, verbal memory, executive function*) ($n=76$).

Limitations

The strict inclusion criteria employed in this investigation resulted in a limited sample size. In addition, the cross-sectional design of this study precludes the establishment of cause-and-effect relationships.

Conclusions

The study is the first to demonstrate an association between *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G and memory function in a well-diagnosed bipolar sample.

While further research is warranted, latent *Toxoplasma gondii* infections may represent a risk factor for cognitive decline in individuals with bipolar disorder.

Angabe zu bereits erfolgten Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden als Manuskript unter dem Titel “*Toxoplasma gondii* IgG Serointensity and Cognitive Function in Bipolar Disorder” verfasst von Paul Rensch, Teodor T. Postolache, Nina Dalkner, Tatjana Stross, Niel Constantine, Aline Dagdag, Abhishek Wadhawan, Farooq Mohyuddin, Christopher A. Lowry, Joshua Joseph, Armin Birner, Frederike T. Fellendorf, Melanie Lenger, Alexander Finner, Alexander Maget, Annamaria Painold, Robert Queissner, Franziska Schmiedhofer, Stefan Smolle, Adelina Tmava-Berisha und Eva Z Reininghaus eingereicht und befinden sich zum Zeitpunkt des Einreichens dieser Diplomarbeit unter Begutachtung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Glossar.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung	5
1.1 Hinführung zum Thema.....	5
1.1.1 Die bipolar affektive Störung.....	5
1.1.2 Das BIPLONG-Studienprojekt.....	10
1.1.3 Toxoplasma gondii.....	11
1.2 Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke.....	16
1.3 Begründung der Fragestellung.....	16
1.4 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Stichprobenbeschreibung	18
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.3 Ethikvotum	19
2.4 Serologische Analyse.....	19
2.5 Fremdratings psychiatrischer Symptomatik	19
2.6 Neuropsychologische Testung.....	20
2.6.1 Zuteilung einzelner Testparameter zu kognitiven Domänen	22
2.7 Statistische Verfahren der Hauptfragestellungen	23
3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen	24
3.1 Deskriptive Ergebnisse	24
3.2 Ergebnisse Hauptfragestellung 1 – Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen	24
3.2.1 Unterschiede zwischen IgM seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen	25
3.2.2 Unterschiede zwischen IgG-seropositiven und -seronegativen Teilnehmer*innen	25

3.3	Ergebnisse Hauptfragestellung 2 – Zusammenhänge zwischen Serointensität und kognitiven Parametern	28
3.3.1	Partialkorrelationen IgM-Serointensität	28
3.3.2	Partialkorrelationen IgG-Serointensität	28
4	Diskussion	36
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen	36
4.1.1	Hauptfragestellung 1 – Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen.....	36
4.1.2	Hauptfragestellung 2 - Zusammenhänge zwischen Serointensität und kognitiven Parametern	36
4.2	Vergleichende Erläuterungen.....	38
4.3	Schlussfolgerungen.....	39
4.4	Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode	40
4.5	Implikationen für Theorie und Praxis.....	41
4.6	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	41
4.7	Fazit	42
5	Literaturverzeichnis	43

Abkürzungen und deren Erklärung

BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, neurokognitiver Test
BP	Bipolar affektive Störung
cMRT	craniale Magnet-Resonanz-Tomographie
CVLT	California Verbal Learning Test, neurokognitiver Test
d2-R	d2-Revised, neurokognitiver Test
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G, Antikörper
IgM	Immunglobulin M, Antikörper
IQ	Intelligenzquotient
MANCOVA	multivariate analysis of covariance, statistische Methode
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test, neurokognitiver Test
OD	Optische Dichte
PCR	polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
T. gondii	Toxoplasma gondii
TMB	Tetramethylbenzidin
TMT-A/B	Trail Making Test, Teil A / B, neurokognitiver Test
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale, entspricht HAWIE
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZNT	Zahlennachsprechttest
ZST	Zahlen-Symbol-Test

Glossar

Apicomplexa	einzellige, zu den Eukaryoten gehörige Parasiten, die infektiöse Sporozysten oder Oozysten produzieren und bei denen sich Generationen aus geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Zellen abwechseln
Domänenscore	Summenscore einzelner kognitiver Parameter nach Zuteilung dieser zu einer kognitiven Domäne
Felidae	wissenschaftliche Bezeichnung für die Familie der Katzen
Latente Infektion	lebenslange Infektion eines Organismus, ohne dass sich klinische Symptome zeigen
Protozoen	<i>syn.</i> Urtierchen; veralteter, aber in der Medizin noch gebräuchlicher Name für einzellige eukaryote Organismen
Serointensität	<i>syn.</i> Antikörpertiter; quantitative Menge von im Serum vorliegenden Antikörpern (<i>hier</i> : IgM oder IgG spezifisch für <i>T. gondii</i>)
Seropositivität	bei einer Person sind Antikörper gegen ein spezifisches Antigen (<i>hier</i> : <i>Toxoplasma gondii</i>) im Serum nachweisbar; die Person ist „seropositiv“.
z-Score	standardisierte Zufallsvariable nach Transformation mit dem Erwartungswert null und einer Varianz von 1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Nachkolorierte Aufnahme von 4 Toxoplasmen (1).....	12
Abbildung 2 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (z-Score).....	30
Abbildung 3 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore Verbale Merkfähigkeit (z-Score)	30
Abbildung 4 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore Exekutive Funktionen (z-Score)	31
Abbildung 5 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Lernsumme (z- Score).....	33
Abbildung 6 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 1 (z-Score)	33
Abbildung 7 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 1 (z-Score)	34
Abbildung 8 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 2 (z-Score)	34
Abbildung 9 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 2 (z-Score)	35
Abbildung 10 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Zahlennachsprectest des HAWIE (z-Score).....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Geschlechterspezifische Stichprobenbeschreibung ($n=76$)	24
Tabelle 2 Demografische und klinische Eigenschaften und kognitive Domänenscores bei IgM-seropositiven und IgM-seronegativen Gruppen	26
Tabelle 3 Demografische und klinische Eigenschaften und kognitive Domänenscores bei IgG-seropositiven und IgG-seronegativen Gruppen	27
Tabelle 4 Ergebnisse der Partialkorrelationen zwischen der IgG-Serointensität und den kognitiven Parametern ($n=27$), korrigiert für das Alter und den prämorbidem IQ.	32

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden zwei Themen aus ansonsten sehr unterschiedlichen Richtungen der Medizin behandelt. Die folgenden Kapitel geben eine Einleitung und Übersicht zum Thema der bipolaren Störung aus dem Bereich der Psychiatrie und zum Parasiten *Toxoplasma gondii* aus dem Fachbereich der Parasitologie. Dabei werden insbesondere die jeweiligen Zusammenhänge mit dem psychologischen Thema der Kognition aufgegriffen und eine Einführung in zugrundeliegende pathophysiologische Vorgänge gegeben.

1.1.1 Die bipolar affektive Störung

Die bipolar affektive Störung, auch als „manisch-depressive Störung“ oder „bipolare Erkrankung“ bezeichnet, ist eine psychische Erkrankung, bei der es zu wiederholten Episoden mit Veränderungen der Stimmung und des Antriebs der Betroffenen kommt (2). Die Erkrankung weist eine Lebenszeitprävalenz von 1.02% auf (3) und beginnt typischerweise in der Adoleszenz oder dem jungen Erwachsenenalter. Im Median sind Patient*innen bei Auftreten der ersten Episode 21 Jahre alt (4). Die Diagnose bipolar affektive Störung wird häufig allerdings erst mehrere Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt (5). Männer und Frauen sind je nach Subtyp gleich häufig (Bipolar Typ I) bzw. Frauen etwas häufiger (Bipolar Typ II) betroffen (6).

1.1.1.1 Krankheitsphasen

Die bipolare Störung zeichnet sich in ihrer Symptomatik und in ihrem Verlauf durch das Auftreten von Krankheitsphasen, auch als Krankheitsepisoden bezeichnet, von unterschiedlicher „Polarität“ hinsichtlich der Stimmung und des Antriebs der Betroffenen aus. Krankheitsphasen können direkt in Episoden des anderen Pols übergehen oder remittieren. Liegt ein Intervall der völligen Remission vor, also mit ausgeglichener Stimmung und normalem Antrieb, bezeichnet man dieses als „Euthymie“ oder euthyme Phase.

1.1.1.1.1 Manische Episode

Die manische Episode, auch kurz als „Manie“ bezeichnet, ist eine Krankheitsphase bei der es bei Betroffenen zu inadäquat gehobener Stimmung, Antriebssteigerung, beschleunigtem Denken und Selbstüberschätzung kommt. Die Stimmung ist dabei übermütig-euphorisch bis seltener auch dysphorisch-gereizt. Weitere häufige Symptome umfassen eine Hyperaktivität, einen Rededrang (sog. Logorrhö) und ein vermindertes Schlafbedürfnis. Patient*innen fühlen sich in diesen Phasen besonders leistungsfähig, jedoch zieht die Distanzlosigkeit und Enthemmung oft auch negative Folgen durch vermehrte Geldausgaben und Konflikte im sozialen Umfeld mit sich. Die Krankheitseinsicht ist in diesem Krankheitsstadium meist kaum gegeben, sodass bei fehlendem Realitätsbezug häufig akute und erhebliche Selbstgefährdung besteht und damit eine stationäre Behandlung im Unterbringungsbereich notwendig wird (7). Um eine Manie zu diagnostizieren, muss die oben beschriebene Symptomatik für zumindest eine Woche bestehen und dabei so schwer sein, dass eine berufliche und soziale Funktionsfähigkeit beinahe oder nicht mehr gegeben ist (2).

Ferner kann es im Rahmen der Manie auch zu meist „synthymen“, also zur gehobenen Stimmung passenden, psychotischen Symptomen wie Größenwahn kommen (2).

1.1.1.1.2 Hypomanische Episode

Die Hypomanie bezeichnet eine der Manie ähnliche Symptomatik, jedoch mit schwächerer Ausprägung. In dieser Phase erleben Patient*innen oftmals durchaus positive Auswirkungen des gesteigerten Antriebs und der gehobenen Stimmung auf ihre Produktivität und Kreativität (7). Bei der Hypomanie ist im Unterschied zur Manie der Realitätsbezug noch gegeben, daher oft noch mit der Berufstätigkeit und sozialen Aktivitäten vereinbar und es treten klassischerweise keine psychotischen Symptome auf (2).

1.1.1.1.3 Depressive Episode

In der depressiven Episode kommt es analog zur unipolaren Depression zu den Leitsymptomen der depressiven Verstimmung, einem reduzierten Antrieb und dem Initiativen- und Interessensverlust. Weitere häufige Symptome umfassen unter anderem Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken, Müdigkeit, Appetitstörungen, Angst, Hoffnungslosigkeit, innere Unruhe und Grübelneigung. Außerdem können im Rahmen eines psychosomatischen Syndroms auch körperliche Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Rückenschmerzen, Atem-, Herz- und Magen-Darm-Beschwerden sowie Unterleibsbeschwerden auftreten (7).

Je nach Ausprägung diagnostiziert man die jeweilige depressive Episode als leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode (2).

1.1.1.1.4 Gemischte Episode

Bei gemischten Episoden treten gleichzeitig oder im raschen Wechsel innerhalb von Stunden depressive und manische Symptome auf. Die Stimmung ist dabei häufig dysphorisch-gereizt. Zur Diagnose einer gemischten Episode muss diese eine Dauer von mindestens zwei Wochen aufweisen (2, 7).

1.1.1.2 Verlaufsformen und Differentialdiagnostik

Klassischerweise unterscheidet man zwei Verlaufsformen der bipolaren Erkrankung, die im ICD-10 (2) unter „F31 bipolar affektive Störung“ klassifiziert werden:

- Bei **Bipolar Typ I** kommt es neben Depressionen zum Vollbild der Erkrankung mit Auftreten von ausgeprägten Manien und gemischten Episoden. Selten gibt es Verläufe, bei denen es ausschließlich zu manischen Episoden kommt, (noch) ohne (diagnostizierte) Depression in der Anamnese. Manische Phasen werden ab der 2. Episode immer auch dem Typ I zugeordnet (8).

- Bei **Bipolar Typ II** (F31.80) treten das Vollbild der Manie und gemischte Episoden nicht auf. Hier kommt es neben den Depressionen nur zur mildereren Form der Hypomanie (8).

Differentialdiagnostisch ist die bipolare Störung von unipolaren depressiven Störungen (F32) abzugrenzen, insbesondere von der **rezidivierenden depressiven Störung** (F33), bei der keine (hypo-)manischen Phasen auftreten. Des Weiteren ist die **Zyklothymia** (F34.0) zu unterscheiden, die durch einen chronischen Verlauf mit Instabilität der Stimmung gekennzeichnet ist. Hier treten zahlreiche Phasen leichter depressiver Stimmung und leicht gehobener Stimmung auf, die allerdings in keinem Fall die Kriterien für manische (F30) oder depressive (F32) Episoden erfüllen (2). Die Zyklothymie ist auch dem bipolaren Spektrum zuzuordnen.

1.1.1.3 Lebenserwartung, somatische Komorbiditäten und neurobiologische Mechanismen bei bipolarer Störung

Die bipolare Störung bedeutet für Patient*innen nicht nur einen Verlust an Lebensqualität während der Krankheitsphasen, sondern geht auch insgesamt mit einer Verkürzung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,98 Jahre einher (9). Gründe für die verkürzte Lebenserwartung liegen einerseits in einem mit der Erkrankung einhergehenden erhöhten Risiko für Suizidalität. Die bipolare Störung weist dabei die höchste Suizidrate aller psychischer Erkrankungen auf, die auf etwa das 20- bis 30-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geschätzt wird. Suizid tritt besonders in Verbindung mit depressiven oder gemischten Episoden auf, jedoch nicht mit Manie. Als weitere Risikofaktoren gelten männliches Geschlecht, Alleinleben, geschieden sein, Kinderlosigkeit, kaukasische Abstammung, ein jüngeres Alter (<35 Jahren), ein höheres Alter (>70 Jahren), Arbeitslosigkeit sowie Suizidgedanken oder -versuche in der Familie. Etwa ein Drittel bis zur Hälfte der Patient*innen mit bipolarer Störung unternehmen im Verlauf ihres Lebens einen Suizidversuch, wobei letztendlich 15-20% durch Selbsttötung versterben (10).

Auf der anderen Seite ist die bipolare Störung auch mit einem deutlich erhöhten Risiko für somatische Komorbiditäten und somit einem frühen Tod durch natürliche Ursachen verbunden. Beispielsweise ergab eine populationsbasierte nationale Kohortenstudie in Schweden (11), dass Patient*innen mit bipolarer Störung innerhalb eines Jahre ein erhöhtes Risiko für eine Diagnose mit Influenza oder Pneumonien (2.5-fach bei Frauen, 1.9-fach bei Männern), COPD (2.1-fach bei Frauen und 1.7-fach bei Männern), Diabetes (1.7-fach bei Frauen, 1.6-fach bei Männern), kardiovaskuläre Erkrankungen (1.3-fach bei Frauen, 1.2-fach bei Männern) und insbesondere Schlaganfall (1.6-fach bei Frauen und 1.2-fach bei Männern) hatten. Insgesamt haben Menschen mit bipolarer Störung ein 1.5- bis 2-fach erhöhtes Risiko, frühzeitig an einem natürlichen Tod zu sterben, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Darunter fallen ein beinahe verdoppeltes Risiko für Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, usw.) und ein dreifach erhöhtes Risiko für Todesfälle durch respiratorische Erkrankungen (COPD, Asthma, etc.) (12, 13).

Die Ursachen für die erhöhte somatische Komorbidität sind mindestens so vielfältig wie ihre Auswirkungen. Es kommt zu einem komplizierten Zusammenspiel verschiedener Signalwege, die sich sowohl negativ auf den Verlauf der bipolaren Störung, als auch auf die somatische Gesundheit auswirken. Im Zentrum stehen dabei chronische entzündliche Veränderungen (*engl.* „low grade inflammation“), die unter anderem mit Auto-Immunkrankheiten, Hypersensitivität (14), sowie einer erhöhten Prävalenz von Übergewicht, Typ 2 Diabetes und metabolischem Syndrom bei der bipolaren Störung (15) vergesellschaftet sind. Auch die Krankheitsepisoden selbst gehen, neben dem schlechteren Lebensstil der Patient*innen in diesen Phasen, an sich mit Inflammation einher (16) und sogar die verwendete antipsychotische Medikation zeigt durch Nebenwirkungen wie gesteigerten Appetit und Müdigkeit ungünstige Zusammenhänge mit dem metabolischen Syndrom (17).

Ebenfalls kommt es auf der neurobiologischen Ebene zu einer chronischen geringgradigen Entzündung, die sowohl während der Krankheitsphasen, aber auch in der Euthymie besteht (18-20). Es kommt dabei zu oxidativem Stress und einer

erhöhten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie dem Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ (19-21). Dies führt wiederum zu einem erhöhten Tryptophanabbau entlang der Kynurenin-Achse über das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase und ergibt einen Anstieg von neurotoxischen Metaboliten wie der Kynureninsäure, 3-Hydroxykynurenin und der Chinolinsäure (20).

1.1.1.4 Kognitive Einschränkungen bei bipolarer Störung

Eine Vielzahl von Metaanalysen und systematischen Reviews haben gezeigt, dass die bipolare Störung nicht nur mit einer Verschlechterung der somatischen Gesundheit, sondern auch mit kognitiver Dysfunktion einhergeht (22-30). Obwohl sich die kognitiven Funktionen nach dem Ende symptomatischer Episoden teilweise wieder verbessern (30), bleiben Patient*innen mit bipolarer Störung dennoch auch während der Euthymie im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen in Bezug auf ihre kognitiven Leistungen vermindert (22-30).

Besondere klinische Relevanz erhalten diese Studienergebnisse dadurch, dass kognitive Defizite einerseits negativen Einfluss auf psychosoziale Funktionen und die Erwerbstätigkeit nehmen (31, 32) und andererseits die Lebensqualität von Betroffenen nachhaltig verschlechtern (33).

Kognitive Defizite können allerdings nicht nur global, sondern im Speziellen auch für Teilbereiche der Kognition festgestellt werden. Dalkner et al. fassen hinsichtlich Einschränkungen in einzelnen kognitiven Domänen zusammen:

„Bei der bipolaren Störung wurden neuropsychologische Defizite speziell in den Exekutiven Funktionen ($d > 0.8$; (22)), der Aufmerksamkeit ($0.5 < d < 0.8$; (22)), der Verbalen Merkfähigkeit ($d > 0.8$; (27, 34)) und der psychomotorischen Verarbeitung ($d = 0.21$; (23)) gefunden [...].“ (35)

1.1.2 Das BIPLONG-Studienprojekt

Diese Diplomarbeit entstand im Rahmen des laufenden „BIPLONG“-Studienprojekts der Spezialambulanz für bipolare Erkrankungen der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie unter der

Leitung von Univ.-Prof.ⁱⁿ PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Reininghaus, MBA und Sen. Scientist PDⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ Nina Dalkner. Die Spezialambulanz für bipolare Erkrankungen fungiert als Versorgungs- und Forschungsambulanz, in der ein interdisziplinäres Team aus Fach- und Assistenzärzt*innen für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinischen Psycholog*innen, Student*innen und wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen zusammenarbeitet (36).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten stammen aus dem BIPLONG-Studienprojekt, eine longitudinale Beobachtungsstudie, die darauf abzielt, psychiatrische Symptome und Vorgeschichte in Verbindung mit Stoffwechsel-, Lebensstil-, genetischen, biologischen, bildgebenden und kognitiven Parametern bei Personen mit bipolarer Störung im Vergleich zu Kontrollpersonen zu erforschen. Bei jedem Testzeitpunkt werden diese Parameter mittels einer Blutabnahme, eines EEGs, Erhebungen anthropometrischer und demografischer Daten, einer neuropsychologischen Testbatterie zur Beurteilung kognitiver Parameter, Selbst- und Fremdratings hinsichtlich psychiatrischer Symptomatik sowie weiterer Fragebögen u.a. zu Persönlichkeit, Religiosität, Lebensqualität, Sexualität und Partnerschaft sowie zu aktuellen Lebensereignissen erhoben. Die Follow-up-Testungen erfolgen alle sechs Monate nach dem ersten Testzeitpunkt, während eine cMRT einmal jährlich durchgeführt wird.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten neuropsychologischen Tests sowie die verwendeten psychiatrischen Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen werden im Abschnitt „Material und Methoden“ in den Kapiteln 2.5 und 2.6 näher erläutert.

Für weitere Einzelheiten zum BIPLONG-Projekt wird an dieser Stelle auf frühere Veröffentlichungen unserer Studiengruppe verwiesen (20, 37, 38).

1.1.3 Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) ist ein intrazellulärer Parasit, der weltweit verbreitet ist (39) und bis zu ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert (40). Er wird den

Protozoon bzw. dem Unterstamm der Apicomplexa zugeordnet (41). Abb. 1 zeigt beispielhaft eine nachkolorierte Aufnahme von vier Toxoplasmen.

1.1.3.1 Lebenszyklus *T. gondii*

T. gondii durchläuft als Apicomplexa einen Kreislauf aus geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung. Während der Parasit den Menschen und im Prinzip alle warmblütigen Tiere befallen kann und dort eine ungeschlechtliche Teilung durchläuft, erfolgt die geschlechtliche Vermehrung nur im Darm von Katzen und deren Verwandten (*Felidae*) (41).

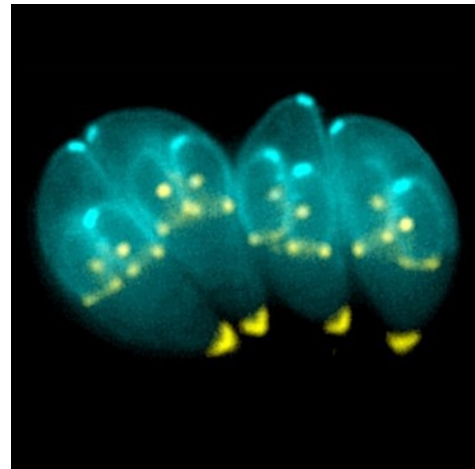


Abbildung 1 Nachkolorierte Aufnahme von 4 Toxoplasmen (1)

Quelle: Ke Hu und John M. Murray,
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020013>, Lizenz: Creative Commons Attribution 4.0 International, Lizenzinformation: <https://www.plos.org/open-access/>

Während seiner Entwicklung unterscheidet man drei verschiedene Stadien (41):

- a) **Tachyzoiten** sind Einzelparasiten, wie sie während der ungeschlechtlichen Vermehrung vorliegen. Sie sind sichelförmig gebogen und ca. 4-8 μm groß.
- b) **Zysten** sind Dauerstadien mit einer Größe von 200 μm , die als Abwehrreaktion vom Wirt gebildet werden. In ihnen liegen hunderte bis tausende Einzelparasiten als sog. Bradyzoiten vor.
- c) **Oozysten** sind rundlich-ovale Dauerstadien und 10-12 μm groß, die im Kot von Katzen ausgeschieden werden und damit in der Umwelt vorliegen. Sie können im feuchten Erdboden mehrere Jahre und dabei sogar Frostperioden überleben. Einige Tage nach der Ausscheidung sporulieren diese und enthalten dann zwei Sporozysten mit je vier Sporozoiten.

Der Parasit wird als **Oozysten** mit dem Katzenkot normalerweise nur für 1-3 Wochen, dafür in sehr großer Zahl ausgeschieden. Die sporulierten Oozysten mit ihren Sporozoiten werden dann von anderen Tieren, zum Beispiel Mäusen oder Vögeln, direkt oder aus der kontaminierten Umwelt aufgenommen (42). *T. gondii* kann schließlich die Darmwand durchdringen und sich über das Blut und die

Lympe im ganzen Körper verteilen (41). Durch eine ungeschlechtliche Teilung entwickeln sich **Tachyzoiten**. Als Abwehrreaktion bilden sich **Zysten** vor allem im Gehirn und in der Retina, sowie in Skelett- und Herzmuskulatur. Diese Zysten können lebenslang im Gewebe überdauern und werden als solche, zum Beispiel im Fleisch von Mäusen oder Vögeln, wiederum von Katzen aufgenommen. Im Darm der Katzen kann die geschlechtliche Teilung des Parasiten erfolgen. Es kommt dabei zur Bildung der **Oozysten**, die wieder mit dem Kot ausgeschieden werden (41, 42).

1.1.3.2 Infektion, Symptomatik und Verlauf beim Menschen

Die Infektion von Menschen erfolgt neben anderen weniger häufigen Möglichkeiten vorrangig durch die Aufnahme von *T. gondii* Oozysten über den Kot infizierter Katzen oder durch den Verzehr von Zysten in ungekochtem Fleisch von infizierten Tieren wie beispielsweise Schweinen (42, 43). Außerdem sind konnatal vertikale Infektionen von der Mutter auf den Fötus möglich. Diese sind mit einer auf 1000 bis 10 000 Lebendgeburten relativ selten (41), können aber verheerende Auswirkungen wie Deformitäten beim Neugeborenen haben (44).

Dennoch verlaufen postnatal erworbene Infektionen mit *T. gondii* bei immunkompetenten Personen in der Regel asymptomatisch und erfordern nur selten eine Behandlung. Nur bei etwa 10% verursacht der Erreger die symptomatische Toxoplasmose mit leichten Symptomen wie isolierter Lymphadenopathie oder Fieber. Schwerere Symptome sind bei ansonsten gesunden Personen äußerst selten (40).

Eine Ausnahme davon bilden Patient*innen, die, aufgrund einer medikamentösen Immunsuppression oder einer HIV-Infektion, einen schweren Verlauf einer akuten Toxoplasmoseinfektion oder eine Reaktivierung einer latenten Toxoplasmoseinfektion erleiden können. Dabei kann es zu interstitiellen Pneumonien, oft mit Beteiligung anderer Organe wie Leber oder Milz oder klinisch eindrucksvollen Enzephalitiden kommen (41).

1.1.3.3 Diagnostik und Antikörper (Seropositivität und Serointensität)

Die Diagnose einer Toxoplasmoseinfektion kann sowohl mittels direkter als auch indirekter Methoden gestellt werden. Im Fruchtwasser von Schwangeren und im ZNS bei Immunsupprimierten kann ein Nachweis mittels PCR erfolgen (41).

Die Diagnose bei Immunkompetenten als auch der Nachweis einer latenten Infektion erfolgt meist mittels serologischer Methoden zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen *T. gondii*. Immunglobulin M (IgM) tritt als erstes auf und kann bereits eine Woche nach der Infektion im Blutplasma nachgewiesen werden. Es gipfelt nach 1–3 Monaten und verschwindet normalerweise in den folgenden Monaten. Bei einigen Patient*innen kann IgM jedoch auch noch viele Jahre nach der akuten Infektion bestehen bleiben (45-47). Immunglobulin G (IgG) ist nach etwa zwei Wochen nachweisbar und bleibt lebenslang bestehen (48).

In diesem Zusammenhang werden im Folgenden die Begriffe **Seropositivität** und **Serointensität** verwendet:

- **Seropositivität** (*engl.* seropositivity) bedeutet, dass bei einer Person Antikörper gegen ein spezifisches Antigen (*hier:* *Toxoplasma gondii*) im Serum nachweisbar sind; die Person ist „**seropositiv**“.
- Die **Serointensität** (*engl.* serointensity) beschreibt die quantitative Menge von im Serum vorliegenden Antikörpern (*hier:* IgM oder IgG spezifisch für *T. gondii*). Als Synonym dazu wird auch der umgangssprachlich gebräuchlichere Begriff „Antikörpertiter“ verwendet.

1.1.3.4 Einfluss des Parasiten auf das Verhalten von Tier und Mensch

Einen besonderen evolutionären Vorteil dürfte sich der neurotrope Parasit *T. gondii* dadurch verschaffen, dass er auch das Verhalten seines Wirts beeinflussen kann (49-51). Besonders gut belegt sind spezifische Effekte auf Nagetiere mit latenter *T. gondii*-Infektion. Diese verlieren ihre angeborene Ablehnung gegenüber dem Geruch von Katzenurin oder werden sogar davon angezogen (52, 53). Man geht davon aus, dass *T. gondii*-seropositive Tiere dadurch eher von Katzen gefressen werden und der Parasit sich effektiver vermehren kann (49, 50). Aber

auch unspezifischere Effekte auf das Verhalten von Nagetieren, wie eine erhöhte Risikobereitschaft, wurden beschrieben (54). Diese Verhaltensänderungen dürften sich nicht nur auf Nagetiere beschränken, sondern wurden ebenfalls bei Hyänen (55), Rotwild (56) und sogar Schimpansen (57) gefunden.

Als Ursachen für diese Effekte werden eine Alteration des Hormonhaushalts durch erhöhte Testosteronfreisetzung, eine Alteration der Neurotransmission durch Veränderungen der Dopaminsynthese und verstärkte Neuroinflammation diskutiert (49).

Die oben beschriebenen Veränderungen auf das Verhalten von Tieren, dürften aber auch den Menschen betreffen (51). Alterationen hinsichtlich der Ablehnung des Geruchs von Katzenurin (58) stellen für den Menschen zwar keine Gefahr dar, jedoch werden auch unspezifische Effekte auf das menschliche Verhalten mit Veränderungen der Persönlichkeit bei *T. gondii*-Seropositivität diskutiert (49, 51). Studien berichten eine erhöhte Risikobereitschaft in Form von verstärkter unternehmerischer Tätigkeit (59) und einer höheren Inzidenz von Verkehrsunfällen bei *T. gondii*-seropositiven Personen (60).

1.1.3.5 *T. gondii* bei psychischen Erkrankungen

Obwohl *Toxoplasma gondii* für lange Zeit als weitestgehend harmlos für immunkompetente Patient*innen galt, zeigen neuere Studien einen Zusammenhang mit einer Vielzahl von neuropsychiatrischen Störungen auf (61-63). So zeigten sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem Parasiten und der Schizophrenie (62) sowie mit Suizidalität (50). Darüber hinaus wurden mögliche Verbindungen mit Zwangsstörungen (63) und Alzheimer (64) beschrieben. Studien, die Zusammenhänge mit Depressionen untersuchten, haben gemischte Ergebnisse erbracht (65, 66).

Auch in Bezug auf die bipolare Störung wiesen verschiedene Metaanalysen signifikante Zusammenhänge mit erhöhten Raten an latenten Toxoplasmoseinfektionen in allen Altersgruppen (63, 67), respektive in einer Subpopulation, der unter 40-Jährigen, auf (68). Eine aktuelle Publikation mit 12 690

Teilnehmer*innen (4 021 mit bipolarer Störung und 8 669 Kontrollen) unterstützt diese Ergebnisse und zeigte, dass Menschen mit bipolarer Störung eine höhere Chance haben, T. gondii seropositiv zu sein als Gesunde (69).

1.2 Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Obwohl kognitive Funktionen einen wichtigen Parameter für den Verlauf und die Lebensqualität für Patient*innen mit bipolarer Störung darstellen, haben bisher nur zwei Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen T. gondii und der kognitiven Leistung in dieser Population untersucht. Dabei zeigten sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse.

Dickerson et al. ($n=347$) fanden signifikante Zusammenhänge zwischen der IgM-Serointensität und einigen kognitiven Parametern („overall cognitive function“, „delayed memory“ und „visuospatial/constructional“), jedoch nicht für „immediate memory“, „language“ oder „attention“. Außerdem zeigten sich keinerlei Zusammenhänge zwischen der IgG-Serointensität und kognitiven Parametern in dieser Studie (70).

Die zweite Publikation von Tanaka et al. mit einer wesentlich kleineren Stichprobe ($n=32$) fand keinen Zusammenhang zwischen Antikörperspiegeln und der gesamten neurokognitiven Funktion (71).

Im Gegensatz dazu wurde jedoch bereits in einer großen Metaanalyse mit 13 289 neuropsychiatrisch gesunden Personen ein Zusammenhang zwischen T. gondii-Seropositivität und leichter kognitiver Beeinträchtigung nachgewiesen. In dieser Analyse wiesen gesunde Teilnehmer*innen ohne latente Toxoplasmoseinfektionen bessere kognitive Funktionen in den vier Bereichen „Verarbeitungsgeschwindigkeit“, „Arbeitsgedächtnis“, „Kurzzeit Verbale Merkfähigkeit“ und „Exekutive Funktionen“ auf (72).

1.3 Begründung der Fragestellung

Während es bei gesunden Personen einen Zusammenhang zwischen latenter Toxoplasmoseinfektion und kognitiver Beeinträchtigung gibt, zeigten sich bei

bipolaren Populationen nur wenige und dabei widersprüchliche Ergebnisse. Gleichzeitig stellen kognitive Funktionen einen wichtigen prädiktiven Faktor für die Lebensqualität von Patient*innen mit bipolarer Störung dar, weswegen jegliche Erklärungsmuster der Kognition von hoher Relevanz sind.

1.4 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen

Das Ziel dieser Arbeit besteht daher darin, einen genaueren Blick auf mögliche Zusammenhänge zwischen T. gondii-Seropositivität und -Serointensität und kognitiven Parametern in einer möglichst homogenen Population von Patient*innen mit bipolarer Störung zu werfen.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass bipolare Patient*innen, die gleichzeitig eine IgM- oder IgG-Seropositivität für Toxoplasma gondii aufweisen, stärkere kognitive Beeinträchtigungen zeigen als seronegative Patient*innen. Außerdem wird angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen der Serointensität und der kognitiven Leistung in verschiedenen kognitiven Domänen besteht.

Um diese Hypothesen zu prüfen, wurden zwei Hauptfragestellungen formuliert:

Hauptfragestellung 1: Unterscheiden sich Toxoplasma gondii seropositive Patient*innen mit bipolarer Störung von seronegativen hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen?

Hauptfragestellung 2: Gibt es einen Zusammenhang der IgM- und IgG-Serointensität mit den kognitiven Testwerten?

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen des oben beschriebenen BIPLONG-Studienprojekts wurden insgesamt 126 Patient*innen neben dem standardmäßigem Studienprotokoll zusätzlich auf für *T. gondii* spezifische Antikörper untersucht. Für diese Arbeit wurden ausschließlich Daten des ersten Testzeitpunktes ausgewertet.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um mögliche Störfaktoren zu minimieren und die Hypothesen in einer möglichst homogenen Stichprobe zu analysieren, wurden für diese Untersuchung weitere Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Alle Teilnehmer*innen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Diagnose einer bipolar affektiven Störung gemäß dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM IV, SCID-I) (73) gestellt durch klinische Psycholog*innen oder Psychiater*innen
- Euthymie zum Untersuchungszeitpunkt, definiert durch einen Score von ≤ 12 auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (74) und einem Score von ≤ 8 auf der Young Mania Rating Scale (YMRS) (75)
- Vollständigkeit des Datensatzes der kognitiven Testung

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Präorbider Intelligenzquotient (IQ) < 80 , überprüft mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (76)
- Alter ≥ 70 Jahre

Von den 126 Patient*innen erfüllten 38 nicht die Kriterien der Euthymie, drei waren älter als 70 Jahre und neun weitere mussten aufgrund fehlender Daten bei den kognitiven Testungen ausgeschlossen werden. Insgesamt konnten damit 76 Teilnehmer*innen in diese Untersuchung eingeschlossen werden.

Um Korrelationen zwischen der Serointensität und kognitiven Parametern berechnen zu können wurden für diesen Teil der Analyse nur Patient*innen eingeschlossen, die als IgM- ($n=7$) bzw. IgG-positiv ($n=27$) definiert wurden.

2.3 Ethikvotum

Diese Studie ist als Teil des BIPLONG-Studienprojekts durch das Ethikvotum mit der EK-Nummer 25-355 ex 12/23 der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

2.4 Serologische Analyse

Bei allen Patient*innen wurde am Tag der Testung eine Blutprobe genommen und daraus durch Zentrifugieren Plasma isoliert. Dieses wurde bei -70°C gelagert und verschickt. Die serologische Analyse aller Proben wurde nach Abschluss der Testung aller Teilnehmer*innen gebündelt zum selben Zeitpunkt am Institute of Human Virology and Department of Pathology an der University of Maryland School of Medicine in Baltimore in den USA durch Prof. Niel Constantine durchgeführt.

An der University of Maryland wurden mittels kommerzieller Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) von IBL International (Hamburg, Deutschland) für *Toxoplasma gondii* spezifische IgM- und IgG-Antikörper detektiert. Dabei wurde verdünntes Serum auf Antigen-beschichtete Platten aufgetragen und die spezifischen Antikörper wurden unter Verwendung eines Anti-IgG- oder Anti-IgM-Peroxidase-markierten Konjugats nachgewiesen, gefolgt von der Zugabe eines TMB-Substrats. Die Farbentwicklung wurde bei 450 nm gemessen. Die Intensität wurde festgestellt und die Konzentration der Antikörper wurde als Antikörperindex basierend auf der optischen Dichte (OD) eines Kalibrators, einem Kalibratorfaktor und der Proben-OD bestimmt. Probenergebnisse mit einem Antikörperindex von mehr als 1.1, gemäß den Richtlinien des Herstellers, galten als seropositiv für IgG- oder IgM-spezifische Antikörper.

2.5 Fremdratings psychiatrischer Symptomatik

Die **Hamilton Depression Scale** (HAMD) ist ein Fragebogen zur psychiatrischen Fremdbeurteilung der Schwere einer depressiven Episode (74). Dabei beurteilt

ein*e qualifizierte Untersucher*in (Fachärzt*in für Psychiatrie, Klinische*r Psycholog*in) anhand von 24 Items mit einer jeweiligen Punkteskala von 0-4, ob und wie schwer ein bestimmtes Symptom vorhanden ist. Erfragt werden unter anderem Symptome der depressiven Stimmung, Schuldgefühle, Schlafstörungen, Angst und Suizidalität (74). Als Cut-off für eine vorhandene Euthymie wurde für diese Untersuchung ein Wert ≤ 12 definiert.

Parallel dazu stellt die **Young Mania Rating Scale** (YRMS) einen Fragebogen zur psychiatrischen Fremdbeurteilung dar, der die Schwere einer manischen Symptomatik, bestehend aus elf Fragen erfassen soll (75). Die erfragten Symptome umfassen gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise, Sprach- und Denkstörungen, Denkinhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung und Krankheitseinsicht. Es werden bei vier Items 0-8 Punkte, und bei den restlichen sieben 0-4 Punkte vergeben, sodass sich ein Maximum von 60 Punkten ergibt (75). Für diese Untersuchung wurde als Cut-off für die Euthymie ein Wert ≤ 8 definiert.

2.6 Neuropsychologische Testung

Zur neuropsychologischen Testung wurde eine bewährte Testbatterie der BIPLONG-Studie verwendet. Die für diese Auswertung herangezogenen Tests werden im Folgenden näher beschrieben.

Der **California Verbal Learning Test** (CVLT) dient der individuellen Einschätzung verbaler Lernstrategien und -prozesse (77). Dabei werden dem*der zu Untersuchenden zwei Wortlisten mit jeweils 16 Items vorgelesen. Die Wortliste A dient dabei als Lernliste, Wortliste B als Interferenz. Die Liste A wird fünfmal vorgelesen und nach jedem Durchgang die gemerkten Wörter erfragt. Die Summe der gemerkten Wörter ergibt die „CVLT Lernsumme“. Nach der Interferenz erfolgt ein freies Abrufen der gemerkten Wörter („Verzögerte freie Wiedergabe 1“), sowie ein Abrufen nach Vorgabe von semantischen Oberbegriffen („Wiedergabe mit Abrufhilfe 1“). Dies wird nach einem Behaltensintervall von 20 Minuten wiederholt („Verzögerte freie Wiedergabe 1“ und „Wiedergabe mit Abrufhilfe 2“) (77).

Der **Farb-Wort-Interferenz-Test** (FWIT) nach J. R. Stroop (1985) ist ein in der psychologischen Forschung etablierter Leistungstest, der elementare Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Codierung und Decodierung) im optisch-verbale Funktionsbereich misst (78). Dabei werden die Lesegeschwindigkeit und Fehleranzahl bei den drei Aufgaben „Farbwörter lesen“, „Farbe benennen“ und „Farb-Wort-Interferenz“ gemessen. Bei Letzterem müssen Proband*innen die Druckfarbe von dargebotenen Farbwörtern (grün, blau, rot, etc.) benennen, während diese nicht dem geschriebenen Wort entsprechen (z.B. grün, blau, rot) (78).

Der Test **D2-Revision** (d2-R) beurteilt die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit der Proband*innen (79). Dabei müssen aus einer Reihe von Zeichen, die aus den Buchstaben *p* und *d* und jeweils 1-4 Strichen bestehen, innerhalb von 4 Minuten und 40 Sekunden so viele *d* mit exakt zwei Strichen wie möglich markiert werden (79).

Der **Trail Making Test** (TMT) ist ein Papier-und-Bleistifttest, bei dem im ersten Teil A (TMT-A) Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und im zweiten Teil B (TMT-B) Zahlen und Buchstaben alternierend verbunden werden müssen (80). Hierbei wird die Zeit gemessen. Dieser Test gibt Auskunft über Aufmerksamkeitsstörungen und exekutive Dysfunktion (80).

Der **Mehrfachwahl-Wortschatz-Test** (MWT-B) ist ein Test, der zur Messung des verbalen Intelligenzniveaus eingesetzt wird und dabei relativ stabil gegenüber situativen Belastungen und Störeinflüssen ist (76). Er wird daher im Rahmen des BIPLONG-Studienprojekts zur Einschätzung des prämorbid IQs eingesetzt. Bei diesem Test werden fünf „Wörter“ präsentiert, wobei ein tatsächliches in der deutschen Sprache gebräuchliches Wort aus vier Neukonstruktionen erkannt werden muss (76).

Der **Zahlen-Symbol-Test** (ZST) des „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“ (HAWIE) (81), der eine deutsche Version der „Wechsler Adult Intelligence Scale“ (WAIS) (82) darstellt, testet Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, indem Zahlen zu Symbolen zugeordnet werden müssen und dabei die benötigte Zeit gemessen wird (81).

Der **Zahlen-Nachsprech-Test** (ZNT) des „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“ (HAWIE) bewertet das Arbeitsgedächtnis, indem den Proband*innen Zahlenreihen vorgelesen werden und diese vorwärts („Zahlennachsprechtest vorwärts“) bzw. rückwärts („Zahlennachsprechtest rückwärts“) nachgesprochen werden müssen (81).

2.6.1 Zuteilung einzelner Testparameter zu kognitiven Domänen

Wie bereits zuvor durch unsere Studiengruppe publiziert (35), wurden für diese Untersuchung einzelne Testparameter zu drei kognitiven Domänen zusammengefasst:

- a) *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit:*
 - i) Trail Making Test, Teil A (TMT-A) (80)
 - ii) Teile „Farbe benennen“ und „Farbworte lesen“ des Farb-Wort-Interferenztests (FWIT) von J. R. Stroop (78)
 - iii) Konzentrationsleistung des „d2 Test of Attention Revised“ (d2-R) (79)
 - iv) Zahlensymboltest des „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“ (HAWIE) (81)
- b) *Verbale Merkfähigkeit:*
 - i) Parameter „Lernsumme“, „Verzögerte freie Wiedergabe 1“, „Wiedergabe mit Abrufhilfe 1“, „Verzögerte freie Wiedergabe 2“, „Wiedergabe mit Abrufhilfe 2“ der deutschen Version des California Verbal Learning Tests (CVLT) (77)
 - ii) Zahlennachsprechtest vorwärts des HAWIE
- c) *Exekutive Funktionen:*
 - i) Trail Making Test Teil B (TMT-B)
 - ii) Zahlennachsprechtest rückwärts des HAWIE

iii) „Farb-Wort-Interferenz“-Teil des FWIT

2.7 Statistische Verfahren der Hauptfragestellungen

Die IgG- und IgM-Antikörperspiegel wurden logarithmiert, um die linksschiefe Verteilungen zu korrigieren und die rohen kognitiven Ergebnisse wurden in z-Scores umgewandelt. Damit höhere Punktzahlen auch eine höhere Leistung widerspiegeln, wurden ursprünglich negativ ausgerichtete Variablen invertiert.

Die verwendeten neuropsychologischen Tests wurden kategorisiert und zu drei Summenscores („Domänenscores“) zusammengefasst. Diese Domänenscores wurden erneut in z-Scores umgewandelt und dienten als primäre Outcome-Variablen für die weiteren statistischen Berechnungen.

Für die deskriptiven Analysen wurden der unabhängige t-Test für metrische Daten, der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für ordinale Daten und Chi-Quadrat-Tests für kategorielle Daten verwendet.

Eine multivariate Ko-Varianzanalyse (multivariate analysis of covariance, MANCOVA) wurden zwischen der IgM-Seropositivität bzw. IgG-Seropositivität als unabhängige Variablen und den kognitiven Domänenscores als abhängige Variablen, jeweils kontrolliert für das Alter und den prämorbid IQ, berechnet.

Um Zusammenhänge zwischen IgM- und IgG-Serointensität und kognitiven Domänenscores zu analysieren, wurden Partialkorrelationen, korrigiert für das Alter und den prämorbid IQ, berechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS Version 27.0 von IBM durchgeführt.

3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 76 Patient*innen alle Einschlusskriterien, wovon 43 (56.6 %) männlich und 33 (43.4 %) weiblich waren. Das Durchschnittsalter betrug 43.1 Jahre (SD 13.1) mit einer Altersspanne von 17.8 bis 67.17 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 18.9 Jahre (SD 12.4). Sieben (9.2 %) Teilnehmer*innen waren seropositiv auf IgM-Antikörper und 27 (35.5 %) auf IgG-Antikörper. Tabelle 1 gibt eine geschlechterspezifische Übersicht über die Parameter Alter, präorbider IQ sowie IgM- und IgG-Seropositivität.

Tabelle 1 Geschlechterspezifische Stichprobenbeschreibung ($n=76$)

	Männer	Frauen
	$n=43$ (56.6%)	$n=33$ (43.4%)
Alter (Jahre), $M, \pm SD$	42.45 (12.42)	44.05 (14.01)
Präorbider IQ, $M, \pm SD$	107.47 (14.75)	110.39 (13.07)
Toxoplasmose IgM-positiv	9.3%	9.1%
Toxoplasmose IgG-positiv	41.9%	27.3%

Abkürzungen: M =Mittelwert, SD =Standardabweichung, IQ =Intelligenzquotient

3.2 Ergebnisse Hauptfragestellung 1 – Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen

Tabelle 2 und Tabelle 3 präsentieren demographische und klinische Eigenschaften und vergleichen die kognitiven Ergebnisse zwischen seropositiven und seronegativen Gruppen.

Es zeigten sich keine relevanten Gruppenunterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Gruppen hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter, lediglich IgG-seropositive Patient*innen waren durchschnittlich älter ($t(54.39)=-2.041, p=0.046$) und hatten eine längere Krankheitsdauer ($U=476.5 z=-2.009, p=0.044$) als IgG-seronegative Patient*innen.

3.2.1 Unterschiede zwischen IgM seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen

Die erste MANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IgM- seropositiven und -seronegativen Teilnehmer*innen, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ ($F(3,70)=0.522$, $p=0.669$, $n=76$); univariate Ergebnisse werden in Tabelle 2 präsentiert.

3.2.2 Unterschiede zwischen IgG-seropositiven und -seronegativen Teilnehmer*innen

Die zweite MANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IgG-seropositiven und -seronegativen Teilnehmer*innen, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ ($F(3,70)=0.327$, $p=0.806$, $n=76$); univariate Ergebnisse werden in Tabelle 3 präsentiert.

Tabelle 2 Demografische und klinische Eigenschaften und kognitive Domänenscores bei IgM-seropositiven und IgM-seronegativen Gruppen

	Seropositiv für IgM	Seronegativ für IgM	Statistischer Test, <i>p</i> -Wert
	<i>n</i> =7 (9.2%)	<i>n</i> =69 (90.8%)	
<i>Demographische Eigenschaften</i>			
Alter (Jahre), <i>M</i> ± <i>SD</i>	43.976 (15.755)	43.058 (12.899)	<i>U</i> =218.0 <i>z</i> =-0.422, <i>p</i> =0.673
Geschlecht, <i>n</i> (%)			$\chi^2(1)=0.001$, <i>p</i> =0.975
männlich	4 (9.3%)	39 (90.7%)	
weiblich	3 (9.1%)	30 (90.9%)	
<i>Klinische Eigenschaften</i>			
Krankheitsdauer (Jahre), <i>M</i> ± <i>SD</i>	20.71 (15.639)	18.74 (12.152)	<i>U</i> =222.5 <i>z</i> =-0.342, <i>p</i> =0.733
HAMD, <i>M</i> ± <i>SD</i>	5.86 (3.625)	4.87 (3.572)	<i>U</i> =201.0 <i>z</i> =-0.732, <i>p</i> =0.464
YMRS, <i>M</i> ± <i>SD</i>	0.29 (0.756)	1.17 (2.149)	<i>U</i> =194.0 <i>z</i> =-1.050, <i>p</i> =0.294
Bipolar Typ, <i>n</i> (%)			$\chi^2(x)=0.933$, <i>p</i> =0.334
Typ 1	6 (11.3%)	47 (88.7%)	
Typ 2	1 (4.3%)	22 (95.7%)	
<i>Kognitive Domänenscores*</i>			
Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit	1.094 (2.770)	-0.111 (3.472)	<i>F</i> (1)=1.261, <i>p</i> =0.265
Verbale Merkfähigkeit	1.116 (5.380)	-0.113 (4.800)	<i>F</i> (1)=0.853, <i>p</i> =0.359
Exekutive Funktionen	0.493 (1.884)	-0.050 (2.184)	<i>F</i> (1)=0.672, <i>p</i> =0.412

Anmerkung: *Univariate Ergebnisse der MANCOVA korrigiert für Alter und IQ; Abkürzungen: IgM=Toxoplasma gondii-spezifisches Immunglobulin, *M*=Mittelwert, *SD*=Standardabweichung, HAMD=Hamilton Depression Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale

Tabelle 3 Demografische und klinische Eigenschaften und kognitive Domänenscores bei IgG-seropositiven und IgG-seronegativen Gruppen

	Seropositiv für IgG	Seronegativ für IgG	Statistischer Test, <i>p</i> -Wert
	<i>n</i> =27 (35.5%)	<i>n</i> =49 (64.5%)	
<i>Demographische Eigenschaften</i>			
Alter (Jahre), <i>M</i> ± <i>SD</i>	47.164 (12.682)	40.926 (12.869)	<i>t</i>(54.39)=-2.041, <i>p</i>=0.046
Geschlecht, <i>n</i> (%)			<i>X</i> ² (1)=1.735, <i>p</i> =0.188
männlich	18 (41.9%)	25 (58.1%)	
weiblich	9 (27.3%)	24 (72.7%)	
<i>Klinische Eigenschaften</i>			
Krankheitsdauer (Jahre), <i>M</i> ± <i>SD</i>	22.93 (13.032)	16.71 (11.589)	<i>U</i>=476.5 <i>z</i>=-2.009, <i>p</i>=0.044
HAMD, <i>M</i> ± <i>SD</i>	4.67 (3.497)	5.12 (3.626)	<i>U</i> =615.0 <i>z</i> =-0.508, <i>p</i> =0.612
YMRS, <i>M</i> ± <i>SD</i>	0.67 (1.617)	1.33 (2.267)	<i>U</i> =567.0 <i>z</i> =-1.262, <i>p</i> =0.208
Bipolar Typ, <i>n</i> (%)			<i>X</i> ² (1)=0.910, <i>p</i> =0.340
Typ 1	17 (67.9%)	36 (32.1%)	
Typ 2	10 (43.5%)	13 (56.5%)	
<i>Kognitive Domänenscores*</i>	<i>n</i> =27	<i>n</i> =49	
Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit	-8.435 (3.422)	0.465 (3.356)	<i>F</i> (1)=0.696, <i>p</i> =0.407
Verbale Merkfähigkeit	-0.653 (4.736)	0.360 (4.892)	<i>F</i> (1)=0.003, <i>p</i> =0.955
Exekutive Funktionen	-0.291 (2.233)	0.160 (2.113)	<i>F</i> (1)=0.015, <i>p</i> =0.904

Anmerkung: *Univariate Ergebnisse der MANCOVA korrigiert für Alter und IQ; Abkürzungen: IgM=Toxoplasma gondii-spezifisches Immunglobulin, *M*=Mittelwert, *SD*=Standardabweichung, HAMD=Hamilton Depression Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale; statistisch signifikante Ergebnisse sind in fett geschrieben.

3.3 Ergebnisse Hauptfragestellung 2 – Zusammenhänge zwischen Serointensität und kognitiven Parametern

3.3.1 Partialkorrelationen IgM-Serointensität

Im Rahmen der Untersuchung der Zusammenhänge mit neurokognitiven Parametern wurden nur sieben Teilnehmer*innen seropositiv auf IgM getestet. Aufgrund der kleinen Stichprobe und dem folglich sehr hohem Risiko eines Typ II Fehlers werden die statistischen Ergebnisse der Partialkorrelationen zwischen der IgM-Serointensität und den kognitiven Domänenscores, kontrolliert für Alter und den prämorbidem IQ, hier zur Vollständigkeit angeführt, diese im weiteren Verlauf allerdings nicht weiter berücksichtigt.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgM-Serointensität und dem Domänenscore *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.80$, $p=0.104$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgM-Serointensität und dem Domänenscore *Verbale Merkfähigkeit*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.31$, $p=0.608$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgM-Serointensität und dem Domänenscore *Exekutive Funktionen*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.43$, $p=0.474$.

3.3.2 Partialkorrelationen IgG-Serointensität

3.3.2.1 IgG-Serointensität und Domänenscores

Partielle Korrelationskoeffizienten wurden berechnet, um lineare Beziehungen zwischen IgG-Antikörperspiegeln und den kognitiven Domänenscores, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, zu untersuchen ($n=27$).

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgG-Serointensität und dem Domänenscore *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.10$, $p=0.651$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte **eine Tendenz** hinsichtlich eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der IgG-Serointensität und dem Domänenscore *Verbale Merkfähigkeit*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.40$, $p=0.050$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgG-Serointensität und dem Domänenscore *Exekutive Funktionen*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=0.12$, $p=0.586$.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der partiellen Korrelationen zwischen der IgG-Serointensität und den kognitiven Domänenscores, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ.

Abbildungen 2-4 zeigen Streudiagramme für die IgG-Serointensität (log) und die kognitiven Domänenscores (z-Scores). Die jeweils angegebenen statistischen Kennwerte entsprechen den Ergebnissen der Partialkorrelationen, korrigiert für das Alter und den prämorbidem IQ.

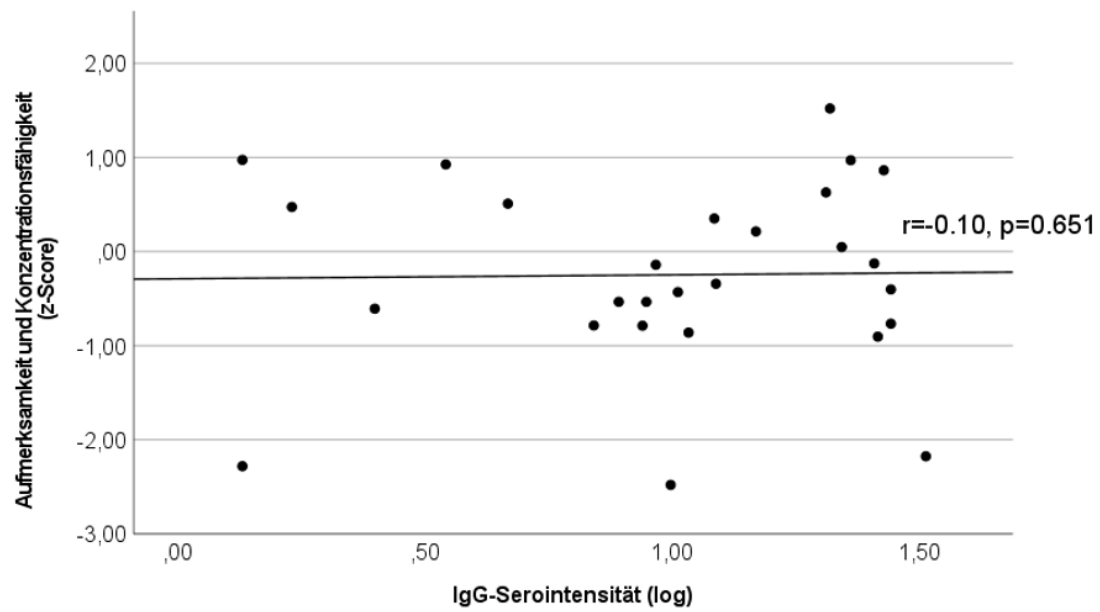


Abbildung 2 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit* (z-Score)

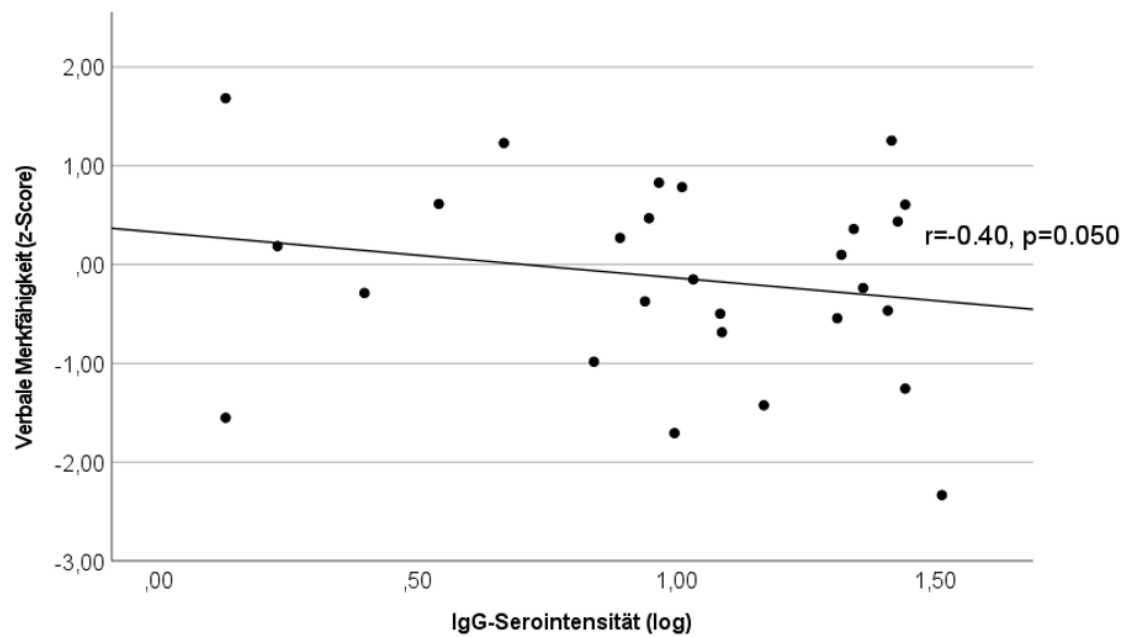


Abbildung 3 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore *Verbale Merkfähigkeit* (z-Score)

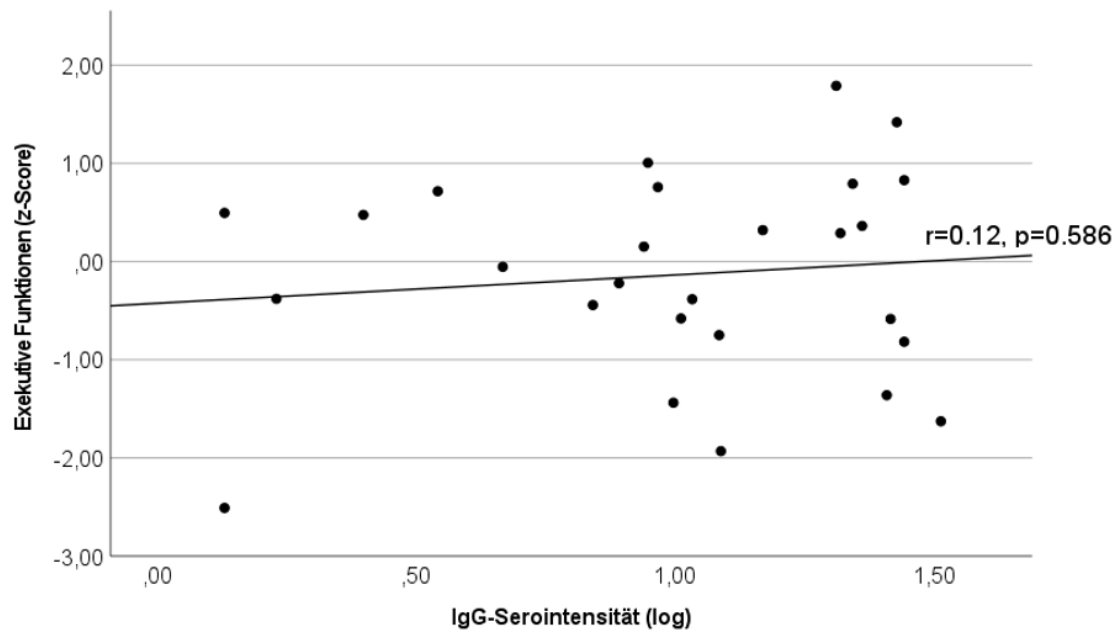


Abbildung 4 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Domänenscore *Exekutive Funktionen* (z-Score)

3.3.2.2 Zusammenhänge zwischen IgG-Serointensität und

Einzelparameter des Domänenscores *Verbale Merkfähigkeit*

Basierend auf der Tendenz hinsichtlich eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der IgG-Serointensität und dem Domänenscore *Verbale Merkfähigkeit* wurden weitere Partialkorrelationen mit dem individuellen Parameter des CVLT und des Zahlennachsprechttests vorwärts des HAWIE untersucht. Tabelle 4 gibt einen Überblick über Ergebnisse der Partialkorrelationen zwischen der IgG-Serointensität und Einzelparametern des Domänenscores *Verbale Merkfähigkeit*, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte **einen signifikanten Zusammenhang** zwischen der IgG-Serointensität und der CVLT Lernsumme, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.40$, $p=0.048$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte **einen signifikanten Zusammenhang** zwischen der IgG-Serointensität und der verzögerten freien Wiedergabe 1, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.54$, $p=0.005$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgG-Serointensität und der Wiedergabe mit Abrufhilfe 1, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.36$, $p=0.074$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte **einen signifikanten Zusammenhang** zwischen der IgG-Serointensität und der verzögerten freien Wiedergabe 2, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.42$, $p=0.035$.

Eine Partialkorrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IgG-Serointensität und der Wiedergabe mit Abrufhilfe 2, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, $r=-0.22$, $p=0.302$.

Nach einer Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni ($p<0.008$) verbleibt die verzögerte freie Wiedergabe 1 signifikant.

Tabelle 4 Ergebnisse der Partialkorrelationen zwischen der IgG-Serointensität und den kognitiven Parametern ($n=27$), korrigiert für das Alter und den prämorbidem IQ. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt ($p<0.05$).

	<i>r</i>	<i>p</i> -Wert
<i>Kognitive Domänenscores</i>		
Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit	-0.10	0.651
Exekutive Funktionen	0.12	0.586
Verbale Merkfähigkeit	-0.40	0.050
<i>Einzelparametern des Domänenscores Verbale Merkfähigkeit</i>		
CVLT Lernsumme	-0.40	0.048
CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 1	-0.54	0.005*
CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 1	-0.36	0.074
CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 2	-0.42	0.035
CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 2	-0.22	0.302
HAWIE Zahlennachsprechttest vorwärts	0.12	0.583

Anmerkungen: *bleibt signifikant nach Bonferroni-Korrektur ($p<0.008$);

Abkürzungen: CVLT=California Verbal Learning Test, HAWIE= Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

Abbildungen 5-10 zeigen Streudiagramme für die IgG-Serointensität (log) und den Einzelparametern des Domänenscores *Verbale Merkfähigkeit* (z-Scores). Die

jeweils angegebenen statistischen Kennwerte entsprechen den Ergebnissen der Partialkorrelationen, korrigiert für das Alter und den prämorbid IQ.

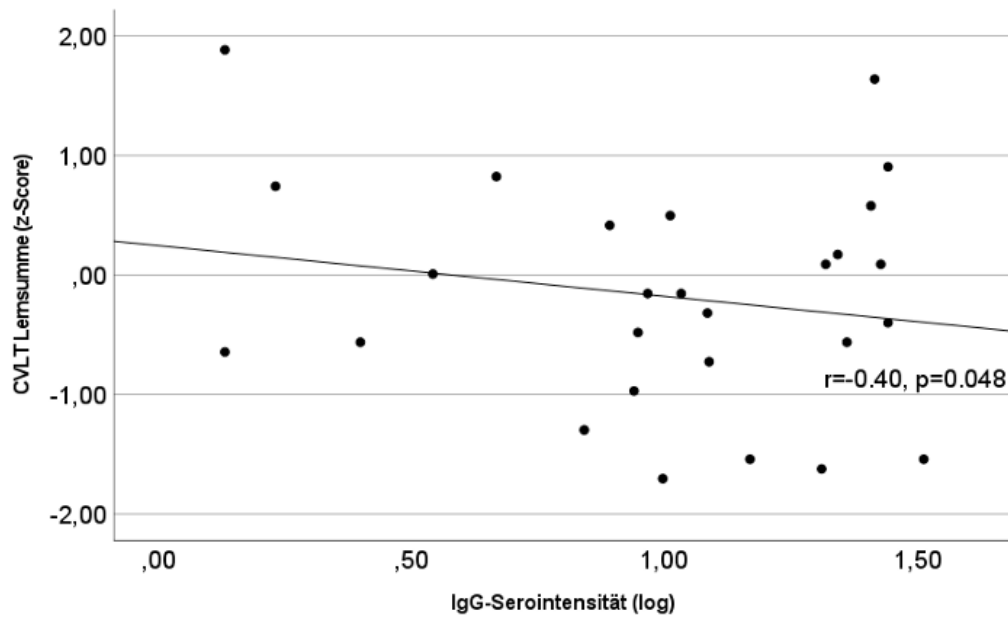


Abbildung 5 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Lernsumme (z-Score)

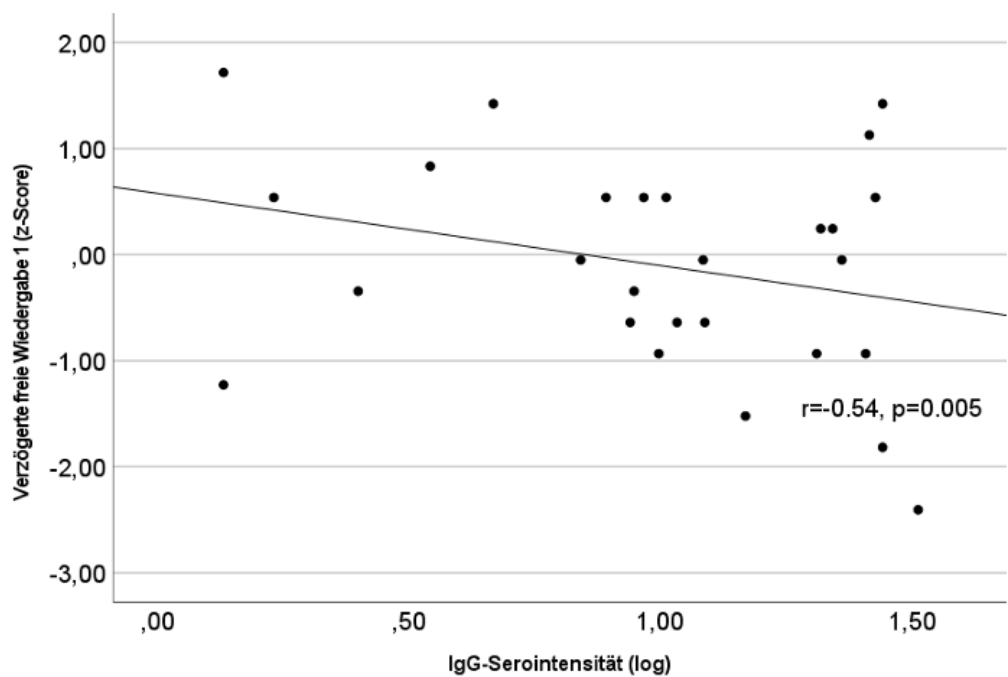


Abbildung 6 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 1 (z-Score)

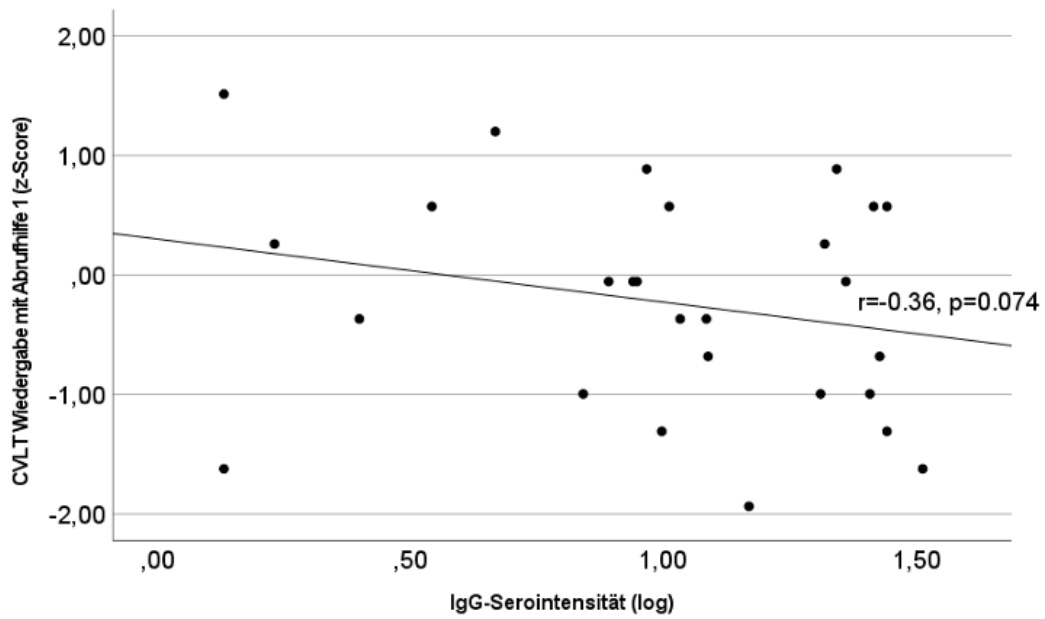


Abbildung 7 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 1 (z-Score)

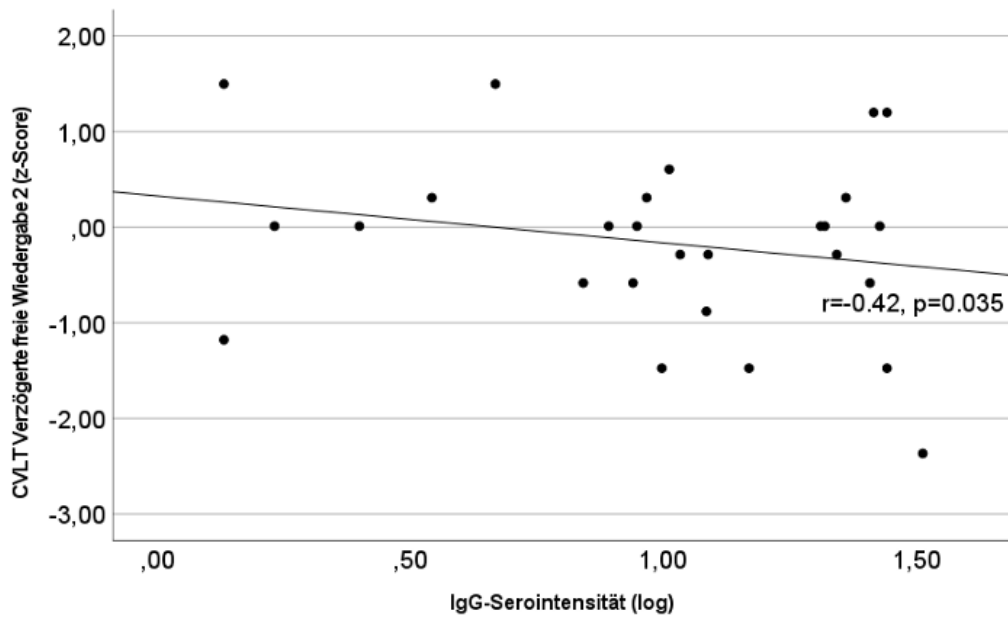


Abbildung 8 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Verzögerte freie Wiedergabe 2 (z-Score)

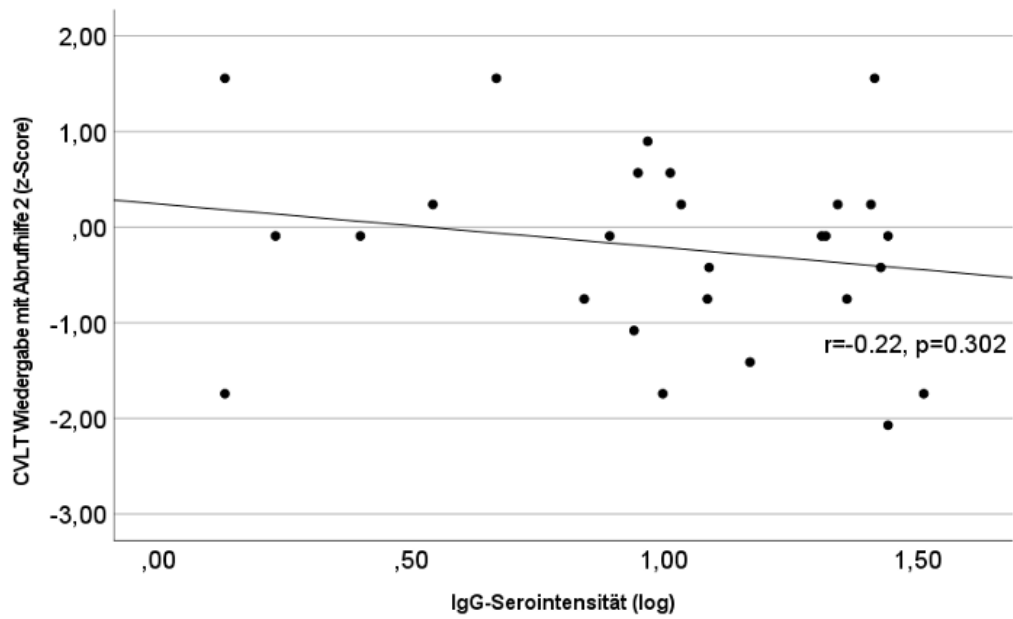


Abbildung 9 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe 2 (z-Score)

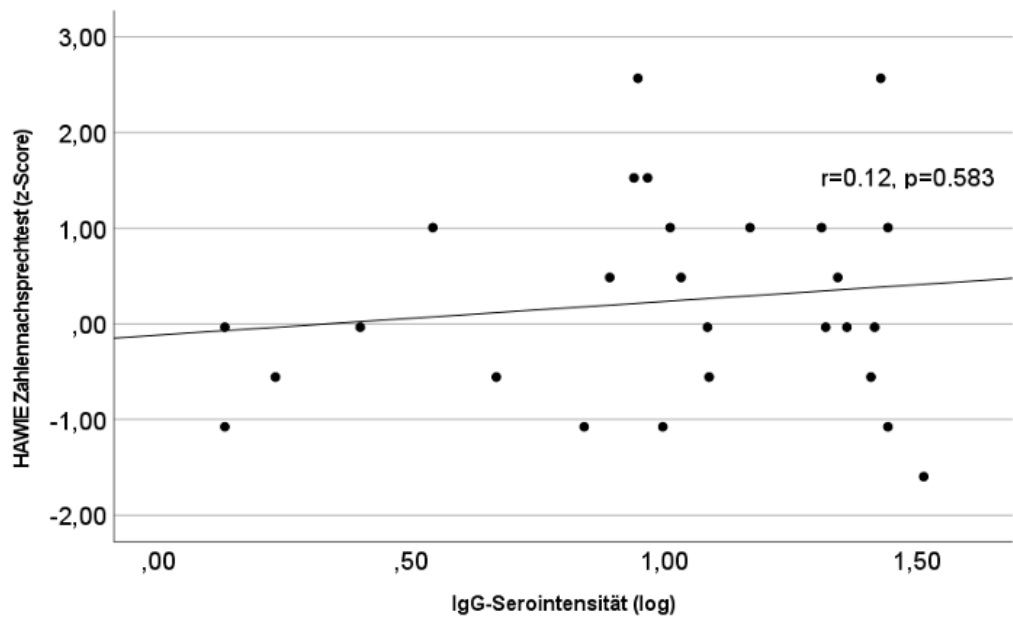


Abbildung 10 Streudiagramm IgG-Serointensität (log) und Zahlennachsprechtest des HAWIE (z-Score)

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es Zusammenhänge zwischen der *T. gondii*-Seropositivität und -Serointensität und kognitiven Parametern in einer möglichst homogenen Population von Patient*innen mit bipolarer Störung zu untersuchen.

Wir fanden dabei keine Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Domänen *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Verbale Merkfähigkeit* und *Exekutive Funktionen* zwischen seropositiven und seronegativen Patient*innen. Es zeigten sich jedoch Zusammenhänge zwischen der IgG-Serointensität und einzelnen kognitiven Parametern der *Verbalen Merkfähigkeit*.

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

4.1.1 Hauptfragestellung 1 – Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Teilnehmer*innen

Bei der Analyse der ersten Hauptfragestellung „Unterscheiden sich *Toxoplasma gondii* seropositive Patient*innen mit bipolarer Störung von seronegativen hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen?“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen IgM-seropositiven und IgM-seronegativen Patient*innen hinsichtlich der kognitiven Leistungen in den drei zuvor definierten Domänenscores *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Verbale Merkfähigkeit* und *Exekutive Funktionen*.

Auch zwischen IgG-seropositiven und IgG-seronegativen Patient*innen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Leistungen in den drei zuvor definierten Domänenscores *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Verbale Merkfähigkeit* und *Exekutive Funktionen*.

4.1.2 Hauptfragestellung 2 - Zusammenhänge zwischen Serointensität und kognitiven Parametern

In der Analyse der zweiten Hauptfragestellung „Gibt es einen Zusammenhang der IgM- und IgG-Serointensität mit kognitiven Scores?“ wurden nur seropositive

Patient*innen eingeschlossen, da eine Berechnung von Korrelationen mit Werten der Serointensität nur dann sinnvoll ist, wenn überhaupt Antikörper im Plasma vorliegen.

Aufgrund der kleinen Stichprobe ($n=7$) der IgM-seropositiven Patient*innen können durch das hohe Risiko eines Typ II Fehlers die Ergebnisse der Partialkorrelationen nicht sinnvoll interpretiert werden. Eine Beantwortung der Forschungsfrage, ob es einen Zusammenhang zwischen der IgM-Serointensität und kognitiven Scores gibt, war daher nicht möglich.

Die Berechnung von Partialkorrelationen, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, zwischen der IgG-Serointensität und den kognitiven Domänenscores ergab keine Zusammenhänge des Antikörpertiters mit der *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit* und den *Exekutiven Funktionen*. Es zeigte sich allerdings eine Tendenz hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der *Verbalen Merkfähigkeit* und der IgG-Serointensität.

Infolgedessen wurde in einem zweiten Schritt eine Berechnung von Partialkorrelationen, kontrolliert für das Alter und den prämorbidem IQ, zwischen der IgG-Serointensität und den individuellen Parametern des Domänenscores *Verbale Merkfähigkeit* durchgeführt. Hier zeigten sich statistisch signifikante negative Zusammenhänge der IgG-Serointensität mit den Einzelparametern Lernsumme, verzögerte freie Wiedergabe 1 und verzögerte freie Wiedergabe 2 des CVLT. Nach einer Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni verbleibt nur noch die verzögerte freie Wiedergabe 1 signifikant.

Zusammenfassend kann zur Beantwortung der zweiten Hauptfragestellung festgehalten werden, dass es in dieser homogenen euthymen Stichprobe von Patient*innen mit bipolarer Störung zum ersten Testzeitpunkt der BIPLONG-Studie keine Zusammenhänge zwischen der Toxoplasma gondii-spezifischen IgG-Serointensität und der *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit* und den *Exekutiven Funktionen* gab. Im Bereich der *Verbalen Merkfähigkeit* gab es inverse

lineare Zusammenhänge der IgG-Serointensität mit drei individuellen Parametern des CVLT. Selbst nach Anwendung der konservativen Bonferroni-Korrektur des Alphaniveaus blieb der negative Zusammenhang des Parameters „Verzögerte freie Wiedergabe 1“ mit der IgG-Serointensität signifikant.

4.2 Vergleichende Erläuterungen

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den zwei zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit in der Literatur zu Verfügung stehenden Publikationen zu kognitiver Funktion und *T. gondii* bei Menschen mit bipolarer Störung.

Dickerson et al. (70) fanden im Unterschied zu dieser Untersuchung keinerlei Zusammenhänge zwischen der IgG-Serointensität und den kognitiven Parametern. Während es in der vorliegenden Diplomarbeit aufgrund der zu kleinen Stichprobe an IgM-seropositiven Teilnehmer*innen nicht möglich war Zusammenhänge zu finden, konnten Dickerson et al. in ihrer Untersuchung in einem größeren Sample ($n=347$) Zusammenhänge zwischen der *T. gondii* IgM-Serointensität und der gesamten kognitiven Funktion zeigen.

Die zweite Publikation von Tanaka et al. mit einer kleinen Stichprobengröße von $n=32$ fand keinen Zusammenhang zwischen der Serointensität und der neurokognitiven Funktion (71). Hier wurde allerdings im Unterschied zu dieser Untersuchung lediglich der BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) (83) als Marker für die neurokognitive Gesamtfunktion verwendet und nicht auf einzelne neurokognitive Domänen näher eingegangen.

Verglichen mit der in der Einleitung bereits erwähnten Metaanalyse mit 13 289 gesunden Personen von de Haan et al. (72), die bei *T. gondii*-Seropositiven leichte kognitive Beeinträchtigungen fand, konnte dies bei Menschen mit bipolarer Störung in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Möglicherweise ist auch hier eine größere Stichprobe notwendig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

4.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die IgG-Serointensität mit einer geringeren Leistung in bestimmten Aspekten der verbalen Merkfähigkeit assoziiert ist. Insbesondere zeigten alle Parameter der freien Wiedergabe signifikante negative Zusammenhänge mit der IgG-Serointensität. Das bedeutet, dass die kurzfristige verbale Merkfähigkeit des Einzelnen umso geringer ist, je höher die T. gondii IgG-Titer sind. Der Bereich der freien Wiedergabe im CVLT bewertet dabei mehrere Gedächtnisprozesse der verbalen Verarbeitung wie das Kodieren, Sammeln, Speichern und Abrufen.

Über welche neurobiologischen Mechanismen und Mediatoren der Parasit T. gondii speziell die Kognition beim Menschen beeinflusst ist derzeit noch Gegenstand laufender Forschung. De Haan et al. (72) nennen als Möglichkeiten Veränderungen in der Dopaminregulation, im Stoffwechsel des Tryptophan und im intestinalen Mikrobiom. In Zusammenschau mit dem Thema der bipolaren Störung könnten die Effekte von T. gondii auf den Tryptophanabbau von besonderem Interesse sein. Bei der immunologischen Abwehr des Parasiten, der das Tryptophan für seine Vermehrung braucht, wird dieses verstärkt zu den neurotoxischen Produkten Kynurenin und Chinolinsäure abgebaut (72, 84). Da es bei der bipolaren Störung durch die low-grade Inflammation ebenfalls zu einem verstärkten Tryptophanabbau kommt (20), könnte es synergistische Effekte mit verstärkter Neurotoxizität geben. Obwohl die Rolle des Dopamins (85), ebenso wie die Rolle des Mikrobioms (86), in der Pathophysiologie der bipolaren Störung nicht abschließend aufgeklärt sind, wären auch über diese Mechanismen eine wechselseitige Beeinflussung zwischen Parasit und psychiatrischer Erkrankung denkbar.

Die in dieser Studie im Speziellen gefundene schlechtere Leistung beim CVLT wurde außerdem bei Mb. Alzheimer, dem Korsakoff-Syndrom sowie bei Patient*innen mit fokalen Läsionen des linken Temporallappens oder des Hippocampus beschrieben (77). Hohe IgG-Titer hingegen wurden andererseits in einer Studie an HIV-positiven Patient*innen mit einem hohen Vorhersagewert für zerebrale Toxoplasmose in Verbindung gebracht (87). Auf dieser Grundlage könnte

eine durch *T. gondii* verursachte Entzündung in den genannten Hirnregionen möglicherweise sowohl zu einer geringen Leistung im verbalen Gedächtnis als auch zu hohen IgG-Werten führen. Weitere Studien, beispielsweise mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wären allerdings erforderlich, um eine solche Hypothese zu prüfen.

Über die kognitiven Ergebnisse hinaus zeigten die deskriptiven Analysen keine relevanten Gruppenunterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Gruppen hinsichtlich demographischer oder klinischer Parameter. Lediglich Personen, die seropositiv auf *T. gondii*-spezifische IgG getestet wurden, waren im Durchschnitt älter und hatten eine längere Krankheitsdauer als seronegative Personen. Diese Ergebnisse waren zu erwarten, da IgGs normalerweise zwei Wochen nach der Infektion auftreten und lebenslanglich erhalten bleiben. Somit steigt auch die Toxoplasma-Seroprävalenz mit zunehmendem Alter (88).

4.4 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Die Stärke dieser Studie liegt in ihrer homogenen und standardisiert diagnostizierten Studienpopulation von Patient*innen mit bipolarer Störung. Alle in die kognitiven Analysen einbezogenen Teilnehmer*innen waren zum Zeitpunkt der Testung euthym, um kognitive Veränderungen durch symptomatische Episoden zu vermeiden.

Methodisch ist diese Arbeit durch das Fehlen von Kontrollgruppendaten eingeschränkt. Daher konnte nicht differenziert werden, ob die gezeigten Effekte nur mit der bipolaren Störung zusammenhängen oder auch ohne neuropsychiatrische Erkrankungen bestehen. Darüber hinaus kann diese Untersuchung aufgrund ihres Querschnittsdesigns keine Belege für Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge liefern.

Als weiterer limitierender Faktor ist die geringe Stichprobengröße zu nennen, die für die Kognitionsanalysen einbezogen werden konnte. Eine Bewertung des

Zusammenhangs der IgM-Serointensität mit kognitiven Parametern war daher in dieser Studie nicht möglich.

4.5 Implikationen für Theorie und Praxis

Aufgrund seiner weltweiten Verbreitung und hohen Prävalenz könnte *T. gondii* ein zusätzliches Risiko für Menschen mit bipolarer Störung darstellen, die aufgrund ihrer psychiatrischen Grunderkrankung bereits von kognitiven Defiziten betroffen sind (25). Eine höhere Prävalenz von *T. gondii* bei bipolarer Störung wurde in zahlreichen Metaanalysen gezeigt (63, 67-69) und macht bipolare Patient*innen daher noch anfälliger für mögliche negative Auswirkungen des Parasiten.

Diese Studie ergänzt die bisher spärlich vorhandene Literatur zu *T. gondii* im Zusammenhang mit kognitiven Störungen bei bipolarer Störung. Da eine kognitive Beeinträchtigung die psychosoziale Funktion und Lebensqualität vorhersagt (31, 33), könnte eine Identifikation von *T. gondii* als Risikofaktor und prognostischer Marker für das kognitive Outcome bipolarer Patient*innen von großem Nutzen sein. Maßnahmen zur Infektionsprävention sowie frühzeitige Interventionen zur Aufrechterhaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit könnten dafür notwendig sein.

4.6 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Zusammenhänge zwischen Infektionen mit dem Parasiten *T. gondii* und einer schlechteren kognitiven Leistung wurden bereits in einer Metaanalyse bei Personen ohne neuropsychiatrische Erkrankungen gezeigt (72). Dennoch erbrachten vorangegangene Studien (70, 71) sowie auch die vorliegende Untersuchung inkonsistente Ergebnisse. In weiterführenden Arbeiten werden größere Stichproben oder Metaanalysen erforderlich sein, um die in gesunden Personen nachgewiesenen Zusammenhänge auch für Menschen mit bipolarer Störung zeigen zu können. Darüber hinaus sind Längsschnittstudien und das Einbinden von Kontrollgruppen erforderlich, um zu klären, ob eine *T. gondii*-Seropositivität ein Prädiktor für den Rückgang kognitiver Funktionen ist, als Katalysator wirkt oder sogar einen ursächlichen Faktor darstellt. Darüber hinaus wäre es möglich, die Gedächtniskomponente genauer zu untersuchen und neben dem verbalen

Gedächtnis auch Tests zur figuralen Erinnerung und zum Arbeitsgedächtnis einzusetzen.

4.7 Fazit

Die vorliegende Untersuchung konnte erstmals einen Zusammenhang zwischen T. gondii spezifischer IgG-Serointensität und kognitiven Funktionen in einer homogenen bipolaren Stichprobe zeigen. Insbesondere zeigten Parameter der *Verbalen Merkfähigkeit*, im Speziellen der verzögerten freien Wiedergabe, eine negative Korrelation mit der IgG-Serointensität. Hingegen zeigten *Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit* sowie *Exekutive Funktionen* keine Zusammenhänge mit der IgG-Serointensität. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobe konnten die Ergebnisse vorheriger Studien (70, 71) zu Zusammenhängen zwischen T. gondii spezifischen IgM und neurokognitiven Parametern nicht repliziert werden. Obwohl weitere Forschung erforderlich ist, könnte eine latente Infektion mit T. gondii einen Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen darstellen, insbesondere im Bereich der *Verbalen Merkfähigkeit*, und somit einen Verlust an Lebensqualität für Patient*innen mit bipolarer Störung bedeuten.

5 Literaturverzeichnis

1. Hu KM, John M. Wikimedia Commons. Toxoplasma gondii.jpg. 31. Jänner 2016.
2. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien. 9. Auflage. Göttingen: Verlag Hans Huber; 2014.
3. Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(9):e1259-e69.
4. Kalman JL, Olde Loohuis LM, Vreeker A, McQuillin A, Stahl EA, Ruderfer D, et al. Characterisation of age and polarity at onset in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2021;219(6):659-69.
5. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):181-6.
6. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Icick R, Henry C, Gard S, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *J Affect Disord*. 2020;267:258-63.
7. Möller H-JL, Gerd; Deister, Arno. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
8. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;345:e8508.

9. Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022;221(3):567-76.
10. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(2):6.
11. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-9.
12. Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi L, Rotenberg LS, Dragioti E, Carvalho AF, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(6):2508-24.
13. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(6):417-25.
14. SayuriYamagata A, Brietzke E, Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems. *J Affect Disord*. 2017;211:99-106.
15. Liu YK, Ling S, Lui LMW, Ceban F, Vinberg M, Kessing LV, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;300:449-61.
16. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):156-61.

17. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):265-74.
18. Anderson G, Maes M. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):8.
19. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*. 1995;34(4):301-9.
20. Fellendorf FT, Gostner JM, Lenger M, Platzer M, Birner A, Maget A, et al. Tryptophan Metabolism in Bipolar Disorder in a Longitudinal Setting. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11).
21. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1119-33.
22. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771-85.
23. Bora E, Hıdırođlu C, Özerdem A, Kaçar Ö F, Sarısoy G, Civil Arslan F, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1338-47.
24. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:3111-25.

25. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149-62.
26. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;205:165-81.
27. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;218:407-27.
28. Montejo L, Torrent C, Jiménez E, Martínez-Arán A, Blumberg HP, Burdick KE, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord*. 2022;24(2):115-36.
29. Raucher-Chéné D, Achim AM, Kaladjian A, Besche-Richard C. Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;207:359-66.
30. Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, et al. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(2):159-71.
31. Gilbert E, Marwaha S. Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;145(2):156-64.
32. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97.

33. Mackala SA, Torres IJ, Kozicky J, Michalak EE, Yatham LN. Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;168:119-24.
34. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Cammisuli DM, Di Fiorino M. Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction: A Complex Link. *J Nerv Ment Dis.* 2017;205(10):743-56.
35. Dalkner N, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, Fleischmann E, Grossschadl K, et al. Metabolic Syndrome Impairs Executive Function in Bipolar Disorder. *Front Neurosci.* 2021;15:717824.
36. Medizinische Universität Graz MUG. Website Medizinische Universität Graz 2024 [30. März 2024] Verfügbar unter: <https://psychiatrie-psychotherapeutische-medizin.medunigraz.at/forschung/spezialambulanz-fuer-bipolare-erkrankungen>.
37. Reininghaus EZ, McIntyre RS, Reininghaus B, Geisler S, Bengesser SA, Lackner N, et al. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 2014;16(4):432-40.
38. Dalkner N, Bengesser S, Birner A, Rieger A, Seebauer J, Platzer M, et al. Body Mass Index Predicts Decline in Executive Function in Bipolar Disorder: Preliminary Data of a 12-Month Follow-up Study. *Neuropsychobiology.* 2021;80(1):1-11.
39. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009;39(12):1385-94.
40. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363(9425):1965-76.

41. Suerbaum SB, Gerd Dieter; Kaufmann, Stefan H. E.; Schulz, Thomas F. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer; 2020.
42. Centers for Disease Control and Prevention CfDCaP. Toxoplasmosis 2024 [30. März 2024] Verfügbar unter:
<https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>.
43. Severance EG, Xiao J, Jones-Brando L, Sabunciyan S, Li Y, Pletnikov M, et al. Toxoplasma gondii-A Gastrointestinal Pathogen Associated with Human Brain Diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:143-63.
44. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:44-50.
45. Reiter-Owona I. Laboratory diagnosis of toxoplasmosis – possibilities and limitations Die Labordiagnose der Toxoplasmose – Möglichkeiten und Grenzen. *LaboratoriumsMedizin.* 2005;29(6):439-45.
46. Bobić B, Sibalić D, Djurković-Djaković O. High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. Case report. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;31(3):182-4.
47. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol.* 1997;35(1):174-8.
48. Nichols RA, Jones TB. Practice Point 16 - Treatment of a Positive Toxoplasma Titer in Pregnancy. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious Diseases (Fourth Edition)*: Elsevier; 2017. p. 517-9.e1.

49. Tong WH, Pavey C, O'Handley R, Vyas A. Behavioral biology of *Toxoplasma gondii* infection. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):77.
50. Postolache TT, Wadhawan A, Rujescu D, Hoisington AJ, Dagdag A, Baca-Garcia E, et al. *Toxoplasma gondii*, Suicidal Behavior, and Intermediate Phenotypes for Suicidal Behavior. *Front Psychiatry*. 2021;12:665682.
51. Flegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends Parasitol*. 2013;29(4):156-63.
52. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6442-7.
53. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci*. 2000;267(1452):1591-4.
54. Afonso C, Paixão VB, Costa RM. Chronic *Toxoplasma* infection modifies the structure and the risk of host behavior. *PLoS One*. 2012;7(3):e32489.
55. Gering E, Laubach ZM, Weber PSD, Soboll Hussey G, Lehmann KDS, Montgomery TM, et al. *Toxoplasma gondii* infections are associated with costly boldness toward felids in a wild host. *Nat Commun*. 2021;12(1):3842.
56. Nava M, Corlatti L, Formenti N, Trogu T, Pedrotti L, Gugiatti A, et al. Parasite-mediated manipulation? *Toxoplasma gondii* infection increases risk behaviour towards culling in red deer. *Biol Lett*. 2023;19(10):20230292.
57. Poirotte C, Kappeler PM, Ngoubangoye B, Bourgeois S, Moussodji M, Charpentier MJ. Morbid attraction to leopard urine in *Toxoplasma*-infected chimpanzees. *Curr Biol*. 2016;26(3):R98-9.

58. Flegr J, Lenochová P, Hodný Z, Vondrová M. Fatal attraction phenomenon in humans: cat odour attractiveness increased for toxoplasma-infected men while decreased for infected women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(11):e1389.
59. Johnson SK, Fitzma MA, Lerner DA, Calhoun DM, Beldon MA, Chan ET, et al. Risky business: linking *Toxoplasma gondii* infection and entrepreneurship behaviours across individuals and countries. *Proc Biol Sci*. 2018;285(1883).
60. Flegr J, Klose J, Novotná M, Berenreitterová M, Havlíček J. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:72.
61. Milne G, Webster JP, Walker M. *Toxoplasma gondii*: An Underestimated Threat? *Trends Parasitol*. 2020;36(12):959-69.
62. Virus MA, Ehrhorn EG, Lui LM, Davis PH. Neurological and Neurobehavioral Disorders Associated with *Toxoplasma gondii* Infection in Humans. *J Parasitol Res*. 2021;2021:6634807.
63. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MW, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):161-79.
64. Bayani M, Riahi SM, Bazrafshan N, Ray Gamble H, Rostami A. *Toxoplasma gondii* infection and risk of Parkinson and Alzheimer diseases: A systematic review and meta-analysis on observational studies. *Acta Trop*. 2019;196:165-71.
65. Gale SD, Erickson LD, Brown BL, Hedges DW. Examining the Relationship between *Toxoplasma gondii* and Seropositivity and Serointensity and Depression

in Adults from the United Kingdom and the United States: A Cross-Sectional Study. *Pathogens*. 2021;10(9).

66. Liu T, Gao P, Bu D, Liu D. Association between *Toxoplasma gondii* infection and psychiatric disorders: a cross-sectional study in China. *Sci Rep*. 2022;12(1):15092.

67. de Barros J, Barbosa IG, Salem H, Rocha NP, Kummer A, Okusaga OO, et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;209:59-65.

68. Snijders G, van Mierlo HC, Boks MP, Begemann MJH, Sutterland AL, Litjens M, et al. The association between antibodies to neurotropic pathogens and bipolar disorder : A study in the Dutch Bipolar (DB) Cohort and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):311.

69. Cossu G, Preti A, Gyppaz D, Gureje O, Carta MG. Association between toxoplasmosis and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2022;153:284-91.

70. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and cognitive functioning in schizophrenia, bipolar disorder, and nonpsychiatric controls. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(8):589-93.

71. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res*. 2017;115:59-63.

72. de Haan L, Sutterland AL, Schotborgh JV, Schirmbeck F, de Haan L. Association of *Toxoplasma gondii* Seropositivity With Cognitive Function in Healthy People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1103-12.

73. Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T. Structured clinical interview for DSM-IV. Göttingen: Hogrefe. 1997.
74. Hamilton M, Guy W. Hamilton depression scale. Group. 1976;1(4).
75. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35.
76. Lehrl S. Manual zum MWT-B [Manual of the MWT-B]. Spitta-Verlag, Balingen. 2005.
77. Niemann H, Sturm W, Thoene-Otto A, Willmes K. California Verbal Learning Test (CVLT) Deutsche Adaption. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH; 2009.
78. Bäuml G, Stroop J. Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT): Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1985.
79. Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D. Test d2-Revision: Aufmerksamkeits-und Konzentrationstest: Hogrefe Göttingen; 2010.
80. Reitan R. Trail Making Test: Manual for administration, scoring and interpretation. Bloomington: Indiana University. 1956;134.
81. Wechsler D. Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE); Deutsche Bearbeitung Anne von Hardesty, und Hans Lauber. 1956.
82. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. Archives of Clinical Neuropsychology. 1955.
83. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and

comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):283-97.

84. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 2009;39(1):23-39.

85. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(5):666-79.

86. Sublette ME, Cheung S, Lieberman E, Hu S, Mann JJ, Uhlmann AC, et al. Bipolar disorder and the gut microbiome: A systematic review. *Bipolar Disord.* 2021;23(6):544-64.

87. Hellerbrand C, Goebel FD, Disko R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(11):869-72.

88. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep.* 2016;6:22551.