

Diplomarbeit

**Kindliches Outcome nach Erstinfektion der Mutter
mit dem Erreger *Toxoplasma gondii* in der
Gravidität**

eingereicht von

Margit Huber

Mat.Nr.: 0211659

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Resch

Graz, Juli 2009

Margit Huber

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit 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, Juli 2009

Margit Huber

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die an der Durchführung und am Zustandekommen meiner Diplomarbeit ihren Anteil hatten, bedanken.

Insbesondere möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Überlassung dieses lehrreichen Themas, die hervorragende Betreuung und die geduldigen Hilfestellungen einen herzlichen Dank aussprechen.

Mein persönlicher Dank gilt meiner gesamten Familie, die mir das Studium ermöglicht hat und mich nicht nur in finanzieller, sondern in jeder Hinsicht unterstützt hat. Durch ihren liebevollen Zuspruch konnte ich immer neuen Mut und Kraft schöpfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Freund und all meinen Freunden bedanken, die mir meine Studienzeit unvergesslich machten, mir beständig zur Seite standen und mich unermüdlich angespornt haben, wenn meine Motivation am Tiefpunkt angelangt war.

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine mütterliche Toxoplasmosefrischinfektion in der Gravidität kann zu einer diaplazentaren Übertragung des Parasiten und in weiterer Folge zur Infektion des Feten mit Ausbildung einer fatalen Erkrankung, der konnatalen Toxoplasmose führen. In Österreich wird daher in der Schwangerschaft routinemäßig auf Toxoplasmose gescreent, um eine Serokonversion der Mutter frühzeitig zu erkennen und durch eine umgehend eingeleitete pränatale Therapie die Übertragung auf den Feten verhindern sowie kindliche Schädigungen begrenzen zu können. Dieses Screening wird in Form von Entwicklungs- und serologischen Kontrollen im Einzugsgebiet der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz fortgeführt. Ziel dieser Arbeit ist eine bis dato nicht erfolgte Analyse dieser gesammelten Daten.

Methoden: Es wurden sämtliche Daten aller in der lokalen Datenbank der klinischen Abteilung für Neonatologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde erfassten Kinder mit symptomatischer, subklinischer und nicht bestätigter Infektion nach mütterlicher Toxoplasmosefrischinfektion in der Schwangerschaft im Zeitraum von 1990 bis 2007 retrospektiv erhoben und analysiert. Hauptzielgrößen waren die serologischen Toxoplasmoseparameter und die neuromotorische Entwicklung der betroffenen Kinder über den Zeitraum der dokumentierten Nachverfolgung.

Resultate: Im Studienzeitraum von 18 Jahren konnten 127 Kinder von 125 Müttern für die Analysen eingeschlossen werden. Bei 11 Kindern (4 symptomatisch, 7 subklinisch) wurde eine konnatale Toxoplasmose bestätigt, das entspricht einer vertikalen Übertragungsrate von 8,7%. Die Inzidenz der kongenitalen Infektion mit *T. gondii* beträgt im Einzugsgebiet Graz somit 0,7 auf 10.000 Lebendgeborene (0,007%). Wahrscheinliche Transmissionsraten wurden mit 3% fürs zweite und 28% fürs dritte Trimenon berechnet. In 30 Fällen wurde pränatal eine PCR-Untersuchung aus der Amnionflüssigkeit durchgeführt, diese lieferte weder falsch-positive noch falsch-negative Resultate (Sensitivität 100%, Spezifität 100%). Zu den protokollierten typischen toxoplasmoseassoziierten Symptomen zählten der Hydrozephalus, Mikrophtalmus, Chorioretinitis, Strabismus, kongenitaler Katarakt und die Optikusatrophie. Eine Augenbeteiligung wurde in 46% beobachtet, zerebrale Veränderungen wurden mittels Schädelsonographie in 27% der infizierten Kinder

detektiert. Alle Kinder mit verifizierter konnataler Toxoplasmose wurden antiparasitär behandelt. Nach einem mittleren Nachkontrollzeitraum von 23,6 Monaten zeigten zwei der vier symptomatisch infizierten Kinder psychomotorische Defizite, wobei ein Kind eine schwere neurologische Schädigung im Sinne einer Zerebralparese aufwies. Alle Kinder mit subklinischer Infektion zeigten nach einem mittleren Nachkontrollzeitraum von 20,9 Monaten eine altersgemäße neuromotorische Entwicklung ohne Auffälligkeiten. Serologische Kontrollen ließen bei Kindern mit konnataler Toxoplasmose sowohl Titeranstiege als auch –persistenzen erkennen, bei zwei Kindern mit subklinischer Infektion wurden auch kontinuierlich sinkende Titer bis zum ersten Lebensjahr registriert. In der Gruppe der nicht bestätigten Infektion wurden überwiegend rasch fallende Titer bis zur Seronegativität beobachtet. Auffallend war eine hohe Ausfallsrate von 47% in dieser Gruppe.

Schlussfolgerungen: Die vertikale Transmissionsrate sowie die Inzidenz der kongenitalen Toxoplasmose sind in unserer Studienpopulation außergewöhnlich niedrig. Ein Benefit der pränatalen Therapie lässt sich dadurch vermuten, kann jedoch nicht bestätigt werden, da unsere Studie nicht darauf ausgerichtet war, dies zu beantworten. Problematisch waren eine mangelhafte Dokumentation der kindlichen Daten und der damit verbundene teilweise beträchtliche Datenausfall. Die neuromotorische Entwicklungskontrolle war ausreichend lange in der Gruppe der infizierten Kinder, okuläre Spätfolgen werden damit jedoch noch nicht endgültig erfasst.

Schlüsselwörter: konnatale Toxoplasmoseinfektion; Inzidenz; Schwangeren-Screening; antiparasitäre Therapie; Toxoplasmoseserologie; kindliches Outcome;

Abstract

Background: An acute infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy and its transmission to the fetus can lead to a severe disease in the newborn, called congenital toxoplasmosis. Therefore, in Austria a routine screening test for toxoplasmosis during pregnancy is done in order to detect a seroconversion in the mother as early as possible and to start immediately antenatal therapy, which may prevent mother-to-child transmission of the parasite and which may limit serious damage in the newborn. An evaluation of this screening test including serological controls and follow-up examinations of developmental outcome takes place at the Ambulatory of Neonatal Follow-up of the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine of the Medical University of Graz. Aim of this study was to analyse the collected data focussing on the outcome of the infants.

Methods: Data of all children with symptomatic and asymptomatic toxoplasmosis as well as information on healthy children born to mothers with toxoplasmosis infection during pregnancy that are recorded in a local data base of the Division of Neonatology were over the time period from 1990 to 2007 retrospectively collected and analysed. The main outcome parameters were the results of serological and developmental follow-up examinations of these infants.

Results: Over the study period of 18 years 127 children of 125 mothers were included in our analyses. In 11 children (4 symptomatic, 7 asymptomatic) congenital toxoplasmosis was affirmed resulting in a mother-to-child-transmission rate of 8.7%. The calculated incidence of congenital infection with *T. gondii* in the catchment area of Graz was 0,7 of 10.000 newborns (0.007%). Probable transmission rates were calculated with 3% during the second and 28% during the third trimester. A prenatal PCR-test on amniotic fluid was performed in 30 cases, which neither gave false negative nor false positive results (sensitivity 100%, specificity 100%). Associated signs with congenital toxoplasmosis included hydrocephalus, microphthalmia, chorioretinitis, strabismus, congenital cataract and optic atrophy. An eye involvement was identified in 46%, and cerebral abnormalities were detected in 27% of infected children by cranial ultrasonography. All of the children with proven diagnosis of congenital toxoplasmosis received postnatal antiparasitic treatment. A mean follow-up period of 23.6 months revealed delays in neuropsychomotor development

in two of four symptomatic patients, whereas one child developed severe neurological deficits due to cerebral palsy. A mean follow-up period of 20.9 months demonstrated an age-appropriate neuropsychomotor development without any noticeable problems in all children with subclinical infection. Serological controls in infected children showed rising or persistent titers within the first 12 months as well as continuously decreasing titers, which were noted in two children with subclinical infection. Healthy infants of mothers who seroconverted during pregnancy showed predominantly decreasing titers till seronegativity. In this group a remarkably high lost-to-follow-up rate of 47% was observed.

Conclusions: In our study population the transmission rate as well as the incidence of congenital infection with *T. gondii* was extraordinary low. This might lead to the assumption that prenatal therapy was of benefit, which we cannot confirm due to the study design. Particular problems arose by incomplete documentation of children leading to high data loss. The follow-up period to evaluate the neuropsychomotor development was adequate in the group of infected patients; however, further ocular sequelae cannot definitively be excluded.

Keywords: congenital toxoplasmosis; incidence; antenatal screening; antiparasitic therapy; Toxoplasma serology; infantile outcome;

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 DER ORGANISMUS TOXOPLASMA GONDII.....	3
1.1.1 <i>Morphologie von T. gondii</i>	3
1.1.2 <i>Entwicklungszyklus von T. gondii</i>	7
1.2 ÜBERTRAGUNGSWEGE.....	9
1.2.1 <i>Transmission über Ingestion</i>	9
1.2.2 <i>Diaplazentare Transmission</i>	10
1.2.3 <i>Weitere Transmissionswege</i>	11
1.3 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN.....	12
1.3.1 <i>Seroprävalenzrate</i>	12
1.3.2 <i>Serokonversionsrate in der Schwangerschaft</i>	14
1.3.3 <i>Transplazentare Transmissionsrate</i>	15
1.3.4 <i>Fetale Auswirkungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Infektion</i>	16
1.4 KLINIK DER KONGENITALEN TOXOPLASMOSEINFEKTION.....	18
1.4.1 <i>Symptomatische Toxoplasmose</i>	18
1.4.2 <i>Subklinische (asymptomatische) Form</i>	20
1.5 DIAGNOSTIK.....	21
1.5.1 <i>Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft</i>	21
1.5.2 <i>Pränataldiagnostik des Neugeborenen</i>	23
1.5.3 <i>Postnataldiagnostik des Neugeborenen</i>	25
1.6 THERAPIE.....	30
1.6.1 <i>Zur Verfügung stehende Medikamente</i>	30
1.6.2 <i>Therapie während der Schwangerschaft</i>	34
1.6.3 <i>Therapie bei kongenitaler Infektion</i>	35
1.7 PRÄVENTION.....	39
2 MATERIAL UND METHODEN.....	41
3 ERGEBNISSE - RESULTATE	43
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	43
3.2 ZEITPUNKT DER MÜTTERLICHEN SEROKONVERSION.....	45
3.3 PRÄNATALDIAGNOSTIK.....	47
3.4 MÜTTERLICHE THERAPIE.....	49
3.4.1 <i>Mütterliche Therapie in Abhängigkeit vom PCR-Testergebnis</i>	49
3.4.2 <i>Mütterliche Therapie in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt</i>	50

3.5	KLINISCHE PRÄSENTATION DER NEUGEBORENEN BEI GEBURT.....	51
3.6	DIAGNOSTIK	58
3.6.1	<i>Schädelsonographie</i>	58
3.6.2	<i>Fundoskopie</i>	62
3.7	THERAPIE	65
3.8	ENTWICKLUNGSNACHKONTROLLEN	67
3.8.1	<i>Entwicklungsergebnisse bei symptomatischer Toxoplasmose</i>	68
3.8.2	<i>Entwicklungsergebnisse bei subklinischer Toxoplasmose</i>	69
3.8.3	<i>Entwicklungsergebnisse bei nicht verifizierter Toxoplasmose</i>	70
3.9	SEROLOGISCHE NACHKONTROLLEN	73
3.9.1	<i>Gruppe der symptomatisch Infizierten</i>	74
3.9.2	<i>Gruppe der subklinisch Infizierten</i>	74
3.9.3	<i>Gruppe der Neugeborenen ohne bestätigtem Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion</i>	77
4	DISKUSSION	79
4.1	INZIDENZ	79
4.2	MATERNALE SEROKONVERSION UND VERTIKALE TRANSMISSION	80
4.3	FRUCHTWASSER-PCR	81
4.4	KLINISCHE MANIFESTATION.....	82
4.5	ERGEBNISSE DER PERINATALEN SCHÄDELSONOGRAPHIE SOWIE FUNDOSKOPIE ...	83
4.6	KINDLICHE THERAPIE UND IHRE NEBENWIRKUNGEN	85
4.7	ENTWICKLUNGSKONTROLLEN	86
4.8	SEROLOGISCHES FOLLOW-UP.....	87
4.9	VOR- UND NACHTEILE EINES TOXOPLASMOSE-SCREENINGS IN DER SCHWANGERSCHAFT	88
5	LITERATURVERZEICHNIS	92
	ANHANG - CURRICULUM VITAE	97

Glossar und Abkürzungen

AI	Aviditätsindex
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
CT	Computertomographie
DA	direkte Agglutination
DIC	Differential Interference Contrast
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMSCOT	European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis
EIA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
GÖR	gastroösophagealer Reflux
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
ISAGA	Immunosorbent Agglutination Assay
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KIS	Krankenhausinformationssystem
KBR	Komplementbindungsreaktion
LKG-Spalte	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
L-TGA	L-Transposition der großen Gefäße
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom
NID	neuronale intestinale Dysplasie
PAS-Färbung	Periodic Acid-Schiff-Färbung
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDA	persistierender Ductus Arteriosus (Botalli)
RNA	Ribonukleinsäure
SFD	Small for Date

SFT	Sabin-Feldmann-Test
SSW	Schwangerschaftswoche
SYROCOT	Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis
T. gondii	Toxoplasma gondii
TRDN/ IRDS	Transitory/Infant Respiratory Distress Syndrome
Univ.-Klinik	Universitätsklinik
USA	United States of America
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>T. gondii</i> -Tachyzoiten im Peritonealexsudat der Maus; Giemsa-Färbung.....	4
Abbildung 2: a) <i>T. gondii</i> -Gewebszyste aus dem Gehirn präpariert; HE-Färbung, b) Gewebszyste; natives Material	5
Abbildung 3: <i>T-gondii</i> -Oozyste vor und nach der Sporulation; DIC-Lichtmikroskopie	6
Abbildung 4: Seroprävalenzrate in Abhängigkeit vom Alter [15]	14
Abbildung 5: Hydrozephalus infolge kongenitaler Toxoplasmoseinfektion [18].....	19
Abbildung 6: Absolute Verteilung der Studienpopulation (n= 127) nach Infektionsstatus und Geschlecht	44
Abbildung 7: Fazit der Pränataldiagnostik mittels Fruchtwasser-PCR (Studienpopulation n=127).....	47
Abbildung 8: Prozentuelle Häufigkeit von sämtlichen klinischen Symptomen bei Geburt in Abhängigkeit vom <i>T. gondii</i> -Infektionsstatus	56
Abbildung 9: Prozentuelle Häufigkeit von toxoplasmoseassoziierten Symptomen bei Geburt in Abhängigkeit vom <i>T. gondii</i> -Infektionsstatus	57
Abbildung 10: Prozentueller Anteil an auffälligen sonographischen Befunden in den einzelnen Gruppen.....	59
Abbildung 11: Prozentueller Anteil an auffälligen Fundoskopiebefunden in den einzelnen Gruppen	62
Abbildung 12: Titerverlauf in der Gruppe der subklinisch Infizierten (IIFT)	75
Abbildung 13: Titerverlauf in der Gruppe der subklinisch Infizierten (SFT).....	76
Abbildung 14: Titerverlauf in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (SFT).....	77
Abbildung 15: IgG-Verlauf (in IE/ml) in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (IgG-ELISA)	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Seroprävalenzen von Toxoplasmose-Antikörpern bei schwangeren Frauen [6]	13
Tabelle 2: Transmissionsrisiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion.....	15
Tabelle 3: stark vereinfachte mögliche Befundkonstellationen beim mütterlichen Toxoplasmose-Screening; nach [16]	23
Tabelle 4: Therapieschemata bei Toxoplasmosefrischinfektion in der Gravidität	34
Tabelle 5: Therapieschemata bei kongenitaler symptomatischer Toxoplasmoseinfektion	36
Tabelle 6: Therapieschema bei kongenitaler subklinischer Toxoplasmoseinfektion	36
Tabelle 7: Therapieschema bei kongenitaler Toxoplasmoseinfektion [4].....	38
Tabelle 8: Perinatale Daten der Studienpopulation (n=136)	43
Tabelle 9: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Studienpopulation (n=125) ...	45
Tabelle 10: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der symptomatisch infizierten Kinder (n=4).....	45
Tabelle 11: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der subklinisch infizierten Kinder (n=7).....	46
Tabelle 12: Wahrscheinliche Transmissionsraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Studienpopulation mit dokumentierter mütterlicher Serokonversion (n=93)	46
Tabelle 13: dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode der Frühgeborenen (n=18)	51
Tabelle 14: dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode der Reifgeborenen (n=52).....	53
Tabelle 15: Dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode von Patienten mit symptomatischer Toxoplasmose (n=4)	55
Tabelle 16: Bilanz der perinatalen Schädelsonographie (Studienpopulation n=127).....	58
Tabelle 17: Befunddetails in der Gruppe der symptomatisch Infizierten (n=4).....	59
Tabelle 18: Befunddetails in der Gruppe der subklinisch Infizierten (n=7).....	60
Tabelle 19: Befunddetails in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (n=116).....	60

Tabelle 20: Bilanz der perinatalen Fundoskopie (Studienpopulation n=127)	62
Tabelle 21: Befunddetails in der Gruppe der symptomatisch Infizierten (n=4)	63
Tabelle 22: Befunddetails in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (n=116)	63
Tabelle 23: Fazit der Entwicklungskontrollen	67
Tabelle 24: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten symptomatisch Infizierten (n=4)	68
Tabelle 25: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten subklinisch Infizierten (n=7)	69
Tabelle 26: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten Frühgeborenen ohne bestätigte Infektion (n=11)	70
Tabelle 27: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten Reifgeborenen ohne bestätigte Infektion (n=78)	71

1 Einleitung

Zu den schwerwiegendsten Infektionskrankheiten, die den humanen Organismus betreffen, zählen diejenigen, die von der schwangeren Frau auf das ungeborene Kind übertragen werden.

Eine Infektion mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* ist weltweit verbreitet und ist unter den häufigsten parasitären Infektionen des Menschen einzuordnen. Eine postnatale Infektion mit dem Erreger verläuft in immunkompetenten Individuen gewöhnlicherweise asymptomatisch. In nur weniger als zehn Prozent ist ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild - mit unspezifischen Zeichen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Schwächegefühl, Übelkeit, Myalgie, einem makulopapulösen Exanthem und einer klinischen Manifestation einer lokalisierten Lymphadenopathie - zu beobachten [1-3]. Nach erfolgter Erstinfektion entsteht in der Regel eine lebenslang persistierende Immunität [1].

Eine klinisch inapparente, nicht erkannte Erstinfektion der Mutter in der Gravidität kann jedoch zu einer diaplazentaren Übertragung des Parasiten und in weiterer Folge zur Infektion des Feten mit Ausbildung einer fatalen Erkrankung, der konnatalen Toxoplasmose führen [4].

In Österreich gibt es seit 1975 ein obligatorisches Screeningprogramm [5]. In jedem Trimester der Schwangerschaft wird eine serologische Untersuchung durchgeführt, mit dem Ziel, frühzeitig eine Serokonversion in der Schwangerschaft zu erkennen und durch rechtzeitige pränatale maternofetale Therapie die Übertragung des Erregers zu verhindern bzw. die Vermehrung des Parasiten im mütterlichen und fetalen Gewebe zu stoppen.

Eine Überprüfung dieses Screenings in Form von Entwicklungs- sowie serologischen Nachkontrollen der betroffenen Kinder wird im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz durchgeführt.

Intention dieser Arbeit ist es nun, retrospektiv die Daten dieser Patienten zu erheben, eine bis dato noch nicht erfolgte Analyse dieser zu liefern und mit Daten aus Literaturberichten zu vergleichen.

Hier scheint es von Bedeutung, einen kleinen Überblick über den Erreger selbst bzw. Epidemiologie, Klinik, Diagnostik sowie Therapie und Prävention der konnatalen Toxoplasmoseinfektion zu bringen.

1.1 Der Organismus *Toxoplasma gondii*

Toxoplasmose ist eine weltweit verbreitete Zoonose. Der Erreger *Toxoplasma gondii* ist ein obligat intrazelluläres Protozoon aus der Klasse *Sporozoa* und dem Stamm *Apicomplexa* [3, 4, 6].

1.1.1 Morphologie von *T. gondii*

Der Parasit existiert in drei Entwicklungsformen:

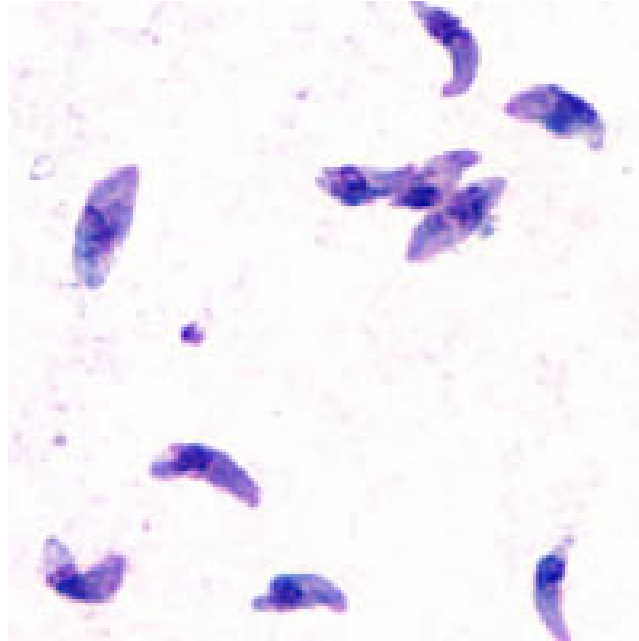
- als proliferative Form (früher Trophozoit, heute Endozoit bzw. Tachyzoit genannt),
- als runde Gewebszyste, die in ihrem Inneren eine Vielzahl an Bradyzoiten (Cystozoiten) enthält
- und als Oozyste, in der Sporozoiten gebildet werden [4, 7-10].

Tachyzoiten

Tachyzoiten sind halbmondförmig bis oval und erreichen eine Länge von vier bis sieben μm und eine Breite von zwei bis vier μm [9]. Die Parasiten können alle Warmblütlerzellen mit Ausnahme der kernlosen roten Blutkörperchen befallen. Sie sind in der Lage ein membranmodifizierendes Enzym zu produzieren, welches die Penetration in die Wirtszelle erleichtert [10]. Innerhalb der Wirtszelle bilden sie eine parasitophore Vakuole, in der sie sich durch Endodyogenie rasant vermehren. Bei diesem Prozess entstehen aus einer Mutterzelle zwei Tochterzellen. In etwa alle vier bis sechs Stunden findet eine Teilung statt. Wenn bereits der nächste Zellkernteilungszyklus der entstandenen Tochterzelle vor dem vollständigen Abschluss der Tochterzellseparation einsetzt, findet man ein typisches Rosettenmuster [4]. Diese asexuelle Vermehrung durch Endodyogenie verursacht bald ein Platzen der Wirtszelle mit der Folge der Freisetzung der Organismen. Die freigesetzten Tachyzoiten infizieren wiederum weitere Wirtszellen oder werden phagozytiert [3].

Tachyzoiten werden in den akuten Stadien der Infektion gesehen und lassen sich gut mit der Giemsa- oder der Wright-Färbung mikroskopisch darstellen (siehe Abbildung 1). Durch Einfrieren und Auftauen, Austrocknung oder Exposition mit Magensäure wird die proliferative Form der Toxoplasmen vernichtet [10].

Abbildung 1: *T. gondii*-Tachyzoiten im Peritonealexsudat der Maus; Giemsafärbung



Quelle: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Toxoplasmosis_il.htm (zuletzt aktualisiert am 08.07.2009; zuletzt aufgerufen am 10. 07. 2009)

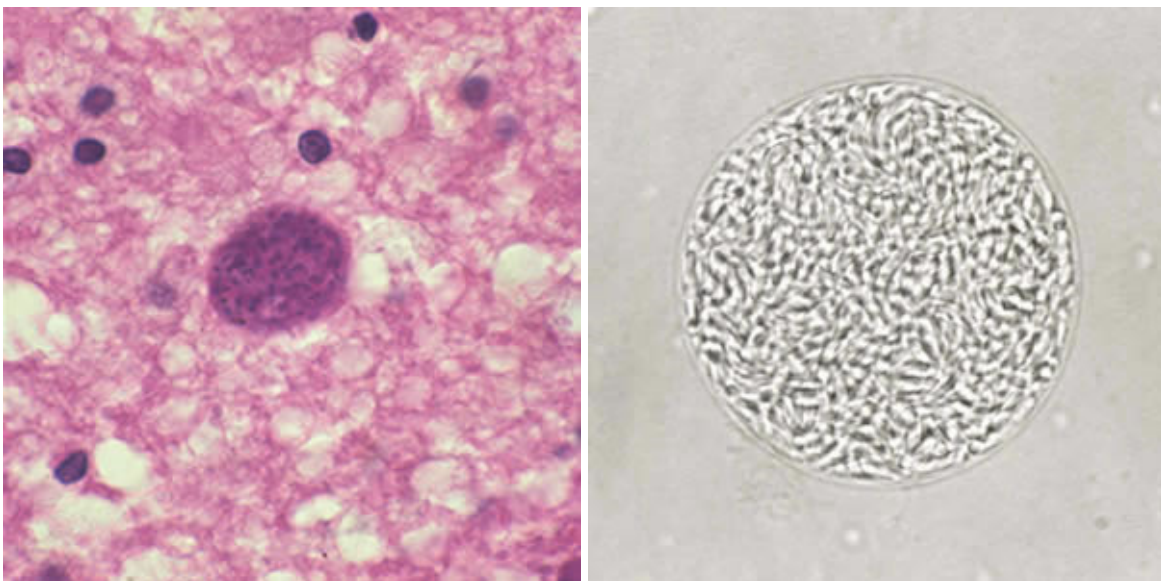
Gewebssystemen

Gewebssystemen entwickeln sich ebenfalls innerhalb von Vakuolen in den Wirtszellen und sind die Dauerformen der Parasiten. Sie variieren beträchtlich in ihrer Größe von ca. 10 bis 200 μm [4, 10]. Letztere können bis zu 3000 „ruhende“ Organismen mit minimalen metabolischen Ansprüchen, sogenannte Bradyzoiten enthalten [4, 7]. Bradyzoiten sind etwa vier bis acht μm lang und zwei bis vier μm breit [9]. Die Gewebssystemen besitzen eine zweischichtige, agyrophile Zystenwand, lassen sich jedoch am besten durch die PAS-Färbung darstellen. Sie sind schon in der ersten Woche nach erfolgter Erstinfektion nachweisbar und persistieren wahrscheinlich lebenslang [7]. Persistierende Gewebssystemen erhalten durch die permanente Präsentation von Antigenen einen Immunitätsstatus

aufrecht, der vor einer erneuten Infektion schützt und sind somit das Korrelat für eine chronische (latente) Infektion [3]. Obwohl sich diese Entwicklungsform von *T. gondii* in nahezu allen Geweben entwickeln kann, sind bevorzugt das Gehirn, die Herz- sowie die Skelettmuskulatur und auch die Retina betroffen [3, 4, 7, 9, 10]. Die Zysten werden durch Erhitzen auf 60°C, Einfrieren unter -20°C und anschließendes Auftauen sowie durch Austrocknen zerstört [3]. Verdauungsflüssigkeiten zersetzen zwar die Zystenwand, die frei werdenden Parasiten bleiben aber für zumindest zwei Stunden in peptischen und über sechs Stunden in tryptischen digestiven Flüssigkeiten vital. Die Bradyzoiten können innerhalb dieser Zeitspanne benachbarte Epithelzellen der Darmmukosa befallen [10].

In Abbildung 2 ist die Zystenform des Parasiten dargestellt.

Abbildung 2: a) *T. gondii*-Gewebiszyste aus dem Gehirn präpariert; HE-Färbung, b) Gewebiszyste; natives Material



Quelle: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Toxoplasmosis_il.htm (zuletzt aktualisiert am 08.07.2009; zuletzt aufgerufen am 10. 07. 2009)

Oozysten

Oozysten sind rund bis oval und haben einen Durchmesser von 9 bis 14 µm [4, 9]. Sie sind die einzige Entwicklungsstufe der Toxoplasmen, die im enteroepithelialen Zyklus des Endwirts entstehen und somit ausschließlich in den Fäzes von Mitgliedern der Katzenfamilie ausgeschieden werden. Die Präpatenz ist die Zeitspanne zwischen Ingestion des Erregers bis zur Ausscheidung von Oozysten mit dem Kot und ist abhängig davon mit

welcher Entwicklungsstufe die Katze infiziert wurde. Nach Ingestion von Gewebszysten dauert diese Phase 3 bis 10 Tage, nach Ingestion von Tachyzoiten 19 bis 48 Tage und nach Ingestion von Oozysten 21 bis 40 Tage [4]. An einem einzigen Tag können bis zu zehn Millionen Oozysten ausgeschieden werden [4, 10]. Die Exkretion der Oozysten dauert für 7 bis 20 Tage an [4]. Anschließend erfolgt unter Abhängigkeit von Sauerstoffkonzentration, Feuchtigkeit und Außentemperatur die Sporulation der Oozysten. Die entstehenden sporulierten Oozysten (acht Sporozoiten in jeder Oozyste) sind infektiös. Bei 24°C ist dieser Vorgang in zwei bis drei Tagen, bei 15°C in fünf bis acht Tagen und bei 11°C erst in 14 bis 21 Tagen abgeschlossen. Bei unter 4°C sowie über 37°C findet keine Sporulation statt [4]. Sporulierte Oozysten weisen eine extrem große Umweltresistenz und Widerstandsfähigkeit auf. Sie sind über einige Monate im Wasser und über 18 Monate im feuchten Erdboden überlebens- sowie infektionsfähig. Die Überlebenszeit beträgt bei über 4°C sogar bis zu fünf Jahre [6]. Ingestion von sporulierten Oozysten überträgt die Infektion [10].

Abbildung 3 zeigt eine Oozyste vor und nach der Sporulation.

Abbildung 3: *T.gondii*-Oozyste vor und nach der Sporulation; DIC-Lichtmikroskopie



Quelle: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Toxoplasmosis_il.htm (zuletzt aktualisiert am 08.07.2009; zuletzt aufgerufen am 10. 07. 2009)

1.1.2 Entwicklungszyklus von *T. gondii*

Endwirte des Erregers sind ausschließlich Katzen und andere Feliden (katzenartige Lebewesen). In der Regel sind junge Kätzchen betroffen, da nach Erstinfektion eine bleibende Immunität entsteht. Diese infizieren sich durch Genuss von zystenhaltigem Fleisch oder durch Aufnahme sporulierter Oozysten aus der Umwelt. In den Villi des Dünndarms (vorwiegend des Ileums) einer infizierten Katze findet die Gametogenese und geschlechtliche Vermehrung des Erregers statt. Die in den Epithelzellen gereiften beweglichen Mikrogameten schwimmen durch das Darmlumen und verschmelzen mit den intraepithelial bleibenden Makrogameten zur Zygote. Die Zygote bildet das Innere einer Oozyste und wird in unreifer Form mit dem Kot ausgeschieden. Die Zygote teilt sich in zwei Sporoblasten, die sich zu Sporozysten differenzieren. Aus einer Sporozyste gehen wiederum vier bogenförmige Sporozoiten hervor, so dass eine sporulierte, nun infektiöse Oozyste acht Sporozoiten enthält [8].

Aufgrund der geringen Wirtsspezifität fungieren nicht nur der Mensch, sondern auch andere warmblütige Vertebraten (Schaf, Schwein, Rind, Pferd, Hund, wildlebende Säugetiere, Vogelarten) als Zwischenwirt, in dem die extraintestinale ungeschlechtliche Vermehrung des Erregers stattfindet. Nach Aufnahme von Gewebszysten oder sporulierten Oozysten penetrieren die Parasiten die Darmwand, gelangen in den Blut- bzw. Lymphkreislauf und infizieren von dort aus alle kernhaltigen Wirtszellen, bevorzugt Zellen des retikuloendothelialen Systems. Innerhalb einer parasitophoren Vakuole findet die asexuelle Teilung durch Endodyogenie statt, bis es zur Ruptur der Wirtszelle kommt. Die freigesetzte Endo- oder Tachyzoiten (weil die Vermehrung zu diesem Zeitpunkt sehr schnell abläuft) invadieren benachbarte Körperzellen und beginnen den Vermehrungszyklus von vorne [3, 8]. Dieser Vorgang führt im Gewebe zu Nekrosen und einer umgebenden Entzündungsreaktion (=akute Infektion) [7]. Mit dem Einsetzen der spezifischen zellulären und humoralen Immunantwort wird die intrazelluläre Vermehrung der Toxoplasmen gedrosselt. Die Erreger kapseln sich in Gewebszysten ab und entwickeln sich nun als Zystozoen oder Bradyzoiten sehr viel langsamer weiter. Die Gewebszysten finden sich - wie schon bereits erwähnt - bevorzugt im Gehirn, Retina sowie in der Herz- und Skelettmuskulatur und schädigen den Wirt nicht mehr. Üblicherweise sieht man im benachbarten Gewebe um die Zysten keine Entzündungsreaktion (=chronische/latente Infektion) [7]. Die Gewebszysten bleiben jahrzehntelang, ja sogar lebenslang infektiös und

können bei Nachlassen der Immunität (beispielsweise AIDS, Leukämie, medikamentöse Immunsuppression etc.) durch Ruptur zu einem Rezidiv oder zu einer endogenen Reaktivierung der chronischen Infektion führen [3, 4, 7, 8, 10].

1.2 Übertragungswege

1.2.1 Transmission über Ingestion

Eine postnatale Toxoplasmoseinfektion des Menschen kann auf verschiedene Weise erfolgen. Die Hauptinfektionsquelle für den Menschen stellt die *orale Aufnahme von zystenhaltigem rohem oder ungenügend erhitztem Fleisch* (Karnivorismus) dar [3, 4, 6-8, 10]. Der Verzehr von Schweinefleisch gilt als besonders risikoreich, aber auch der Genuss von Schaf-, Ziegen-, seltener Hühner- und Rindfleisch kann eine Infektion mit dem Parasiten nach sich ziehen [7]. Eine Stichprobe aus Baltimore zeigt eine Kontaminationsrate von 24% in der Schweine-, 9,3% in der Schafs- und nur 1,7% in der Rinderpopulation [4]. Vergleichsweise sind in Deutschland 33% der Schafe und 42% der Ziegen seropositiv. Die Durchseuchungsrate von Rindern in der Schweiz beträgt immerhin 14% [6]. Durch Finger-Mund-Kontakt kann es auch nur durch die Verarbeitung von rohem Fleisch zu einer Schmierinfektion kommen. Kontaminierte Küchenutensilien und Arbeitsflächen sind weitere Infektionsquellen. Interessanterweise haben Studien gezeigt, dass die Prävalenz der Toxoplasmoseinfektion in vegetarisch lebenden Personen annähernd dieselbe ist wie in der fleischiessenden Bevölkerung [10].

Kontakt mit sporulierten (infektiösen) Oozysten aus der Umwelt und perorale Aufnahme dieser ist ein weiterer Risikofaktor für eine Infektion mit dem Erreger *T. gondii*. Da Feliden als Endwirte die einzigen Lebewesen sind, welche Oozysten mit dem Kot ausscheiden, gelten frisch-infizierte Katzen sowie der Umgang mit dem Katzenklo und anderen Katzenutensilien als weitere bedeutende Infektionsquellen. Da die ausgeschiedenen Oozysten abhängig von Feuchtigkeit und Temperatur frühestens nach zwei bis drei Tagen den Vorgang der Sporulation abgeschlossen haben, besteht bei täglicher Reinigung der Katzenttoilette keine Gefahr der Infektion [4, 7]. Oozysten sind äußerst resistent und können bis zu einem Jahr infektiös bleiben. Katzenkotverunreinigter Erdboden, Sand und Staub sind damit potentielle Infektionsquellen. Gartenarbeit und Spielen in Sandkästen ermöglicht eine perorale Schmutz- und Schmierinfektion [6]. Auch der Genuss von rohem organisch gedüngtem, unzureichend gewaschenem Obst und Gemüse führt so zur postnatalen Infektion (Herbivorismus) [4, 6, 7, 10]. Fliegen, Küchenschaben und andere Insekten dienen wie

kontaminierte ungewaschene Hände als Vektoren für Oozysten. Einige epidemische Fälle scheinen auf das Trinken von Oozysten-verunreinigtem Wasser zurückzuführen zu sein [4].

1.2.2 Diaplazentare Transmission

Infiziert sich eine seronegative Mutter während der Schwangerschaft erstmals mit Toxoplasmen, kann eine *vertikale Übertragung* der Parasiten zu einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion führen. Eine Infektion der Plazenta als Grundvoraussetzung für eine kindliche Infektion ist ausschließlich über die Blutstrombahn im Stadium der Parasitämie möglich. Unabhängig davon, ob es sich um eine symptomatische oder klinisch inapparente Infektion der Mutter handelt, findet die Parasitämie (Tachyzoiten) während der akuten, initialen Phase statt, das heißt noch vor Erscheinen von (eventuellen) Symptomen oder neutralisierenden Antikörpern im Serum. Der genaue Zeitpunkt ist jedoch nicht bekannt [4].

In der Literatur sind auch einige Fälle von konnataler Toxoplasmoseinfektion bei Kindern chronisch infizierter Mütter beschrieben. Ursache dafür sind persistierende oder rekurrente Parasitämien während der Gravidität in Rahmen einer Immundefizienz [10]. Hinweis für eine rekurrente Parasitämie ist ein signifikanter Anstieg des IgG-*T.gondii*-Antikörpertiters ohne Stimulation der IgM-Produktion [4, 10].

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass bei einer chronisch infizierten immunkompetenten Schwangeren keine Infektionsgefahr für den Feten besteht [2-4, 7, 10]. Es wurde jedoch beobachtet, dass die fetale Entwicklung in den ersten Wochen der Schwangerschaft bei latent infizierten Schwangeren verzögert ist, immunologische Faktoren scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Diese Kinder kommen nach einer längeren mittleren Schwangerschaftsdauer mit normalen Geburtsparametern und ohne Beeinträchtigungen zur Welt [11].

Problematisch sind allerdings Erstinfektionen, die kurz vor der Konzeption durchgemacht wurden. Als klinisch relevant betrachtet man Infektionen, die in den letzten sechs Monaten vor Beginn einer Schwangerschaft eingetreten sind [3]. Daher wird in den Vereinigten Staaten bei Diagnose einer Toxoplasmosefrischinfektion bei Frauen im gebärfähigen Alter

die Empfehlung ausgesprochen, eine Schwangerschaft in den nächsten sechs Monaten zu vermeiden [12].

1.2.3 Weitere Transmissionswege

Überaus selten sind Übertragungen durch infizierte Bluttransfusionen und zystenhaltige Transplantate sowie akzidentelle Selbstinfektionen im Labor durch Umgang mit infizierten Tieren, kontaminierten Nadeln und infektiösem Material [3, 4, 7, 10].

1.3 Epidemiologische Daten

1.3.1 Seroprävalenzrate

Schätzungen zufolge sind bis zu 30% der Weltbevölkerung mit *T. gondii* infiziert [9]. Für Österreich (Wien) wurden Seroprävalenzen zwischen 36,7% [4] und 43% [2] ermittelt. Die Durchseuchungsrate unterliegt allerdings starken regionalen Schwankungen und steigt kontinuierlich mit dem Alter [9].

Geographische Abweichungen werden durch Faktoren wie Klimabeschaffenheit, Entwicklungsstatus, Größe der wild lebenden Katzenpopulation, Unterschiede in der Haltung von Nutztieren, Hygienebedingungen und kulturelle Unterschiede - vor allem in Bezug auf Nahrungszubereitung bzw. Ernährungsgewohnheiten - beeinflusst [4]. Eine Studie aus Indien an Frauen mit rezidivierenden Aborten in der Vorgeschichte zeigt eine Assoziation zwischen niedrigem soziökonomischen Status und höheren *T. gondii*-Seroprävalenzraten [13].

Die Seroprävalenzen bei Frauen im gebärfähigen Alter liegen in Mitteleuropa und Australien zwischen 26 und 54%. Niedrigere Seroprävalenzen findet man in Nordeuropa, Großbritannien, in den Vereinigten Staaten und Asien. Die höchsten Durchseuchungsraten wurden in den südamerikanischen und afrikanischen Ländern sowie in Süd- und Westeuropa ermittelt [6]. Die besondere Vorliebe für rohes oder halbbrohes Fleisch erklärt wahrscheinlich den hohen Prozentsatz von bis zu 90% in der französischen Bevölkerung [4, 6].

Auffallend ist, dass in den letzten drei Jahrzehnten die Prävalenz in vielen europäischen Ländern wie auch in den USA stetig gesunken ist [2, 4].

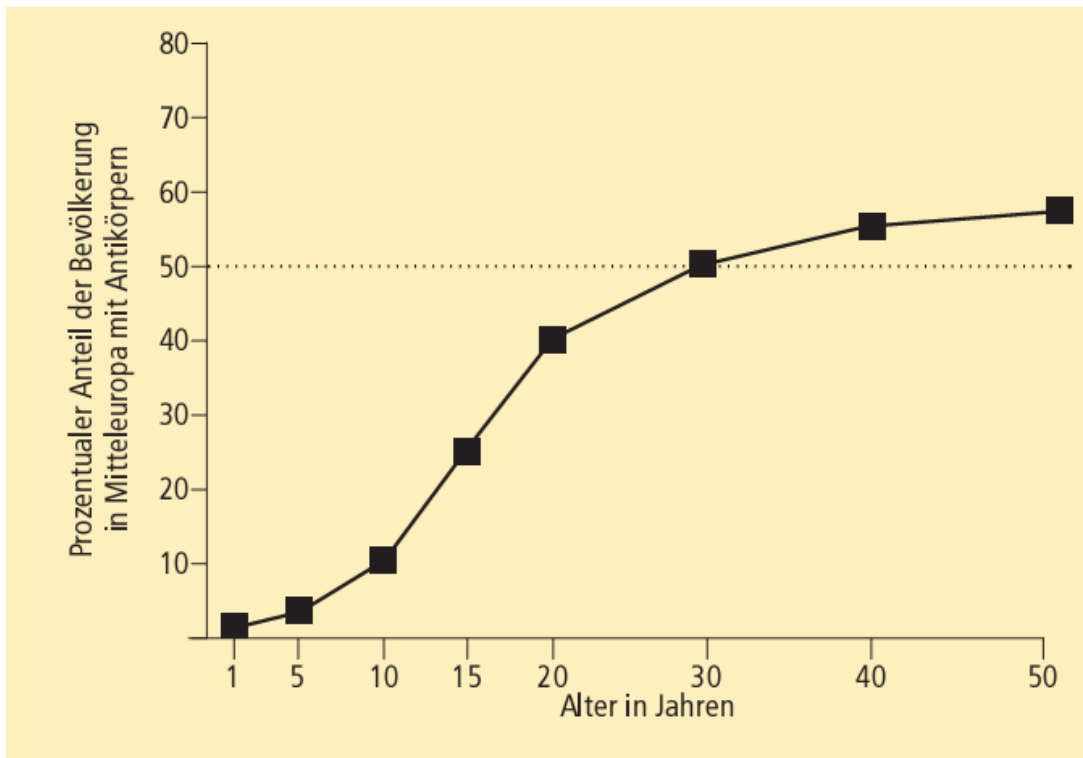
Tabelle 1 zeigt die Durchseuchungsraten für *T. gondii* in den einzelnen Regionen.

Tabelle 1: Seroprävalenzen von Toxoplasmose-Antikörpern bei schwangeren Frauen [6]

Region	Seroprävalenz (%)
Mitteleuropa (Österreich, Deutschland, Schweiz, Niederlande)	26-54%
Westeuropa (Frankreich, Belgien)	54-90%
Südeuropa (Italien, Griechenland)	40-52%
Nordeuropa (Großbritannien, Finnland, Norwegen, Schweden, Dänemark)	8-27%
USA	10-30%
Südamerika (Brasilien)	59-78%
Australien	35%
Asien (China, Bangladesch, Indien, Saudi-Arabien)	12-39%

Eine Abhängigkeit der Seroprävalenz vom Lebensalter ist in allen Ländern erkennbar, diese ist in Abbildung 4 für Mitteleuropa dargestellt. In Deutschland nimmt die Durchseuchungsrate pro Lebensjahrzehnt um ca. 10% zu [6, 8, 14].

Abbildung 4: Seroprävalenzrate in Abhängigkeit vom Alter [15]



1.3.2 Serokonversionsrate in der Schwangerschaft

Die Serokonversionsrate variiert ebenfalls von Region zu Region. Das Risiko einer während der Schwangerschaft erworbenen Erstinfektion ist am höchsten bei Frauen, die aus einer Region mit niedriger Durchseuchungsrate stammen und in ein Land mit hoher Seroprävalenz emigrieren [7].

Die Serokonversionsrate beträgt in Österreich, Deutschland und Schweiz in etwa 0,3 bis 0,7% [5, 9]. Für die Niederlande gelten ähnliche Zahlen [6]. In Frankreich beträgt die Erstinfektionsrate in der Schwangerschaft 0,81%. Niedrigere Inzidenzen werden in Nordeuropa registriert (2,9 bis 3,4 Primärinfektionen auf 1.000 seronegative Schwangere) [6].

Einen positiven Einfluss auf die Serokonversionsrate haben Präventionsmaßnahmen (mündliche Aufklärung, detailliertes Informationsmaterial über etwaige Infektionsquellen, Anweisungen zur Vermeidung einer Infektion) in der Frühschwangerschaft [4].

1.3.3 Transplazentare Transmissionsrate

Infiziert sich eine seronegative Frau erstmals in der Schwangerschaft mit dem Erreger *T. gondii*, dann kann im Rahmen der Parasitämie eine Infektion des Fötus erfolgen. Eine Infektion der Plazenta ist dabei Voraussetzung. Als pränatale Inkubationszeit wird das Zeitintervall zwischen Infektion der Plazenta und derjenigen des Fetus bezeichnet. Sie variiert abhängig von der Gestationsdauer zum Zeitpunkt der maternalen Infektion zwischen 4 und 16 Wochen [4].

Mit fortschreitendem Gestationsalter sinkt die pränatale Inkubationszeit und steigt das Risiko der transplazentaren Transmission [2-4, 6-10, 12].

Bei mütterlicher Primärinfektion in der Frühschwangerschaft ist das Risiko der pränatalen Infektion sehr gering, in der 13. Gestationswoche beträgt das Risiko 6% (3-9%), in der 26. Gestationswoche 40% (34-46%), in der 36. Gestationswoche 72% (61-80%) und bei einer Infektion kurz vor dem Geburtstermin ist eine kindlichen Infektion zu 81% wahrscheinlich [2]. Eine Übertragung der Infektion während des Geburtsvorganges aufgrund des Wegfalls der natürlichen Plazentabariere könnte die hohe Transmissionsrate gegen Schwangerschaftsende erklären [10].

Der Tabelle 2 kann man Angaben zum Transmissionsrisiko in Abhängigkeit vom Gestationsalter entnehmen.

Tabelle 2: Transmissionsrisiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion

1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Referenz
4-25%	29-63%	59-89%	[1-4, 6, 7, 10, 16]

Schätzungen zufolge führen ungefähr 30-50% aller unbehandelten Primärinfektionen während der Schwangerschaft zu einer konnatalen Infektion des Kindes [3, 6, 8]. Die Inzidenz pränataler Infektionen mit *T. gondii* beträgt 3-6 Neugeborene auf 1.000 Lebendgeborene [1], weltweit wird diese nur zwischen 0,12 und 2% angegeben [6]. In Österreich sind durch obligatorische Screeningprogramme und durch frühzeitiges Einleiten

einer adäquaten Therapie von 10.000 Neugeborenen nur ein bis zwei Kinder infiziert (Inzidenz von 0,01%) [4, 5, 9].

1.3.4 Fetale Auswirkungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Infektion

Der Zeitpunkt der mütterlichen Infektion beeinflusst nicht nur die Wahrscheinlichkeit der Infektionsübertragung sondern auch die Schwere der klinischen Erkrankung. Umgekehrt zur Transmissionsrate korreliert die Ausprägung des kindlichen Schadens negativ mit dem Gestationsalter [1, 2, 4, 10, 12].

Eine im ersten Trimenon eingetretene Infektion verursacht meist eine schwere Schädigung des Kindes und kann zu einem intrauterinen Fruchttod mit Spontanabort bzw. zur Totgeburt führen [4, 10, 16]. Eine Infektion im zweiten oder dritten Trimenon manifestiert sich in unterschiedlicher Weise. Die klassische Trias besteht aus Chorioretinitis, Hydrozephalus und intrazerebralen Verkalkungen und tritt überaus selten (in nur 1-5% der Fälle) auf [3, 16]. In bis zu 10% der Fälle treten mehrdeutige Krankheitsbilder mit Zeichen der floriden Entzündung (Fieber, Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenitis, Chorioretinitis, Anämie, Ikterus) auf [16]. Der Großteil der Kinder ist asymptomatisch bei Geburt (subklinische Infektion), in 50% entwickeln sich aber in den folgenden Monaten oder Jahren bis zum frühen Erwachsenenalter Spätmanifestationen, am häufigsten Chorioretinitis und mentale Retardierung [6, 16].

Nach Ruth Gilbert entwickeln bei einer Erstinfektion in der 13. Gestationswoche 61% (37-83%) der kongenital infizierten Kinder vor dem dritten Lebensjahr Symptome, bei einer Infektion in der 26. Gestationswoche 25% (19-31%) und eine Infektion in der 36. Schwangerschaftswoche führt in nur 9% (4-16%) zur Ausbildung von kindlichen Symptomen [2]. Das Gesamtrisiko für eine schwere konnatale Toxoplasmoseinfektion errechnet sich nun durch Multiplikation des Transmissionsrisikos abhängig von der Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt der Infektion mit dem jeweiligen Risiko der Ausbildung von klinischen Symptomen zu diesem Zeitpunkt. Das größte Risiko ergibt sich bei einer mütterlichen Infektion zwischen der 24. und 30. Gestationswoche [2], andere Daten benennen eine Infektion zwischen der 10. und 24. SSW als höchstes Risiko ein klinisch auffälliges Kind zu gebären [4].

Pränatales Infektionsrisiko und klinisches Bild werden neben dem Infektionszeitpunkt außerdem durch die Infektionsdosis, der Erregervirulenz, der fötalen Inkubationszeit und durch die immunologische Kompetenz einschließlich der mütterlichen diaplazentaren Antikörperübertragung bestimmt [16].

1.4 Klinik der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion

Wie schon erwähnt hängt der Ausprägungsgrad der kindlichen Symptome bei Geburt im Wesentlichen vom Infektionszeitpunkt ab. Generell unterscheidet man zwei Formen der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion:

- die manifeste (symptomatische) konnatale Toxoplasmose und
- die subklinische (asymptomatische) Infektion.

1.4.1 Symptomatische Toxoplasmose

Nur ein kleiner Teil der infizierten Lebendgeborenen weisen bei Geburt Symptome auf [6, 15].

Bei der symptomatischen Toxoplasmose unterscheidet man zwischen einer milden, moderaten und schweren Form. Folgeschwere Auswirkungen wie intrauteriner Fruchttod, Spontanabort und Totgeburt sind vor allem bei einer Infektion im ersten Drittel der Schwangerschaft zu erwarten [16]. Die klassische Trias mit Chorioretinitis, Hydrozephalus (siehe Abbildung 5) und intrazerebralen Verkalkungen ist nur sehr selten zu beobachten [1, 3, 4, 8].

Eine konnatale Toxoplasmose bietet ein breites Spektrum an klinischen Manifestationen. Die selten zu beobachtende Generalisation ist durch nekrotisierende Entzündungsherde in den Organen gekennzeichnet. Im Generalisationsstadium der Krankheit kann das Kind mit einer Enzephalitis, interstitiellen Pneumonie, Myokarditis, Nephritis, Hepatitis oder hämorrhagischen Gastroenteritis geboren werden [3, 8]. Hauterscheinungen beinhalten Ekchymosen, Petechien, Purpura und makulopapulöse Exantheme [3, 7, 17]. Die Multiorganbeteiligung kann zeitlich versetzt ablaufen, sodass bei Neugeborenen mit florider Enzephalitis die Entzündungsherde in den anderen Organen bereits wieder abgeheilt sind. Mögliche Folgen einer Enzephalitis sind die Mikrozephalie und ein progredientes Kopfwachstum bei hydrozephaler Ventrikelerweiterung [3].

Abbildung 5: Hydrozephalus infolge kongenitaler Toxoplasmoseinfektion [18]



Uncharakteristische Zeichen wie intrauterine Wachstumsverzögerung, Frühgeburtlichkeit, Untergewicht, niedrigere Apgar-Werte, Fieber, eine leichte Hepatomegalie, Splenomegalie, prolongierter Ikterus, Lymphadenitis, Anämie, Thrombozytopenie, Erbrechen, Diarrhoe, Gedeihstörung und Trinkschwäche zählen zu den häufigsten Symptomen [1, 3, 4, 7, 15-17]. Gelegentlich wird eine Toxoplasmoseinfektion nur durch eine zufällig entdeckte Thrombozytopenie, Eosinophilie oder Transaminasenerhöhung diagnostiziert [3].

Klassische Organmanifestationen betreffen vor allem das Zentralnervensystem und das Auge, dazu zählen Enzephalitis mit Hydrozephalus oder Mikrozephalus, Großhirnatrophie, zerebrale Verkalkungen, Epilepsie, Enzephalomalazie, Anophthalmie, Mikropthalmie, Nystagmus, Optikusatrophie, Kolobom des Augenhintergrunds, Leukokorie, Strabismus, Katarakt, Iritis, Chorioretinitis und chorioretinitische Narbenbildungen, die v.a. in der Peripherie zu finden sind [1, 7, 8]. Makulanarben werden in 75% aller unbehandelten Fälle beobachtet, in 23% sind beide Augen betroffen [7].

Ein zentraler Hörverlust tritt in 15-25% der Fälle auf [7].

10% der an schwerer Toxoplasmose erkrankten Kinder versterben, die anderen Kinder sind meist durch massive neurologische Spätschäden gekennzeichnet. Solche Defizite umfassen psychomotorische Retardierung (90%), Krampfanfälle (75%), spastische Lähmungen

(75%), Ophistotonus, Schluckschwierigkeiten und ein deutlich eingeschränktes Sehvermögen (50%) [7, 10].

Die milde Form der Toxoplasmose kann auch nur durch das alleinige Vorhandensein von chorioretinitischen Narben charakterisiert sein [4].

Prinzipiell weist eine Kombination von Symptomen wie Fieber, Hydrozephalus oder Mikrozephalus, Hepatosplenomegalie, Ikterus, zerebrale Krampfanfälle, Chorioretinitis, zerebrale Verkalkungen und ein pathologischer Liquorbefund bei Geburt mit hohem Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmose hin [10].

1.4.2 Subklinische (asymptomatische) Form

70-90% der kongenital infizierten Kinder sind bei Geburt unauffällig [1, 16, 17]. Die Diagnoseverifizierung erfolgt bei diesen Kindern serologisch. Beweisend für eine konnatale Infektion ist der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern aus dem Nabelschnurblut bzw. ein IgG-Titeranstieg nach primärem Abfall oder ein über ein Jahr persistierend hoher IgG-Titerverlauf. Klinisch asymptomatische Neugeborene können als Säugling oder Kleinkinder durch eine Entwicklungsretardierung, zerebrale Anfälle oder Schielen auffallen [3]. Ohne adäquate Therapie können sich bei der subklinischen Form der Toxoplasmose noch bis ins Erwachsenenalter Spätsymptome manifestieren [6, 15-17]. Die häufigsten sind rezidivierende Retinochorioditiden und chorioretinitische Narbenbildungen mit unterschiedlich ausgeprägter Visusverschlechterung bis Erblindung, Iritis, Enzephalitis, intrakranielle Verkalkungen mit Anfallsleiden, Höreinschränkungen bis Taubheit, Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten sowie mentale Retardierung [7, 16, 17]. Auch Intelligenzdefekte und Verhaltensstörungen können einer pränatalen Toxoplasmoseinfektion zugeordnet werden [3].

Es existieren einige Studien, die den hohen Prozentsatz an subklinischen Infektionen in Frage stellen, da oft initiale Zeichen wie Frühgeburtlichkeit und niedrigeres Geburtsgewicht als der Durchschnitt nicht als pathognomonisch für die konnatale Toxoplasmose gewertet werden. Eine weitere Fehlerquelle ergibt sich daraus, dass Liquoruntersuchungen bei asymptomatischen Kindern nicht standardmäßig durchgeführt werden [4].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft

Eine Infektion mit *T. gondii* verläuft üblicherweise asymptomatisch, nur 10-20% der Mütter von Kindern mit kongenitaler Toxoplasmose können sich an eine Schwellung der Lymphknoten - bevorzugt in der posterioren Zervikalregion - während der Gravidität erinnern [4, 10]. Serologische Nachweismethoden nehmen daher in der Identifizierung von frischinfizierten schwangeren Frauen eine besondere Stellung ein [2, 19, 20].

Spezifische IgM-Antikörper sind bereits etwa eine Woche nach der Erstinfektion nachweisbar, erreichen innerhalb von zwei bis vier Wochen Maximalwerte und sinken nach einigen Wochen bis wenigen Monaten wieder unter die Nachweisgrenze [7-10]. Allerdings können sie in Ausnahmefällen in niedrigen Titerstufen länger persistieren [7, 9, 10, 21, 22]. IgG-Antikörper treten erst später auf, erreichen Maximalwerte zwischen sechs Wochen bis zu vier Monaten post infectionem und persistieren in niedrigen Titerstufen über Jahre [7, 9, 10, 22].

Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien sollte in Österreich die erste serologische Untersuchung so früh wie möglich, spätestens aber in der 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden [5]. Als Basisscreening fungieren qualitative Toxoplasma-Antikörper-Suchtests, die sowohl auf Toxoplasma-Gesamt- als auch auf spezifische IgG-Antikörper angewendet werden [16]. Dazu zählen der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT), der Sabin-Feldmann-Test (SFT), die Komplementbindungsreaktion (KBR), die direkte Agglutination (DA), der indirekte Hämagglutinationstest, der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (Enzym-linked-Immunsorbent-Assay; EIA oder ELISA) und der Immunsorbent-Agglutinationsassay (ISAGA)[7, 8, 19]. In Österreich kommen hierbei vor allem der Sabin-Feldmann-Test (SFT) und der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) zur Anwendung [5, 23].

Bei Seronegativität liegt keine Infektion vor [23]. Da keine Immunität besteht, werden diese Frauen im zweiten und dritten Trimenon im Abstand von nicht länger als acht Wochen nachkontrolliert [2, 5, 16]. Jede Konversion im weiteren Schwangerschaftsverlauf ist beweisend für eine Frischinfektion [7].

Erbringt das Basisscreening ein positives Testergebnis, muss das Patientenserum weiteren Untersuchungen unterzogen werden. Ein einmalig positiver Titer erlaubt keinen Aufschluss darüber, ob die Infektion akuten oder chronischen Charakter hat [4], daher sollte eine Kontrolle drei bis vier Wochen später durchgeführt werden [5, 10]. Ein signifikanter Titeranstieg um das Vierfache spricht für die mütterliche Frischinfektion. Man untersucht außerdem auf das Vorliegen von spezifischen IgM-Antikörpern, um eine mögliche aktive Frischinfektion von einer latenten inaktiven Infektion unterscheiden zu können [10, 16, 23].

Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern gelingt mittels Enzym-linked-Immunosorbent-Assay (IgM-ELISA) oder mittels Immunosorbent-Agglutinationsassay (IgM-ISAGA) [10, 19].

Ein negatives IgM-Ergebnis in Verbindung mit einem stabilen niedrig-positiven Toxoplasmose-Titer spricht für eine latente Infektion [10]. Da eine durchgemachte Toxoplasmoseinfektion eine lebenslange Immunität zur Folge hat, besteht für die weitere Schwangerschaft keine Gefahr. Kontrolluntersuchungen sind nicht erforderlich [10, 16].

Ein positives Testergebnis ist generell hochverdächtig auf eine rezente Frischinfektion. Es ist jedoch möglich, dass die Erstinfektion noch vor Eintritt der Schwangerschaft akquiriert wurde, da IgM-Antikörper über Monate und Jahre persistieren können [3, 7, 12]. Falsch positive IgM-Resultate können weiters durch unspezifische Reaktionen hervorgerufen werden und werden auch häufig bei Anwesenheit von Rheumafaktoren und antinukleären Antikörpern beobachtet [4, 7, 21]. Eine Titerverlaufskontrolle nach zwei bis spätestens drei Wochen ist daher bei allen positiv auf IgM getesteten schwangeren Frauen notwendig [16, 21]. In Fällen mit positiven IgM- und IgG-Nachweis kommt zusätzlich ein weiterer Screeningtest zum Einsatz, der IgG-Aviditätstest [7, 16, 21, 23]. Die Avidität gibt Auskunft über die Bindungsstärke zwischen Antikörper und Antigen [21]. Im Verlauf einer Infektion nimmt die Bindungsstärke zu. Stark bindende IgG-Antikörper (=hohe Avidität) weisen damit auf eine länger zurückliegende Infektion hin [3]. Ein Aviditätsindex (AI) von $>0,3$ spricht für eine mindestens vier Monate zurückliegende Infektion, ein AI von $<0,15$ spricht für eine Frischinfektion. Aviditätsindizes im intermediären Bereich (zwischen 0,15 und 0,30) können nur in Zusammenschau des spezifischen IgG- sowie IgM-Titers und der Schwangerschaftswoche interpretiert werden [23]. Eine Aviditätsmessung in 229 Frauen mit positiven IgG sowie positiven IgM diagnostizierte in 82% der Fälle eine ältere Infektion (=hohe Avidität) [21]. Wichtig anzumerken ist, dass eine tiefe Avidität durchaus

nicht beweisend für eine Frischinfektion ist, da die Zunahme der Avidität durch noch teilweise unbekannte Mechanismen individuell verzögert sein kann [21].

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Serokonversion oder ein hoher bzw. ein nach drei bis sechs Wochen um mindestens das Vierfache ansteigender Toxoplasmose-Titer (bei gleichzeitigem Nachweis von IgM-Antikörpern) auf eine rezente Frischinfektion der Mutter schließen lassen [5, 7]. Eine Therapie sollte in Abhängigkeit vom Gestationsalter umgehend ohne Verzögerung eingeleitet werden [5].

Tabelle 3 listet mögliche Befundkonstellationen im Schwangeren-Screening auf Toxoplasmose in stark vereinfachter Form auf.

Tabelle 3: stark vereinfachte mögliche Befundkonstellationen beim mütterlichen Toxoplasmose-Screening; nach [16]

IgG	IgM	Interpretation der Ergebnisse
negativ	negativ	keine Infektion (=keine Immunität)
positiv (schwach)	negativ	latente Infektion (=Immunität)
positiv	positiv	mögliche rezente Infektion
negativ	positiv	mögliche akute Infektion

1.5.2 Pränataldiagnostik des Neugeborenen

Die pränatale Diagnostik umfasst die sonographische Feindiagnostik, den direkten Erregernachweis aus dem fetalen Blut (Chordozentese) bzw. dem Fruchtwasser (Amniozentese) mittels Kultivierung, Mausinokulation oder Polymerasekettenreaktion und den indirekten Antikörpernachweis (Serologie) aus dem Nabelschnurblut [3, 7, 10, 22].

In der Sonographie gilt es folgende Hinweise frühzeitig zu entdecken: Ventrikeldilatation, zerebrale Kalzifikationen, Plazentaverdickung sowie -verkalkung, Hepatosplenomegalie, hepatische Kalzifikationen, Aszites, Perikard- und Pleuraergüsse sowie Hydrops fetalis [7, 12, 22]. Bei begründetem Verdacht sollten serielle Ultraschalluntersuchungen in einem Intervall von zwei Wochen zum Einsatz kommen [7].

1.5.2.1 Fruchtwasser-PCR

Im Rahmen der pränatalen Diagnostik nimmt die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus der Amnionflüssigkeit zum Nachweis spezifischer Erreger-DNA einen hohen Stellenwert ein [4, 7, 9, 17]. Der Fruchtwasseruntersuchung wird generell der Vorzug gegeben, da die Spontanabortrate nach Amniozentese mit 0,6% niedriger als nach Chordozentese mit 3,4% ist [12, 19].

Eine Amniozentese kann ab der 18. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung durchgeführt werden [4, 12], in Österreich und Deutschland erfolgt diese Untersuchung ab der 16. SSW [3, 5].

Eine nicht genau vorhersagbare zeitliche Verzögerung zwischen mütterlicher Infektion und vertikaler Transmission auf das ungeborene Kind ist die Ursache dafür, dass - bei einer eventuellen Durchführung der Amniozentese *vor* der Transmission - nicht alle kongenitalen Infektionen entdeckt werden [4]. Daher sollte grundsätzlich nach der mütterlichen Frischinfektion ein Intervall von vier Wochen eingehalten werden, bevor der erste Versuch des Erregernachweises mittels PCR aus dem Fruchtwasser vorgenommen wird [2, 4, 19].

Eine bereits begonnene spezifische maternale Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin beinhaltet die Gefahr falsch-negativer Befunde [3, 19].

Die PCR ist verglichen mit den konventionellen Methoden die einfachste, zuverlässigste, schnellste und zugleich kostengünstigste Methode, um eine kindliche Toxoplasmoseinfektion pränatal zu diagnostizieren [4]. Der Erregernachweis mittels Zellkulturen oder Inokulationsverfahren gelingt frühestens nach vier bis fünf Tagen. Im Vergleich dazu liefert die PCR innerhalb von einigen Stunden erste Resultate [7]. Die Spezifität der PCR liegt bei 100%, d.h. es sind keine falsch positiven Ergebnisse zu erwarten. Der Nachweis von Toxoplasma-DNA in diesem Verfahren ist somit ein sicherer Beweis für die Infektion des Feten [3, 9]. Andererseits schließt ein negatives PCR-Testergebnis die kindliche Infektion nicht aus [3]. Im Vergleich zu konventionellen diagnostischen Verfahren (Tierversuch, Zellkultur), die durchschnittlich eine Sensitivität von 89,5% erreichen, gilt für die Fruchtwasser-PCR immerhin eine mittlere Sensitivität von 97,4% [4, 7, 19]. Zu beachten ist eine Abhängigkeit der Sensitivität vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der mütterlichen Infektion. So ist die Trefferquote

signifikant höher, wenn zwischen der 17 und 21 Schwangerschaftswoche getestet wird [4, 12]. Follow-Up-Untersuchungen von pränatal (falsch)-negativ getesteten infizierten Feten zeigen, dass diese Neugeborenen neben pränatal (richtig)-positiv getesteten infizierten Feten keine Unterschiede im Schweregrad der klinischen Erkrankung aufweisen. Studien mit quantitativen Echtzeit-PCR-Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass hohe Erregerkonzentrationen in der Amnionflüssigkeit mit schwerwiegenderen Folgen für das Kind korrelieren [7, 12].

Der Erregernachweis in der Amnionflüssigkeit hat wiederum Auswirkungen auf die pränatale Therapie. Ein positives PCR-Ergebnis ist eine Indikation für eine Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin [9].

1.5.3 Postnataldiagnostik des Neugeborenen

Eine intrauterine Infektion des Kindes wird durch

- den direkten Erregernachweis aus dem kindlichem Gewebe bzw. der Plazenta mithilfe der Mikroskopie, der Zellkultur oder dem Tierversuch (Mausinokulation),
- den direkten Erregernachweis über den Nachweis spezifischer DNA im fetalen Kreislauf (Blut, Liquor) oder durch
- den serologischen Nachweis spezifischer Antikörper sicher diagnostiziert [1, 3, 10, 19].

Weitere aufschlussreiche diagnostische Möglichkeiten sind Blutuntersuchungen, die Lumbalpunktion mit anschließender Liquoranalyse, klinische insbesondere ophthalmologische und neurologische Untersuchungen, Hörtests, der Einsatz von bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie), Lymphknotenbiopsien und deren histopathologische Aufarbeitung und zelluläre Immunreaktionen (Toxoplasminhauttest, Lymphozytentransformation) [3, 7, 10, 22]. Im Folgenden werden nur einzelne diagnostische Möglichkeiten näher beschrieben.

1.5.3.1 Serologische Diagnose des Neugeborenen

Eine kindliche Infektion gilt als gesichert, wenn spezifische IgM- oder IgA-Antikörper im kindlichen Serum bzw. im Liquor gemessen werden können [4, 10, 17]. Voraussetzung ist jedoch die Abwesenheit von antinukleären Antikörpern und Rheumafaktoren im Serum, da diese zu falsch-positiven Resultaten führen. Bei der Bestimmung aus dem Nabelschnurblut muss garantiert sein, dass keine Kontamination durch mütterliches Blut („Plazentaleck“) stattgefunden hat [3, 4, 10, 19].

Gelingt kein Nachweis von IgM-Antikörpern sind serologische Kontrolluntersuchungen zur Verifizierung der Diagnose notwendig, da je nach angewandter Testmethode bis zu 75% der infizierten Neugeborenen IgM-negativ sind [4, 10]. Die falsch-negativ-Rate bei Durchführung eines indirekten IgM-ELISA beläuft sich auf nur 20% [4].

Plazentagängige mütterliche IgG-Antikörper können die spezifische IgM-Antwort des Neugeborenen supprimieren und so falsch-negative Ergebnisse provozieren [7]. Der beim Neugeborenen erhobene IgG-Titer (Leih-titer) entspricht dem mütterlichen, oft liegt er auch eine Titerstufe höher [3]. Die IgG-Konzentrationen mütterlichen Ursprungs nehmen um 50% pro Monat (Halbwertszeit: 30 Tage) im kindlichen Serum ab, können aber bis zu einem Jahr je nach Ausgangstiter nachweisbar bleiben [7, 10]. Im Alter von drei Monaten beginnen nicht therapierte Neugeborene mit der eigenen spezifischen IgG-Synthese, unter Therapie kann es zu Verzögerungen bis ins neunte Lebensmonat kommen [3, 7, 10]. Aufschluss über den genauen Zeitpunkt, an dem die kindliche Eigenproduktion von spezifischen IgG-Antikörpern einsetzt, gibt der sogenannte „antibody load“, welcher das Verhältnis von spezifischen Serumantikörpern zum Gesamtserum-IgG beschreibt [10]. Bei einer intrauterinen Infektion des Feten steigt der „antibody load“ im Verlauf an bzw. bleibt auf gleichem Niveau, während er bei einem gesunden, nicht betroffenen Kind im zweiten, spätestens aber im dritten Lebensmonat abfällt [10].

Nach primärem Abfall steigende oder über ein Jahr stabile IgG-Titer, die nicht den erwarteten Abfall zeigen, sprechen für eine aktive Infektion des Kindes. Die Beobachtung der IgG-Titerverlaufskurve im ersten Lebensjahr ist bei PCR-Negativität und Fehlen nachweisbarer IgM-Antikörper die einzig verlässliche serologische Methode, eine konnatale Infektion zu beweisen oder auszuschließen [2, 3, 7, 17, 19].

T. gondii-spezifische IgA-Antikörper sind in den meisten kongenital infizierten Fällen nachweisbar. IgA-Antikörper sind vier Wochen nach der Erstinfektion feststellbar und verschwinden wieder nach vier bis sieben Monaten. Spezifische IgE-Antikörper werden vor allem bei Komplikationen wie Hydrozephalus und Chorioretinitis nachgewiesen [7].

1.5.3.2 Bildgebende Untersuchungen

Die Durchführung einer Schädelsonographie in der ersten Lebenswoche ist bei Verdacht auf eine kindliche Toxoplasmoseinfektion obligat [3]. Die Indikation für eine Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie des Schädels wird individuell gestellt.

Obstruktionen des Aquädukts von Sylvius führen zu einer Dilatation des dritten Ventrikels sowie der Seitenventrikel, eine Obstruktion des Foramen monroi bringt einen unilateralen Hydrozephalus mit sich. Weitere pathognomonische Zeichen sind einzelne oder multiple Verkalkungen, Zysten und das „candlestick sign“ [4]. Eine unregelmäßige oder auffallend echodichte Ventrikelbegrenzung kennzeichnet eine Ventrikulitis [3]. Kontrastmittelaufnehmende ringförmige Läsionen im Schädel-CT weisen auf eine aktive Enzephalitis hin [4].

Es werden zwei Typen von intrakraniellen Verkalkungsmustern beschrieben, die mit der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion assoziiert sind: multiple noduläre Ablagerungen und lineare Ablagerungen. Noduläre Ablagerungen haben einen Durchmesser von 1-3mm und finden sich bevorzugt in der weißen Hirnsubstanz bzw. periventrikulär in den parieto-okzipitalen und temporalen Bereichen. Kurvenförmige Ablagerungen werden in den Basalganglien, hauptsächlich im Nucleus caudatus gesehen [4]. Diese intrazerebralen Kalzifikationen sind in der Schädelsonographie durch periventrikuläre und parenchymatöse Echoverdichtungen oder streifenförmig echodichten Strukturen im Verlauf der lentikulo-striatalen Gefäße erkennbar [3].

1.5.3.3 Ophthalmologische Untersuchung

Folgende klinische Befunde können Neugeborene und Kinder mit einer Augenbeteiligung bei konnataler Toxoplasmose präsentieren: Mikrophtalmus, schmale Kornea, kongenitaler posteriorer Katarakt, Anisometropie, Strabismus und Nystagmus [4, 10]. Auch eine Leukokorie und Synechien werden in Zusammenhang mit einer Toxoplasmoseinfektion gebracht [4].

Manche Studien besagen, dass 5% der Kinder mit schwerer Sehbeeinträchtigung an einer kongenitalen Toxoplasmose als verursachende Erkrankung leiden, daher sollte bei jedem Kind mit Schielen und Nystagmus die kongenitale Toxoplasmoseinfektion ausgeschlossen werden [10].

Das charakteristische Zeichen einer okulären Toxoplasmose ist eine - häufig bilaterale - fokal nekrotisierende Retinitis [4]. Aktive Läsionen erscheinen in der Augenhintergrunduntersuchung als gelbliche Herde mit ödematösem Randsaum, die von einer hyperämischen Zone umgeben sind. Ältere Läsionen imponieren als gräuliche, scharf begrenzte Flecken mit Pigmentablagerungen [4]. Diese Läsionen finden sich gehäuft im Bereich der Makula sowie peripher [4, 10]. Zell- und Fibrinexsudate führen zu einer Glaskörpertrübung [4, 10].

Retinaödeme werden im subakuten Stadium der Infektion gesehen. Eine akute Entzündungsreaktion im Bereich der Makula ist fast immer mit einem zeitweiligen Makulaödem und - daraus resultierend - Verschwommensehen assoziiert. Bei Persistenz des Makulaödems über einen längeren Zeitraum können zystische Veränderungen in der Fovea entstehen, die dann für eine permanente Sehbehinderung verantwortlich sind [4, 10].

Der Sehnerv kann primär entzündlich beteiligt sein oder sekundär im Rahmen des Papillenödems geschädigt werden. Eine segmentale Optikusatrophie kann in Zusammenhang mit einer Makulaläsion auftreten [4].

Eine Uveitis ist gekennzeichnet durch eine Rötung des Auges und hohe Zellzahlen und Proteinkonzentrationen in der vorderen Augenkammer. Posteriore Synechien, Knötchenbildungen auf der Iris und Neovaskularisationen an der Irisoberfläche können mit einer Augennendruckerhöhung und Entstehung eines Katarakts einhergehen [4].

Als Differentialdiagnose solcher Fundusläsionen kommen andere granulomatöse Erkrankungen in Betracht [10].

Eine Fundoskopie sollte generell bei allen Kindern nach mütterlicher Toxoplasmoseerstinfection in der Schwangerschaft - unabhängig von ihrem Infektionsstatus - in der ersten Lebenswoche durchgeführt werden. Weitere Funduskontrollen sind alle 6 bis 12 Monate bis ins Schulalter empfohlen [3].

1.6 Therapie

Die Behandlung richtet sich gegen die proliferative Form des Erregers (Tachyzoiten), die für die Gewebsinvasion und -zerstörung verantwortlich ist. Die in Zysten eingeschlossenen Parasiten (Bradyzoiten) werden derzeit durch kein Medikament erreicht [2, 3, 7, 10].

1.6.1 Zur Verfügung stehende Medikamente

1.6.1.1 Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure

Mit Ausnahme der Frühschwangerschaft stellt die Kombinationstherapie Pyrimethamin und Sulfadiazin trotz ihrer Nebenwirkungen die Therapie der Wahl bei Toxoplasmose dar [8, 10, 24]. Pyrimethamin und Sulfadiazin sind beides Folsäureantagonisten, die sich in ihrer Wirkung ergänzen [4, 10, 24].

Pyrimethamin

Pyrimethamin (*Daraprim*®) ist ein Diaminopyrimidin-Derivat und greift als kompetitiver Hemmstoff der Dihydrofolatreduktase in den C1-Stoffwechsel ein. Es zählt zu den Antiprotozoenmittel und ist wirksam gegen *Pneumocystis carinii*, Plasmodien und *Toxoplasma gondii* [24].

Pyrimethamin wird nach oraler Zufuhr vollständig resorbiert. Die Plasmaeiweißbindung beträgt in etwa 80% und die Plasmahalbwertszeit beträgt in etwa vier bis fünf Tage [4, 10, 24]. Pyrimethamin ist plazentagängig und weist aufgrund seiner hohen Lipophilie eine gute Penetration ins Zentralnervensystem auf [3, 7].

Die unerwünschten Wirkungen beruhen zum Teil auf der Wirkung als Folsäureantagonist. Die häufigste Nebenwirkung ist eine reversible, dosisabhängige Knochenmarkssuppression, die zu Veränderungen des Blutbildes (normochrome oder makrozytäre Anämie, Leuko- und Thrombopenie) führt [3]. Des Weiteren treten gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Schwindel,

Geschmackswahrnehmungsstörungen und gelegentlich Fieber auf [7, 10, 24]. Bei Kindern mit einer Pyrimethamin-Überdosierung wurden Krämpfe beobachtet [4, 7].

Pyrimethamin wird aufgrund seiner additiven oder synergistischen Wirkung in Kombination mit einem Sulfonamid zur Behandlung der Toxoplasmose eingesetzt [10].

Sulfadiazin

Sulfadiazin zählt wie auch Sulfamethoxazol und Sulfametrol zu den therapeutisch gebräuchlichen Sulfonamiden. Sulfonamide verdrängen in sensiblen Mikroorganismen die p-Aminobenzoesäure kompetitiv aus dem Syntheseweg zur Tetrahydrofolsäure, welche als Coenzym der Übertragung aktivierter C1-Fragmente bei der Synthese von Purinnukleotiden und Thymidin fungiert. Dadurch wird die Neubildung von DNA und RNA in den Mikroorganismen und somit deren Vermehrung gehemmt (= bakteriostatische Wirkung) [24].

Die meisten Sulfonamide werden nach oraler Einnahme gut über die Magen- und Dünndarmmukosa resorbiert. Ähnlich wie Pyrimethamin bindet Sulfadiazin in einem hohen Prozentsatz an die Plasmaproteine [24]. Die Plasmahalbwertszeit von Sulfadiazin beträgt zehn bis zwölf Stunden [10]. Durch seine Plazentagängigkeit sowie Übertritt in den Zerebrospinalraum erreicht es direkt an den Orten der Toxoplasmoseinfektion hohe Konzentrationen [2].

Als Nebenwirkung treten unter Sulfadiazintherapie unter anderem gastrointestinale Symptome (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Magenschmerzen), Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung (Pruritus, Arzneimittelfieber, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom), eine gesteigerte Photosensibilität, Myelosuppression mit Störungen der Hämatopoese, seltener Kopfschmerzen, Müdigkeit und Sehstörungen auf. Auch eine Hepatotoxizität (zumeist eine toxisch-allergische bedingte Cholestase und Leberzellschädigungen) sowie eine Nephrotoxizität (Nephropathie, Kristallurie mit Nierensteinbildung, Nierenversagen) werden beschrieben. Bei der Verabreichung von Sulfonamiden muss daher auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, um einer möglichen Kristallurie vorzubeugen. Bei Neugeborenen insbesondere Frühgeborenen kann es durch Verdrängung des Bilirubins aus

der Plasmaproteinbindung zur Hyperbilirubinämie mit Gefahr der Entstehung eines Kernikterus kommen [7, 24].

Um das Risiko einer Knochenmarksdepression zu vermindern, ist die Folsäuresubstitution unerlässlich. Dazu sollte wenn möglich Kalziumfolinat (Leucovorin®) oder als Alternative Folsäure (Folsan®) verabreicht werden. Als weitere Sicherheitsmaßnahme sollte bei diesen Patienten ein- bis zweimal in der Woche das Blutbild zur Überwachung der Hämatopoese und die Leberenzyme kontrolliert werden [3, 7, 10, 12].

In hohen Dosierungen haben sich Sulfonamide in Kombination mit Diaminopyrimidinen im Tierexperiment als teratogen erwiesen, eine Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist daher nicht indiziert [3, 7, 8, 12, 24].

Folinsäure

Folinsäure (*Leucovorin*®) wird zusätzlich oral substituiert, um die Myelosuppression abzuschwächen [7, 10, 19, 24].

Sie beeinflusst die antitoxoplasmotische Wirkung der Standardtherapie nicht, da sie von den Tachyzoiten im Gegensatz zu menschlichen Zellen nicht aufgenommen werden kann [10]. Die therapeutische Gabe von Folsäure ist weniger sinnvoll, da die Umwandlung in Folinsäure durch die gleichzeitige Gabe von Pyrimethamin gehemmt ist. Des Weiteren kann Folsäure auch von den Tachyzoiten aufgenommen werden [3, 12].

1.6.1.2 Spiramycin

Spiramycin (*Rovamycin*®) ist ein Makrolid-Antibiotikum. Seine Wirkung beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese [24].

Aufgrund seiner Unbedenklichkeit und geringeren Toxizität als Pyrimethamin und Sulfadiazin kann es vor der 16. Schwangerschaftswoche verabreicht werden [10, 12].

Spiramycin reichert sich in der Plazenta an und erreicht dort etwa viermal so hohe Konzentrationen wie im mütterlichen Serum. Es ist jedoch kaum plazentagängig, die

gemessenen Konzentrationen im fetalen Serum scheinen zu gering zu sein, um den Parasiten bei bereits erfolgter intrauteriner Infektion zu hemmen [4, 7, 12, 22].

Zu den Nebenwirkungen zählen hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, lokale Vasospasmen und Mundtrockenheit [2, 4, 7]. Im Säuglingsalter werden kardiale Rhythmusstörungen unter Therapie beschrieben [4], daher ist vor Therapiebeginn zumindest die Ableitung eines EKG zum Ausschluss eines Long-QT-Syndroms erforderlich [3].

Bei einer Sulfonamid-Allergie wird Spiramycin anstatt dem Sulfadiazin in Kombination mit Pyrimethamin eingesetzt [19].

1.6.1.3 Weitere Medikamente

Im Vergleich zur Standardtherapie hat die synergistische Sulfonamid-Diaminopyrimidin-Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol®) in vitro und in vivo einen geringeren therapeutischen Effekt auf *T. gondii*. Der Vorteil resultiert aus den geringeren Nebenwirkungen [4]. Clindamycin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum und hemmt die Proteinbiosynthese [24]. In Kombination mit Pyrimethamin erlangt es bei HIV-Infizierten mit toxoplasmoseassoziiierter Enzephalitis ähnliche Ergebnisse wie die Standardtherapie [4]. Clindamycin erreicht außerdem hohe Konzentrationen in der Choroidea und wird deshalb in Kombination mit Sulfadiazin in der Behandlung der okulären Toxoplasmose eingesetzt [3, 10]. Atovaquon ist ein Hydroxynaphthochinon und weist eine Strukturanalogie zu Ubichinon auf. Es greift in die mitochondriale Atmungskette ein und hemmt die De-novo-Pyrimidinsynthese in empfindlichen Erregern [24]. In vitro wurde eine gute Wirksamkeit auch gegen Gewebszysten festgestellt. In der Therapie von toxoplasmoseerkrankten AIDS-Patienten hat es ermutigende Resultate erzielt. Es sollte nur in Kombination beispielsweise mit Pyrimethamin eingesetzt werden. Als Nebenwirkungen treten Leberenzym erhöhungen, Übelkeit, Diarrhoe und allergisch-toxische Hautreaktionen auf [4].

Bei Anzeichen einer akuten Entzündungsreaktion (aktive Chorioretinitis, Nachweis einer Proteinerhöhung im Liquor) werden Kortikosteroide wie Prednisolon oder Methylprednisolon verabreicht [4].

1.6.2 Therapie während der Schwangerschaft

In Tabelle 4 werden Richtlinien zur Therapie einer bestätigten Toxoplasmoseinfektion in der Schwangerschaft dargestellt.

Tabelle 4: Therapieschemata bei Toxoplasmosefrischinfektion in der Gravidität

Medikation und Dosierung	Behandlungsdauer	Referenz
<p>bis zum Ende der 18. SSW bzw. bis zur Geburt, wenn eine Infektion des Feten in der 18. SSW mittels Amniozentese ausgeschlossen wurde: <i>Spiramycin</i> (3g/d per os in drei Einzeldosen)</p> <p>bei bestätigter kindlicher Infektion ab der 18. SSW bzw. bei mütterlicher Erstinfektion ab der 18./24. SSW: <i>Pyrimethamin</i> („loading dose“: 100mg/d per os in zwei Einzeldosen für 2 Tage; ab dem 3. Tag 50mg/d) + <i>Sulfadiazin</i> („loading dose“: 150mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen; danach 100mg/kg/d in zwei Einzeldosen, bis zu maximal 4g/d) + <i>Folinsäure</i> (10-20mg/d per os)</p>	<p>bis zur Bestätigung der kindlichen Infektion</p> <p>bis zur Geburt</p>	[4, 12]
<p>bis zum Ende der 15. SSW: <i>Spiramycin</i> (3g/d per os in drei Einzeldosen)</p> <p>ab der 16. SSW: <i>Pyrimethamin</i> („loading dose“: 50mg/d per os, ab dem 2. Tag 25mg/d) + <i>Sulfadiazin</i> („loading dose“: 1,5g/d per os; danach 2g/d in vier Einzeldosen) + <i>Folinsäure</i> (5mg/d per os)</p>	<p>4 Wochen, bei Bestätigung der kindlichen Infektion ist eine Fortsetzung bis zur Geburt zu diskutieren</p>	[3]
<p><i>Spiramycin</i> (3g/d per os in drei Einzeldosen)</p> <p>bei bestätigter kindlicher Infektion: <i>Pyrimethamin</i> (100mg/d per os in zwei Einzeldosen für 2 Tage; ab dem 3. Tag 50mg/d) + <i>Sulfadiazin</i> (75mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen für 2 Tage; danach 100mg/kg/d in zwei Einzeldosen, bis zu maximal 4g/d) + <i>Folinsäure</i> (10-20mg/d per os), danach <i>Spiramycin</i> (3g/d per os in drei Einzeldosen) im <u>vierwöchigen</u> Wechsel mit <i>Pyrimethamin</i> + <i>Sulfadiazin</i> + <i>Folinsäure</i></p>	<p>bis zur Bestätigung der kindlichen Infektion</p> <p>4 Wochen</p> <p>bis zur Geburt</p>	[7]

SSW = Schwangerschaftswoche, kg = Kilogramm, (m)g = (Mili)Gramm, d = Tag

Eine rechtzeitig eingeleitete pränatale Therapie mit Spiramycin senkt die Inzidenz der kongenitalen Toxoplasmose um 50-60% [3, 7, 10, 19]. Diese Daten scheinen bei negativem Erregernachweis mittels PCR eine Spiramycin-Monotherapie bis zur Geburt des Kindes zu rechtfertigen. Im Gegensatz dazu scheint die maternale Spiramycin-Therapie bei bereits übertragener Infektion keinen positiven Einfluss auf den klinischen Schweregrad der Erkrankung zu haben [10].

Bei bereits erfolgter Infektion der Plazenta führt eine Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin zu einer Reduktion der Parasitenlast um 50% [10], welche - so scheint es - eine Reduktion des Schweregrads der intrauterinen Schädigung nach sich zieht [7]. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Pyrimethamin und Sulfadiazin behandelt werden, gelingt nicht nur in weitaus weniger Fällen die Erregerisolation aus dem Plazentagewebe, auch die Prävalenz von perinatalen IgM-positiven Ergebnissen ist deutlich niedriger. Des Weiteren sind diese Kinder in einem höheren Prozentsatz subklinisch infiziert und weisen signifikant niedrigere IgG-Titer zum Zeitpunkt der Geburt sowie im sechsten Lebensmonat auf [4].

Es existieren Hinweise aus experimentellen Studien, dass der Effekt der Therapie nicht in einer Elimination der Erreger, sondern in einer induzierten Umwandlung des Parasiten von der aggressiven Tachyzoitenform in die ruhende Bradyzoitenform liegt [19].

1.6.3 Therapie bei kongenitaler Infektion

Alle Neugeborenen mit nachgewiesener symptomatischer sowie subklinischer Toxoplasmoseinfektion werden chemotherapeutisch behandelt. Die empfohlene Therapiedauer beträgt ein Jahr [4, 7, 10, 17], wobei bei Kindern mit subklinischer Infektion eine kürzerer Therapiezyklus von nur sechs Monaten zu erwägen ist [3].

Ältere Behandlungsschemata richten sich nach dem Manifestationsgrad der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion und sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 5: Therapieschemata bei kongenitaler symptomatischer Toxoplasmoseinfektion

Medikation und Dosierung	Behandlungsdauer	Referenz
<p><i>Pyrimethamin</i> („loading dose“: 2mg/kg/d per os für 2 Tage; danach 1mg/kg/d per os in einer oder zwei Einzeldosen) + <i>Sulfadiazin</i> (85-100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen) + <i>Folinsäure</i> (5-10mg i.m. 3x wöchentlich), danach <i>Spiramycin</i>-Monotherapie (100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen) im <u>vierwöchigen</u> Wechsel mit <i>Pyrimethamin</i> + <i>Sulfadiazin</i> + <i>Folinsäure</i></p>	<p>6 Monate</p> <p>bis zum Ende des 1. Lebensjahres</p>	[7, 10]
<p><i>Pyrimethamin</i> („loading dose“: 2mg/kg/d per os für 2 Tage; danach 1mg/kg per os in einer oder zwei Einzeldosen in den ersten sechs Lebensmonaten täglich, danach 1mg/kg/d jeden 2. Tag) + <i>Sulfadiazin</i> (100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen) + <i>Folinsäure</i> (10mg i.m. 3x wöchentlich)</p>	bis zum Ende des 1. Lebensjahres	[7]
<p>bei akuten Entzündungsreaktionen (hohes Liquoreiweiß >1g/dl, frische retinochoroiditische Herde) zusätzliche Gabe von <i>Kortikosteroiden</i> (<i>Prednisolon</i>) in einer Dosierung von 1,0 - 1,5mg/kg/d per os in zwei Einzelgaben bis zur Auflösung akuter Entzündungszeichen [3, 7, 10]</p>		

SSW = Schwangerschaftswoche, kg = Kilogramm, mg = Miligramm, d = Tag, i.m. = intramuskulär, dl = Deziliter

Tabelle 6: Therapieschema bei kongenitaler subklinischer Toxoplasmoseinfektion

Medikation und Dosierung	Behandlungsdauer	Referenz
<p><i>Pyrimethamin</i> („loading dose“: 2mg/kg/d per os für 2 Tage; danach 1mg/kg/d per os in einer oder zwei Einzeldosen) + <i>Sulfadiazin</i> (85-100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen) + <i>Folinsäure</i> (5-10mg i.m. 3x wöchentlich), danach alternierend eine <u>sechswöchige</u> <i>Spiramycin</i>-Monotherapie (100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen) im Wechsel mit <u>vierwöchiger</u> Therapie mit <i>Pyrimethamin</i> + <i>Sulfadiazin</i> + <i>Folinsäure</i></p>	<p>6 Wochen</p> <p>bis zum Ende des 1. Lebensjahres</p>	[7, 10]

SSW = Schwangerschaftswoche, kg = Kilogramm, mg = Miligramm, d = Tag, i.m. = intramuskulär

Auch asymptomatische, gesunde Kinder von Müttern mit Primärtoxoplasmose in der Schwangerschaft, bei denen serologische Tests keine eindeutige Antwort bezüglich einer kongenitalen Toxoplasmoseinfektion liefern konnten, wurden bisher mit einem vierwöchigen Zyklus bestehend aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure und einen darauf folgenden vier- bis sechswöchiger Zyklus mit Spiramycin behandelt. Lange Testintervalle, hohe Titer im Sabin-Feldmann-Test, ein Aviditätsindex von 0,2 bis 0,3 und ein nicht eindeutig bestimmbarer Infektionszeitpunkt der Mutter ließen nicht immer eine definitive Aussage bezüglich einer Toxoplasmosefrischinfektion in der Gravidität zu. Desgleichen wurden in diesen Fällen asymptomatische, gesunde Kinder mit einem vierwöchigen Spiramycinzyklus antherapiert. Bei nachträglicher Sicherung der Diagnose wurde die Therapie nach dem Schema der subklinischen Infektion fortgeführt [7, 10].

Nun werden Neugeborene, die postnatal weder einen klinischen noch labordiagnostischen Hinweis auf eine konnatale Infektion zeigen, vorerst nicht therapiert [3].

Daten, die die Effektivität der postnatalen Therapie kongenital infizierter Kinder betreffen, sind generell spärlich [4, 7, 10]. Beweisende, prospektiv kontrollierte Untersuchungen zur Verifizierung des Behandlungseffekts fehlen. Da vor allem nur sehr wenig Information über die Wirksamkeit von Spiramycin bei einer intrauterin erfolgten Toxoplasmoseinfektion greifbar ist, wird von den bisherigen Richtlinien wieder Abstand genommen. Die derzeit einzige Indikation für eine Spiramycin-Therapie ist die aktive mütterliche Frischinfektion in der Schwangerschaft mit dem Ziel, die Transmission auf den Feten zu verhindern [4].

In Tabelle 7 ist das von Remington et al. [4] aktuell empfohlene Behandlungsschema zur Therapie der kongenitalen Toxoplasmose dargestellt.

Tabelle 7: Therapieschema bei kongenitaler Toxoplasmoseinfektion [4]

Medikation	Dosierung	Behandlungsdauer
Pyrimethamin +	„loading dose“: 2mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen für 2 Tage; ab dem 3. Tag 1mg/kg für zwei oder sechs Monate* täglich, danach 3x wöchentlich	1 Jahr
Sulfadiazin +	100mg/kg/d per os in zwei Einzeldosen	
Folinsäure	10mg 3x wöchentlich	
bei akuten Entzündungsreaktionen (hohes Liquoreiweiß >1g/dl, frische retinochoroiditische Herde) zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden (Prednisolon) in einer Dosierung von 1mg/kg/d in zwei Einzelgaben bis zur Auflösung akuter Entzündungszeichen		

*diese beiden Behandlungsregimes werden derzeit in einer randomisierten Untersuchung (National Collaborative Treatment Trial) miteinander verglichen [4]

Wie bereits erwähnt sollten während der Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin zweimal wöchentlich Blutbildkontrollen erfolgen. Bei einer absoluten Neutrophilenzahl zwischen 1500/mm³ bis 1000/mm³ ist eine Dosisreduktion von Pyrimethamin um die Hälfte empfohlen. Bei einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1000/mm³ ist ein Aussetzen der Therapie notwendig. Zusätzlich sollte in diesem Fall die Folinsäuresubstitution auf drei- bis viermal pro Woche forciert werden. Studien besagen, dass aufgrund fallender Leukozytenzahlen in 10-35% der Fälle eine Dosisreduktion oder ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie vonnöten ist [2].

Antikörper-Titerverläufe eignen sich nicht zur Evaluierung des Therapieerfolgs, da die kindliche IgG-Produktion durch die medikamentöse Behandlung supprimiert sein kann. Ein neuerlicher Titeranstieg zwei bis sechs Monate nach Beendigung der Therapie kann in bis zu 90% der Fälle auftreten [4] und kann nicht als Therapieversagen interpretiert werden [10]. Von besonderer Wichtigkeit sind jedoch engmaschige klinische Kontrollen v.a. ophthalmologische Untersuchungen in dieser Zeit [4].

1.7 Prävention

Ein wichtiger Aspekt in der Primärprävention ist eine detaillierte mündliche Aufklärung von seronegativen Schwangeren durch den behandelten Facharzt. Informationen über mögliche Übertragungswege des Parasiten, Anleitungen zur Vermeidung von Risikoverhalten und Anleitungen zu speziellen Hygienemaßnahmen stehen dabei im Vordergrund [7, 10, 22]. Es gibt Hinweise, dass eine intensiviertere Schwangerenberatung bezüglich Toxoplasmose sich effektiv auf den Wissensstand sowie das Risikoverhalten schwangerer Frauen auswirkt, was wiederum zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz der *T. gondii*-Serokonversion führen könnte [25].

In der Schwangerschaft sollte auf den Verzehr von rohem oder unvollständig gegartem Fleisch verzichtet werden, wobei besonders Rind- und Schaffleisch als gefährliche Infektionsquellen zu nennen sind [8]. Generell sollte bei der Zubereitung von Fleisch darauf geachtet werden, dieses auf über 66° Celsius zu erhitzen [10, 12]. Gepökelttes Fleisch gilt als unbedenklich [17]. Auch Tiefgefrieren bei -20° Celsius über mindestens drei Tage vernichtet die Erreger [8, 12]. Obst, Gemüse und Salat sollte vor dem Verzehr gründlich gewaschen werden. Um Schmierinfektionen vorzubeugen, sollte während des Umgangs mit rohem Fleisch und ungewaschenem Obst oder Gemüse ein Fingerkontakt mit Mund- oder Augenschleimhaut vermieden werden. Gründliches Waschen der Hände und aller Küchenoberflächen, die mit potentiell verunreinigten Lebensmitteln in Berührung gekommen sind, ist von großer Bedeutung. Zu beachten sind Fliegen, Küchenschaben und andere kotfressenden Insekten, die als Vektoren für Oozysten dienen. Eine akute Infektion einer Hauskatze kann durch Fütterung nur mit gekochtem Fleisch bzw. Dosen- und Trockenfutter vermieden werden. Jeglicher Kontakt mit katzenkotkontaminierten Gegenstände muss vermieden werden. Katzenthoiletten sollten täglich gereinigt und für mindestens fünf Minuten mit siedendem Wasser desinfiziert werden. Bei der Reinigung von Katzenthoiletten sowie bei der Gartenarbeit sollten Handschuhe getragen werden [7, 8, 10]. Autoren einer europäischen Multicenter-Fall-Kontroll-Studie benannten den Verzehr von nicht durchgebratenem Wild, Lamm- und Rindfleisch, sowie den Kontakt mit kontaminiertem Erdboden und Reisen außerhalb von Europa, Kanada und den Vereinigten Staaten als die größten Risikofaktoren für eine Toxoplasmoseinfektion. 30-63% der mütterlichen Frischinfektionen in der Schwangerschaft werden dem Genuss von nicht genügend erhitztem oder gepökelttem Fleisch und Fleischprodukten zugeschrieben, 6-17%

der Infektionen beruhen auf dem Kontakt mit verunreinigter Erde und Staub. Ein erhöhtes Risiko durch den Umgang mit einer Katze konnte nicht bestätigt werden [26].

Zur Sekundärprävention zählen die frühestmögliche Diagnostizierung von frischinfizierten Müttern und die sofortige Einleitung der pränatalen Therapie. Da die Toxoplasmoseinfektion in bis zu 90% asymptomatisch verläuft, ist ein systematisches serologisches Schwangeren-Screening in der Gravidität zur Identifizierung dieser Frauen von besonderer Wichtigkeit. In Frankreich werden seit 1976 seronegative Schwangere monatlich, in Österreich seit 1975 zumindest einmal im Trimester serologisch getestet. In den Vereinigten Staaten gibt es beispielsweise kein vergleichbares Routinescreening, da noch keine eindeutigen Belege für den Kosten-Nutzen-Benefit eines solchen existieren [7]. Ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch ist nur bei bestätigter Infektion und sonographischen Anzeichen einer Schädigung des Kindes indiziert [7, 10, 19].

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht eine nicht namentliche Meldepflicht bei Nachweis einer konnataler Toxoplasmoseinfektion [3].

2 Material und Methoden

Basis für diese Studie waren Neugeborene, bei deren Müttern im Rahmen eines von drei verpflichtenden Mutter-Kind-Pass-Screenings auf Toxoplasmose eine Serokonversion oder signifikante Titererhöhung für *T. gondii* nachgewiesen wurde. Die Kinder stammen aus dem Einzugsgebiet der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, auch Patienten der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz wurden eingeschlossen.

Eine Selektion der Patienten erfolgte mithilfe einer Filterfunktion der lokalen elektronischen Patientendatenbank der klinischen Abteilung für Neonatologie, die alle stationären Patienten mit der codierten Diagnose OA05 (Toxoplasmose) bzw. DF03 (Risikoschwangerschaft aufgrund mütterlicher Toxoplasmoseerstinfection) auflistete. Die Datenbank der Gebärklinik reichte bis ins Jahr 1998, die der Kinderklinik bis ins Jahr 1990 zurück. Durch ein manuelles Durchforsten des Ambulanzbuches (ab Jänner 1999) der Entwicklungsambulanz der klinischen Abteilung für Neonatologie konnten die auswärts entbundenen, ambulant betreuten Kinder identifiziert werden.

Einschlusskriterium war die serologisch gesicherte mütterlicher Toxoplasmoseerstinfection in der Gravidität. Eingeschlossen wurde des Weiteren auch ein Kind mit postnatal bestätigter Toxoplasmoseinfektion ohne dokumentierten Auffälligkeiten im Titerverlauf der Mutter.

Die retrospektive Datenerhebung umfasste einen Zeitraum von 18 Jahren. Der älteste in dieser Studie erfasste Patient wurde im Oktober 1990 geboren, der jüngste im Dezember 2007. Insgesamt wurden 136 Patienten von 134 Müttern detektiert.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Perinataldaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Apgar-Werte, Nabelschnur-pH-Wert)
- Mütterliche Daten (Zeitpunkt der Erstdiagnose, Therapie)
- Pränatale Diagnostik (Fruchtwasser-PCR)
- Klinische Befunde bei Geburt

- Diagnostik (Schädelsonographie, Fundusuntersuchung)
- Therapie
- Serologische Kontrollen (SFT, IIFT, IgG-EIA, ISAGA-IgM, IgM-EIA)
- Entwicklungsnachkontrollen

Die Daten wurden aus den elektronischen Patientendatenbanken KIS bzw. Medocs ermittelt. Bei nicht oder nur schlecht im Medocs dokumentierten Fällen, wurde auf das Karteikartensystem bzw. auf das Datenarchiv der jeweiligen Abteilung zurückgegriffen und die Krankengeschichte in Papierform ausgehoben. Ein Versuch der Nachverfolgung von verloren gegangenen Patientendaten wurde mittels Telefonaten unternommen.

Die relevanten Daten wurden in ein Excel-File übertragen und nach Standardmethoden ausgewertet.

Zu dieser Studie wurde von der Ethikkommission Graz am 02.07.2009 ein positives Votum (EK-Nr.: 20-273 ex 08/09) abgegeben.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Demographische Daten

Innerhalb des Zeitraumes 1990 bis 2007 konnten entsprechend den Einschlusskriterien 136 Patienten detektiert werden, darunter 73 Knaben (53,7%) und 63 Mädchen (46,3%). Tabelle 8 zeigt die Geburtsdaten der Studienpopulation.

Tabelle 8: Perinatale Daten der Studienpopulation (n=136)

	Mean ± SD	Min – Max
Geburtsgewicht in Gramm	3143 ± 724,2	980 – 4860
Gestationsalter in Wochen	39 ± 2.8	28 – 42
Apgar-Wert nach 1 Minute	8 ± 1,5	2 – 10
Apgar-Wert nach 5 Minuten	10 ± 1,1	4 – 10
Nabelarterien-pH-Wert	7,25 ± 0,1	7,09 – 7,38

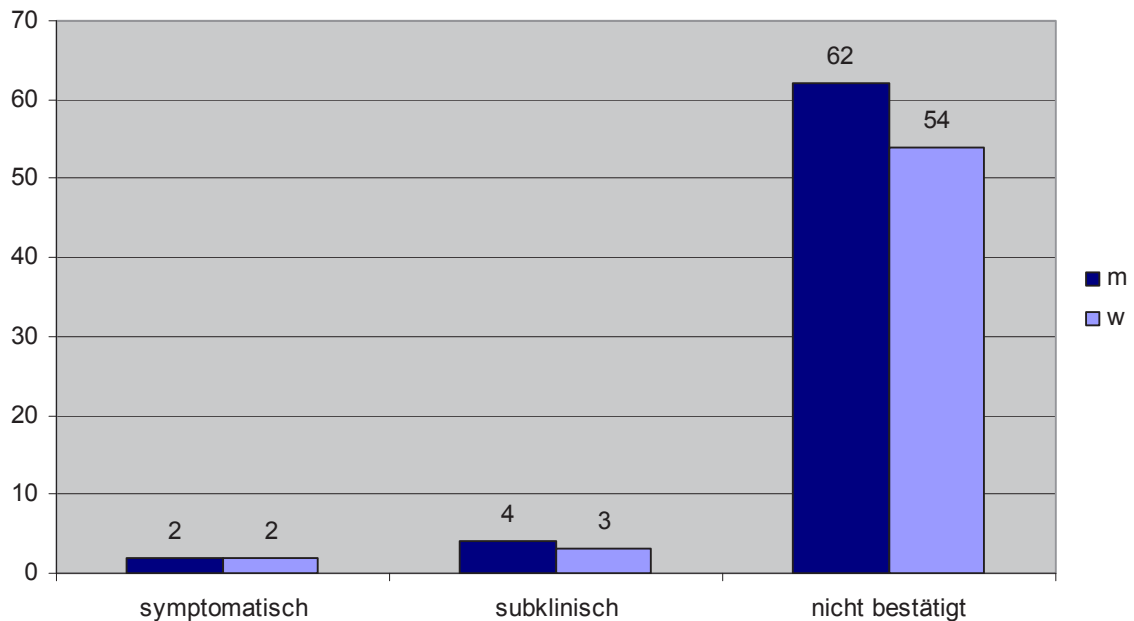
n = Anzahl, mean =Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), Min = Minimalwert, Max = Maximalwert

Sieben Patienten mit der codierten Diagnose DF03 (Risikoschwangerschaft aufgrund mütterlicher Toxoplasmoseinfektion) mussten für weitere Analysen ausgeschlossen werden, da diesbezüglich die Krankengeschichte dieser Patienten nicht auffindig gemacht werden konnte. Zwei Patienten sind postnatal verstorben. Die Todesursache war in dem einen Fall Frühgeburtlichkeit mit massiven kardiorespiratorischen Problemen, das andere Kind litt an einem ausgeprägten Pierre-Robin-Syndrom mit fatalen Fehlbildungen. Der Infektionsstatus dieser Kinder wurde nie festgestellt.

Für die Analysen wurden die verbliebenen 127 Kinder entsprechend ihrem Infektionsstatus in drei Gruppen unterteilt. Gruppe1: symptomatische Toxoplasmoseinfektion, Gruppe 2:

subklinische Infektion, Gruppe 3: nicht bestätigte Toxoplasmoseinfektion. Abbildung 6 veranschaulicht die Verteilung dieser Gruppen.

Abbildung 6: Absolute Verteilung der Studienpopulation (n= 127) nach Infektionsstatus und Geschlecht



n = Anzahl, m = männlich, w = weiblich

Insgesamt konnten 4 Patienten (3,2%) mit einer symptomatischen Toxoplasmoseinfektion ermittelt werden, bei 7 Patienten (5,5%), die sich bei Geburt unauffällig präsentierten, konnte eine subklinische Infektion festgestellt werden. In diesen Gruppen ist eine Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern zu erkennen. Mit 116 Patienten (91,3%) befindet sich erwartungsgemäß der größte Anteil der Studienpopulation in Gruppe 3. Eine Erklärung für den doch überragend hohen Prozentsatz an nicht-infizierten Neugeborenen könnte sein, dass dieser Gruppe auch Kinder angehören, bei denen die serologischen Nachkontrollen frühzeitig abgebrochen wurden und somit eine intrauterine Transmission des Erregers und eine subklinische Infektion des Feten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dieses Problem wird an anderer Stelle noch gesondert besprochen.

Da jedoch die perinatal gestellte Diagnose im Beobachtungsverlauf nicht revidiert werden konnte, verbleiben diese Kinder für weitere statistische Analysen in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion. Die vertikale Transmissionsrate in der Studienpopulation beträgt daher nur 8,7%.

3.2 Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion

In der Studienpopulation (n=127) befinden sich zwei Zwillingspaare. Für die Auswertung der mütterlichen Daten gilt somit eine korrigierte Zahl von 125 für die Studienpopulation. Den Tabellen 9-11 kann man den Zeitpunkt der Erstdiagnose der mütterlichen Toxoplasmosefrischinfektion entnehmen. Kriterium für die Diagnosestellung war die mütterliche Titerkonversion bzw. der erste positive Wert im Toxoplasmose-Screening.

Tabelle 9: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Studienpopulation (n=125)

Erstdiagnose (mittlere SSW)	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)
1. Trimenon (10. SSW)	24 (19,2)	93 (74,4%)
2. Trimenon (18. SSW)	37 (29,6%)	
3. Trimenon (30. SSW)	31 (24,8%)	
Postnatal	1 (0,8%)	
Zeitpunkt nicht dokumentiert	32 (25,6%)	32 (25,6%)

n= Anzahl, SSW = Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der symptomatisch infizierten Kinder (n=4)

Erstdiagnose (mittlere SSW)	Anzahl n
1. Trimenon	0
2. Trimenon (16. SSW)	1
3. Trimenon (31. SSW)	2
Postnatal	1

n= Anzahl, SSW = Schwangerschaftswoche

Tabelle 11: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der subklinisch infizierten Kinder (n=7)

Erstdiagnose (mittlere SSW)	Anzahl n
1. Trimenon	0
2. Trimenon	0
3. Trimenon (35. SSW)	6
Zeitpunkt nicht dokumentiert	1

n= Anzahl, SSW = Schwangerschaftswoche

In insgesamt 32 Fällen wurde der Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion nicht dokumentiert. In einem Fall ist dem serologischen Schwangeren-Screening die mütterliche Frischinfektion offensichtlich entgangen, der klinische Verdacht auf eine Toxoplasmoseinfektion des Kindes wurde erstmals postnatal gestellt und auch bestätigt. Wahrscheinlich ist, dass die Infektion in der Spätschwangerschaft akquiriert wurde und eine Serokonversion der Mutter erst nach dem letzten Routinescreening erfolgte.

Von dieser Annahme ausgehend, wird für die Studienpopulation mit zeitlich dokumentierter mütterlicher Serokonversion (n=93) die in Tabelle 12 dargestellten Transmissionsraten für das jeweilige Trimenon errechnet.

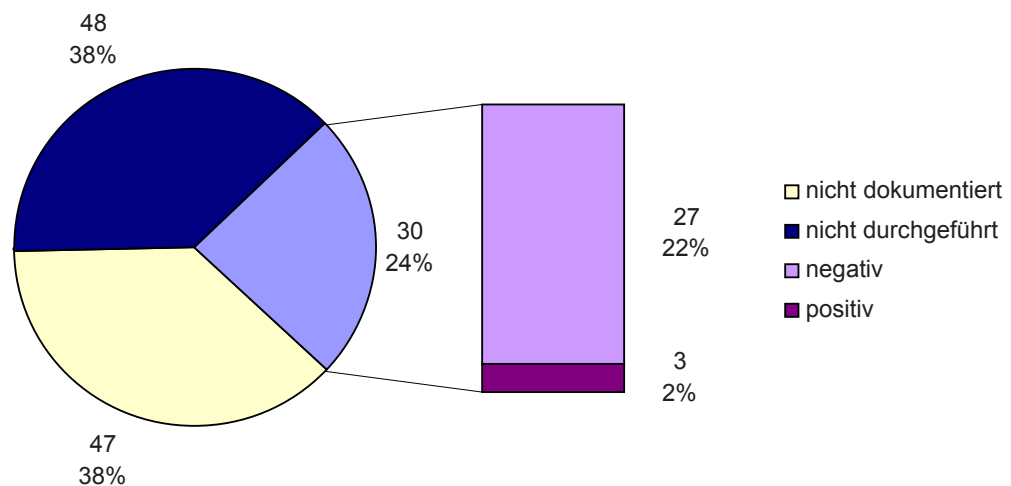
Tabelle 12: Wahrscheinliche Transmissionsraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Studienpopulation mit dokumentierter mütterlicher Serokonversion (n=93)

	Transmissionsrate
1. Trimenon	0% (0 aus 24)
2. Trimenon	3% (1 aus 37)
3. Trimenon	28% (9 aus 32)

3.3 Pränataldiagnostik

Die einzige pränatale Methode zur Feststellung einer kindlichen Infektion, die zur Anwendung kam, ist der Nachweis spezifischer Erreger-DNA aus dem Fruchtwasser mittels Polymerase-Kettenreaktion. Abbildung 7 gibt einen Überblick über das Ergebnis der Auswertung.

Abbildung 7: Fazit der Pränataldiagnostik mittels Fruchtwasser-PCR (Studienpopulation n=127)



In 47 Patientenakten wurde kein Hinweis gefunden, ob dieses Verfahren angewandt wurde, eine Mutter lehnte diese Form der Pränataldiagnostik ab und in weiteren 47 Fällen wurde keine Amniozentese durchgeführt.

30 Mütter stimmten diesem Eingriff zu. In drei Fällen lieferte der Test ein positives Resultat.

Die konnatale Infektion wurde in allen drei positiven Fällen postnatal bestätigt. Ein Kind war symptomatisch, zwei Kinder subklinisch infiziert. Eine Serokonversion der Mutter erfolgte in allen drei Fällen im dritten Trimester.

In 27 Fällen erbrachte die Fruchtwasser-PCR ein negatives Ergebnis. Aus dem Nabelschnurblut eines dieser Kinder wurden postnatal positive IgM-Antikörper nachgewiesen. Weitere serologische Kontrollen konnten jedoch eine konnatale Toxoplasmoseinfektion ausschließen. Somit entsprechen keine falsch-negativen Resultate einer Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 100%.

3.4 Mütterliche Therapie

In 83 Fällen (66,4%) wurde eine pränatale Therapie dokumentiert.

37 Mütter (44,6%) erhielten bis zum Ende der Schwangerschaft eine Spiramycin-Monotherapie. Elf Frauen (13,3%) wurden mit der Dreierkombination Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure behandelt. In 21 (25,3%) Fällen wurde Spiramycin im Intervall mit der Dreierkombination Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure verabreicht. Die maternofetale Therapie zweier Schwangeren bestand einmal aus Spiramycin kombiniert mit Ospamox (1,2%) und einmal aus Spiramycin kombiniert mit Dalacin (1,2%). In den Arztbriefen von zwölf Neugeborenen (14,5%) wurden keine näheren Angaben zur mütterlichen Therapie gemacht.

3.4.1 Mütterliche Therapie in Abhängigkeit vom PCR-Testergebnis

30 Mütter stimmten einem Pränataleingriff in Form einer Amniozentese zum Nachweis spezifischer Erreger-DNA zu.

In drei Fällen wurde eine fetale Infektion bestätigt. Bei zwei Patientinnen wurde daraufhin die adäquate Therapie mit Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure eingeleitet, eine Mutter erhielt bis zur Geburt ihres Kindes weiterhin eine Spiramycin-Monotherapie.

Die 27 Mütter mit negativem Resultat erhielten großteils eine Spiramycin-Monotherapie bis zur Geburt (70,4%). Zwei Mütter erhielten eine Therapie mit Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure (7,4%) und zwei Schwangere wurden mit Spiramycin im Wechsel mit Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure therapiert (7,4%). In vier Fällen (14,8%) wurden in den Arztbriefen keine detaillierten Therapiemaßnahmen protokolliert.

3.4.2 Mütterliche Therapie in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt

Von den 24 Müttern, die im ersten Trimenon eine Serokonversion im Toxoplasmose-Screening zeigten, erhielten 19 (79,2%) eine Therapie, in den Arztbriefen von zwei ambulanten Patienten (8,3%) wurden keine Daten zur pränatalen Therapie dokumentiert. Bei zwei Schwangeren bestand ein klarer Hinweis auf eine latente Infektion und eine Mutter zeigte einen auffälligen Titerverlauf während der Schwangerschaft, der auf eine Infektion im ersten Trimenon hinwies. Bei allen drei Frauen (12,5%) wurde auf die Einleitung einer antibiotischen Therapie verzichtet.

In 37 Fällen wurde die mütterliche Toxoplasmoseinfektion im zweiten Trimenon bestätigt. 30 Patientinnen (81,1%) wurden einer Therapie zugeführt, in sechs Fällen (16,2%) konnten keine Daten zur pränatalen Therapie erhoben werden. Eine Mutter wurde nicht therapiert (2,7%).

31 Schwangere infizierten sich im dritten Trimenon mit dem Erreger *T. gondii*. Mit Sicherheit wurde eine Therapie bei insgesamt 25 Patientinnen (80,6%) eingeleitet, in den Arztbriefen von zwei Neugeborenen (6,5%) wurden keine Angaben zur maternofetalen Therapie protokolliert. Vier Mütter (12,9%) wurden keiner Therapie mehr zugeführt.

3.5 Klinische Präsentation der Neugeborenen bei Geburt

In der Postnatalperiode der Studienpopulation wurden sämtliche klinische Auffälligkeiten der Kinder dokumentiert.

70 Kinder (55,1%) wiesen zum Zeitpunkt der Geburt oder in den ersten sechs Lebenswochen Symptome auf, der Rest der Studienpopulation (44,9%) durchlebte eine unauffällige Postnatalperiode. Von diesen 70 Patienten stammen vier Kindern (5,7%) aus Gruppe 1 und drei Kinder (4,3%) aus Gruppe 2. 63 Kinder (90%) gehören der Gruppe 3 an.

Von den 70 Neugeborenen wurden 18 Kinder (25,7%) vor Vollendung der 37. SSW entbunden, was einerseits als ein unspezifisches Zeichen einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion interpretiert werden kann, andererseits das Resultat einer Vielzahl an ursächlichen Erkrankungen und Komplikationen sein kann. Die durch die Frühgeburtlichkeit bedingte Unreife der kindlichen Organsysteme ist wiederum mit einer Reihe an Symptomen und Erkrankungen assoziiert, daher werden in den folgenden Tabellen die kindlichen Symptome der Frühgeborenen getrennt von denen der Reifgeborenen dargestellt.

Tabelle 13 veranschaulicht die beobachteten klinischen Symptome/Diagnosen (nach Häufigkeit geordnet) in der Postnatalperiode der 18 Frühgeborenen.

Tabelle 13: dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode der Frühgeborenen (n=18)

Möglich toxoplasmoseassoziiert		Nicht assoziiert	
Symptom/Diagnose	Anzahl n	Symptom/Diagnose	Anzahl n
SFD	6	Respiratorische Probleme (verzögerte Adaption, TRDN, (sek.) IRDS I-IV)	9
Hyperbilirubinämie (therapiebedürftig)	5	Apnoesyndrom	4

Anämie	2	Neonatale Sepsis	4
Neonatale Krämpfe	1	Peripartale Asphyxie	3
		Frühgeborenen-Osteopenie	3
		PDA	3
		Leukenzephalomalazie	2
		Kreislaufhypotonie	2
		Pneumonie	2
		Hydronephrose	2
		Bakterielle Infektion	2
		Hypospadie	1
		Konjunktivitis	1
		Genitalsoor	1
		Schwartz-Bartter-Syndrom	1
		Neonatale Hyperglykämie	1
		NID Typ B	1
		Skelettdeformitäten	1

n = Anzahl, SFT = small for date, sek. = sekundär, TRDN/ IRDS = transitory/infant respiratory distress syndrome, PDA = persistierender Ductus Arteriosus (Botalli), NID = neuronale intestinale Dysplasie

Die in der Tabelle 13 aufgelisteten Symptome/Diagnosen verteilten sich auf 16 Frühgeborene (88,9%). Die anderen beiden Kinder zeigten keine weiteren klinischen Auffälligkeiten.

Aus der Gruppe der Frühgeborenen waren insgesamt nur zwei Kinder konnatal infiziert. Interessanterweise konnte bei keinem Patienten mit dokumentierten

toxoplasmoseassoziierten (ausschließlich unspezifischen) Symptomen eine konnatale Infektion mit dem Erreger *T. gondii* nachgewiesen werden. Jedoch konnte bei den beiden Kindern, die mit einer isolierten Frühgeburtlichkeit hervorstachen, die subklinische Infektion verifiziert werden.

Tabelle 14 stellt nun die dokumentierten Symptome/Diagnosen (nach Häufigkeit geordnet) in der Gruppe der klinisch auffälligen 52 Reifgeborenen dar.

Tabelle 14: dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode der Reifgeborenen (n=52)

Möglich toxoplasmoseassoziiert		Nicht assoziiert	
Symptom/Diagnose	Anzahl n	Symptom/Diagnose	Anzahl n
Hyperbilirubinämie (therapiebedürftig)	14	respiratorische Probleme (verzögerte Adaption, TRDN, (sek.) IRDS I-IV)	6
SFD	5	bakterielle Infektion	3
Chorioretinitis	2	Lippenspalte, LKG-Spalte	3
Strabismus	2	MAS	2
Hydrozephalus	1	Herzrhythmusstörungen	2
Mikrophtalmus	1	Extrasystolen	2
Kongenitaler Katarakt	1	Fußdeformitäten	2
Optikusatrophie	1	Caput succedaneum	2
Thrombozytopenie	1	neonatale Sepsis	1
Neonatale Krämpfe	1	Pneumonie	1
		Hydronephrose	1
		Multizystische	1

		Nierendysplasie	
		Hepatopathie (heterozygoter α 1-Antitrypsinmangel)	1
		Omphalozele	1
		Komplexes Vitium cordis mit L-TGA	1
		Koninatale Hypothyreose	1
		Neonatale Hyperglykämie	1
		Hydrozele	1
		Klitorishypertrophie	1
		Mastopathia neonatorum	1
		GÖR	1
		Konjunktivitis	1
		Erythema toxicum	1
		Seborrhoische Dermatitis	1
		Neonatales Entzugssyndrom	1
		Schädelasymmetrie	1
		Impressionsfraktur	1

n = Anzahl, SFD = small for date, sek. = sekundär, TRDS/IRDS = transitory/infant respiratory distress syndrome, LKG-Spalte = Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, MAS = Mekoniumaspirationssyndrom, L-TGA = L-Transposition der großen Gefäße, GÖR = gastroösophagealer Reflux

Unter diesen 52 Reifgeborenen befinden sich alle vier Patienten mit symptomatischer und ein Patient mit subklinischer Toxoplasmoseinfektion, die alle durch Symptome aus der toxoplasmoseassoziierten Spalte gekennzeichnet waren.

Um einen besseren Überblick zu schaffen, werden die Symptome der Kinder mit bestätigter Infektion (n=11) nochmals separat dargestellt.

Die vier Patienten (36,4%) mit manifester Toxoplasmose fielen zum Zeitpunkt der Geburt mit den in Tabelle 15 aufgelisteten Symptomen auf.

Tabelle 15: Dokumentierte Symptome/Diagnosen in der Postnatalperiode von Patienten mit symptomatischer Toxoplasmose (n=4)

Toxoplasmoseassoziiert		Nicht assoziiert	
Symptom/Diagnose	Anzahl n	Symptom/Diagnose	Anzahl n
Hydrozephalus	1	Pulmonale Adaptionstörung	1
Mikrophthalmus	1	Pneumonie	1
Chorioretinitis	2	Neonatale Hyperglykämie	1
Strabismus	2		
Kongenitaler Katarakt	1		
Optikusatrophie	1		
Hyperbilirubinämie (therapiebedürftig)	1		

n = Anzahl

Von den sieben Kindern mit subklinischer Toxoplasmose (63,6%) sind zwei Kinder definitionsgemäß als Frühgeborene (29%) zu bezeichnen, ein Reifgeborenes präsentierte sich mit dem uncharakteristischen Symptom Hyperbilirubinämie (14%). Vier Neugeborene (57%) dieser Gruppe erscheinen zum Zeitpunkt der Geburt und auch postnatal vollkommen gesund.

Bei den Kindern mit bestätigter Toxoplasmoseinfektion (Gruppe 1 + 2) wurde insgesamt in 36,4% eine klinische Augenbeteiligung und in 9,1% eine klinische Beteiligung des Zentralnervensystems gesehen. Unspezifische Zeichen, die auf eine

Toxoplasmoseinfektion hinweisen können (Hyperbilirubinämie, Frühgeburtlichkeit), waren in 27% der Fälle vorhanden.

Insgesamt 18,2% zeigten eine schwere Form (zentrale Chorioretinitis, Hydrozephalus), und 18,2% eine milde Beeinträchtigung (periphere Chorioretinitis, zerebrale Verkalkungen/Veränderungen ohne Hydrozephalus). 63,6% der Kinder zeigten einen subklinischen Verlauf.

Abbildung 8 zeigt die prozentuelle Häufigkeit von klinischen Symptomen in den einzelnen Gruppen.

Abbildung 8: Prozentuelle Häufigkeit von sämtlichen klinischen Symptomen bei Geburt in Abhängigkeit vom *T. gondii*-Infektionsstatus

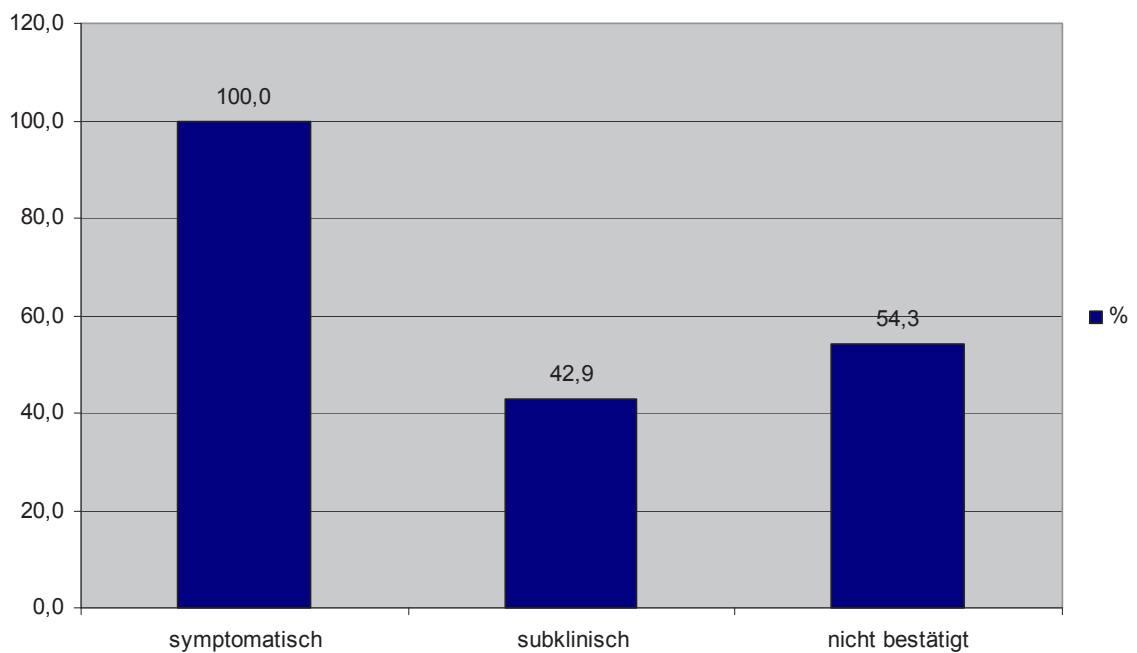
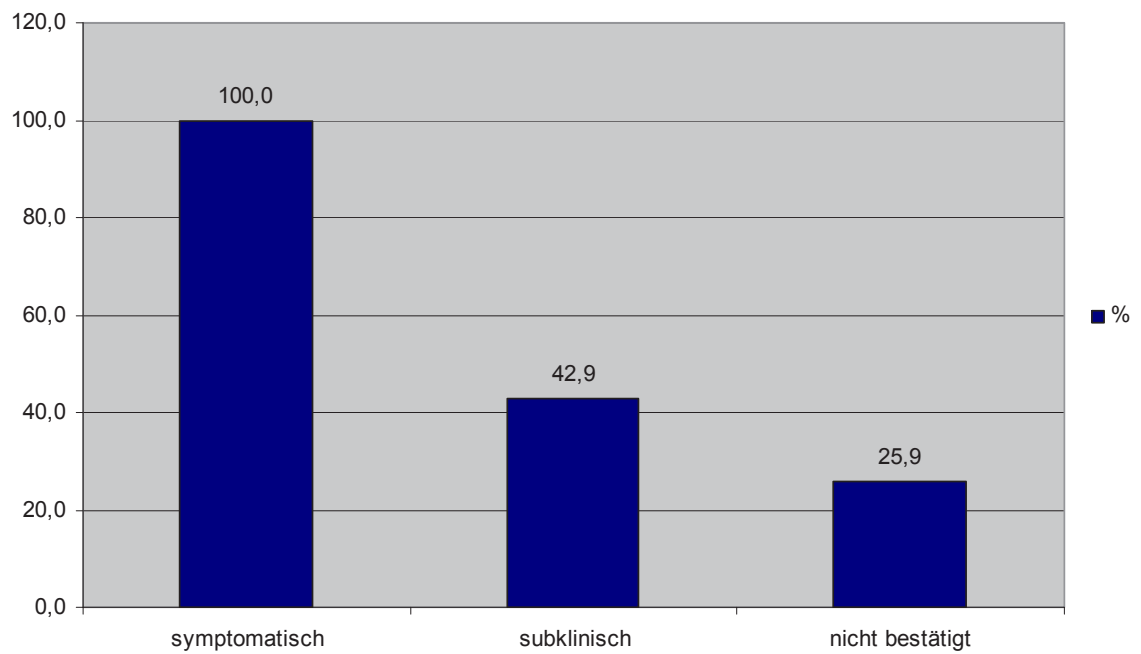


Abbildung 9 bildet im Vergleich dazu die prozentuelle Häufigkeit von typischen sowie unspezifischen toxoplasmoseassoziierten Symptomen in den einzelnen Gruppen ab.

Abbildung 9: Prozentuelle Häufigkeit von toxoplasmoseassoziierten Symptomen bei Geburt in Abhängigkeit vom *T. gondii*-Infektionsstatus



3.6 Diagnostik

In diesem Kapitel wird auf die Auswertung von zwei diagnostischen Verfahren - der Schädelsonographie und der Augenhintergrunduntersuchung - eingegangen.

3.6.1 Schädelsonographie

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse der perinatalen Schädelsonographie zusammen.

Tabelle 16: Bilanz der perinatalen Schädelsonographie (Studienpopulation n=127)

Befund	Anzahl n (%)
Auffällig	30 (23,6%)
Unauffällig	94 (74,0%)
Nicht dokumentiert	3 (2,4%)

In insgesamt 30 Fällen lieferte die Schädelsonographie vom Normalbefund abweichende Ergebnisse. Davon stammen vier Befunde (13,3%) aus Gruppe 1, vier (13,3%) aus Gruppe 2 und 22 Befunde (73,3%) aus Gruppe 3.

Abbildung 10 veranschaulicht die prozentuelle Häufigkeit von auffälligen sonographischen Befunden in den einzelnen Gruppen.

Abbildung 10: Prozentueller Anteil an auffälligen sonographischen Befunden in den einzelnen Gruppen

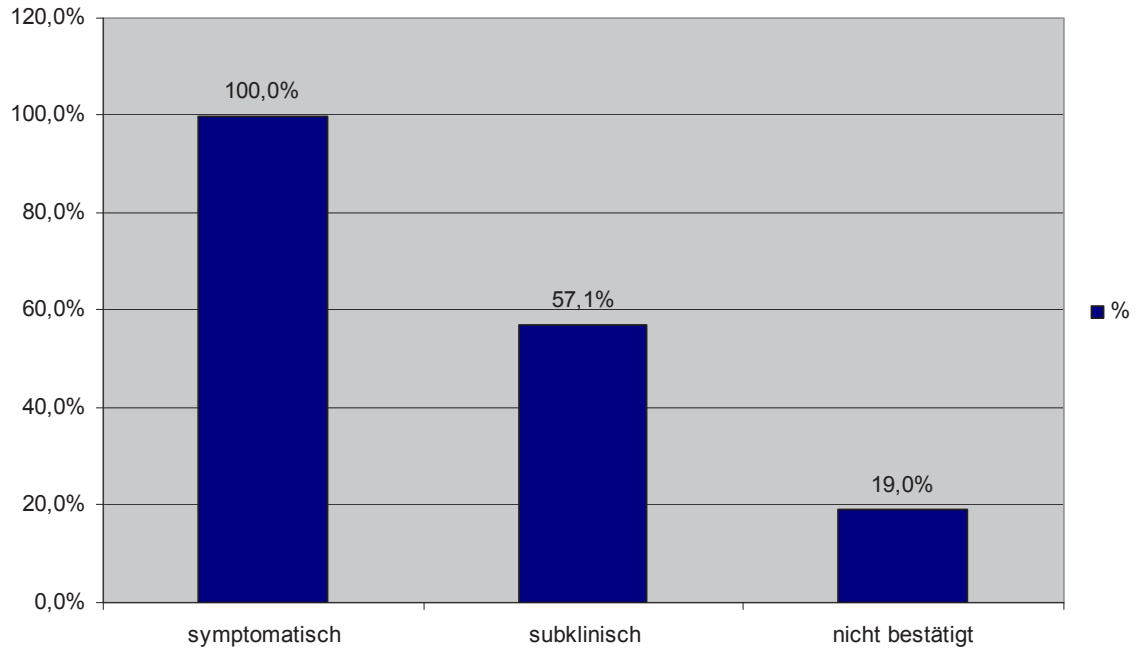


Tabelle 17-19 listen nochmals ausführlich die Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Gruppen auf.

Tabelle 17: Befunddetails in der Gruppe der symptomatisch Infizierten (n=4)

Befund	Anzahl n
Auffällige Befunde gesamt	4 (100%)
Ausweitung des supratentoriellen Ventrikelsystems	1
Subdurale Effusion mit grenzwertig vergrößerten Ventrikeln, granuläre Verschattung im Subarachnoidalraum, V.a. Verkalkung	1
Echodichte Strukturen (postmeningoenzephalitische Narben?)	1
IVH Grad I-II (in pseudozystischer Umwandlung)	1
Ohne Befund	0

IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie

Bei drei Patienten (75%) wurden spezifische Hinweise auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion gefunden.

Tabelle 18: Befunddetails in der Gruppe der subklinisch Infizierten (n=7)

Befund		Anzahl n
Auffällige Befunde gesamt		4 (57%)
	Ventrikelasymmetrie	1
	Plexuszyste	1
	(St. p.) subependymale Blutung	2
Ohne Befund		4

St. p. = Status post

Es existierten keine spezifischen Hinweise für eine konnatale Toxoplasmoseinfektion in der Gruppe der subklinisch Infizierten.

Relevante zerebrale Veränderungen wurden somit bei drei Kinder mit bestätigter Toxoplasmoseinfektion (n=11) dokumentiert, dies entspricht einem Prozentsatz von 27,3%.

Tabelle 19: Befunddetails in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (n=116)

Befund		Anzahl n
Auffällige Befunde gesamt		22 (19%)
	(St. p.) subependymale Blutung	10
	IVH Grad I-II (in pseudozystischer Umwandlung)	1
	Plexuszyste	5

Periventrikuläre Echodensitäten	7
Periventrikuläre Leukomalazie	2
Ventrikelasymmetrie	1
Erweiterung des III. Ventrikels	1
Non-calcifying Vaskulopathie	1
Schmales systolisches Flow-Profil	1
Ohne Befund	89
Nicht Dokumentiert	3

St. p. = Status post

3.6.2 Fundoskopie

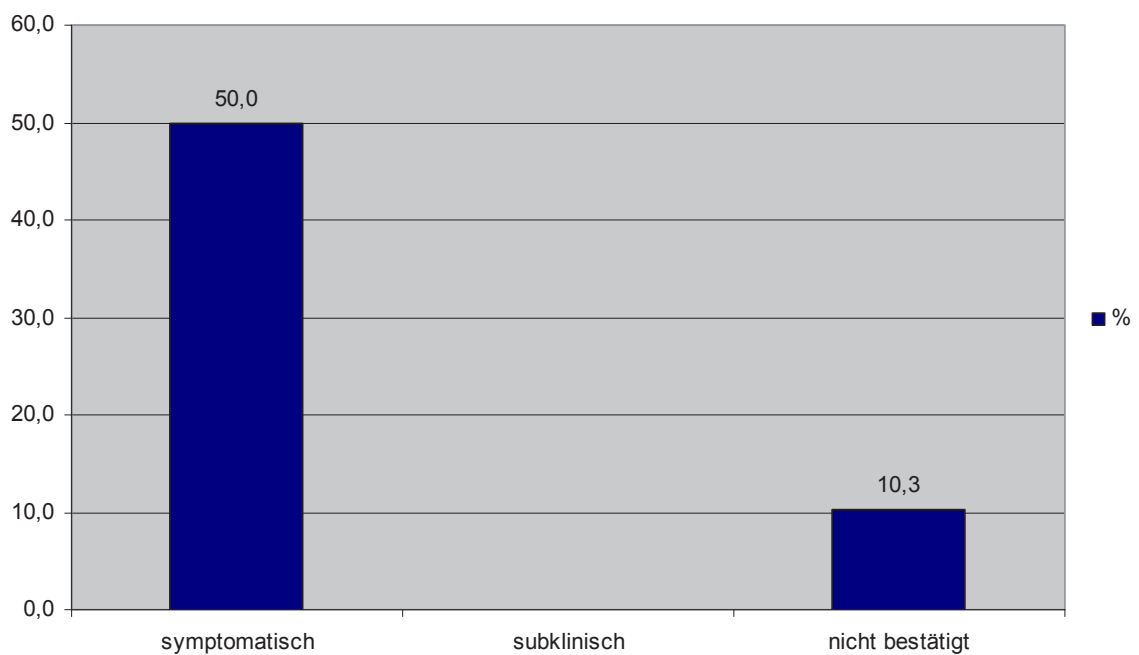
Tabelle 20 fasst die Resultate der perinatalen Fundusuntersuchung zusammen.

Tabelle 20: Bilanz der perinatalen Fundoskopie (Studienpopulation n=127)

Befund	Anzahl n (%)
Auffällig	14 (11%)
Unauffällig	108 (85%)
Nicht dokumentiert	5 (3,9%)

Abbildung 11 zeigt die prozentuelle Häufigkeit von auffälligen Befunden in den einzelnen Gruppen.

Abbildung 11: Prozentueller Anteil an auffälligen Fundoskopiebefunden in den einzelnen Gruppen



In zwei Fällen aller konnatal infizierten Kinder (18,2%) zeigten sich in der postnatalen Augenhintergrunduntersuchung typische Zeichen einer Toxoplasmoseinfektion (aktive Chorioretinitis, chorioretinitische Narben). Zwölf Kinder ohne bestätigte Infektion zeigten von der Norm abweichende unspezifische Befunde in der perinatalen Fundoskopie.

Tabelle 21 und Tabelle 22 listen die detaillierten Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Gruppen auf.

Tabelle 21: Befunddetails in der Gruppe der symptomatisch Infizierten (n=4)

Befund		Anzahl n
Auffällige Befunde gesamt		2 (50%)
	Panuveitis	1
	ovaler, scharf begrenzter, nicht frischer Herd	1
	Trübungen der Makula	1
	Glaskörperabhebung	1
Ohne Befund		2

Tabelle 22: Befunddetails in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (n=116)

Befund		Anzahl n
Auffällige Befunde gesamt		12 (10,3%)
	Sub-/supraretinale/peripapilläre Blutung	7
	Retinopathia prä maturorum	1
	Pigmentverschiebungen der Retina	1
	Pigmentarmer Fundus/Abblassung der Retina	2

Embryotoxon	1
Ohne Befund	99
Nicht dokumentiert	5

3.7 Therapie

Bei allen Patienten mit verifizierter symptomatischer oder subklinischer konnataler Toxoplasmoseinfektion wurde eine antibiotische Therapie eingeleitet.

Acht Neugeborene (72,7%) wurden ab der ersten Lebenswoche für die Dauer eines Jahres therapiert. Kinder mit symptomatischer Toxoplasmose erhielten zu Beginn eine sechsmonatige Kombinationstherapie bestehend aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Fol(in)säure. Danach wurde Spiramycin im vierwöchigen Wechsel mit der Kombinationstherapie bis zum Ende des ersten Lebensjahres verabreicht. Kinder mit der subklinischen Verlaufsform erhielten zu Beginn die Kombinationstherapie für sechs Wochen, darauf folgte ein sechswöchiger Zyklus mit Spiramycin. Der sechswöchige Therapiezyklus mit Spiramycin wurde alternierend mit einem vierwöchigen Pyrimethamin-Sulfadiazin-Fol(in)säure-Zyklus bis zum Ende des ersten Lebensjahres gegeben.

Zwei Kinder mit subklinischer Infektion (18,2%) zeigten in der serologischen Verlaufskontrolle einen IgG-Titeranstieg bzw. -persistenz. Eine Antitoxoplasmosetherapie erfolgte danach in einem Fall ab dem dritten Lebensmonat für die Dauer eines Jahres, im anderen Fall vom achten bis 15. Lebensmonat.

Bei einem weiteren Patienten (9,1%) wurde der Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion erstmals postnatal gestellt. In diesem Fall bemerkte die Mutter bereits im Alter von sechs Wochen, dass ihr Kind nicht fixierte. Eine Untersuchung der hinteren Augenabschnitte zeigte beidseits eine Panuveitis und Glaskörperabhebungen. Die konnatale Infektion galt trotz Seronegativität ophthalmologisch gesichert und eine antitoxoplasmotische Therapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure wurde im Alter von dreieinhalb Monaten begonnen. Zusätzlich wurde Aprednisolon 1,5 mg/kg/Tag per os in zwei Dosen bis zum Abklingen der akuten entzündlichen Erscheinungen (Retinochoroiditis) eingeleitet. Im fünften Lebensmonat wurde aufgrund von Zeichen eines iatrogenen Cushing-Syndroms die Aprednisolon-Therapie vorzeitig wieder ausgeschlichen. Die antiparasitäre Therapie wurde bei stabilem Augenbefund und Seronegativität vorzeitig - nach sechs Monaten - beendet.

Des Weiteren wurde eine antibiotische Therapie bei zwei Kindern mit Verdacht auf eine subklinische Infektion eingeleitet. Dieser Verdacht konnte nicht bestätigt werden. Die prophylaktische Therapie wurde nach vier Wochen bzw. nach drei Monaten abgebrochen.

Die antiparasitäre Therapie wurde von den Kindern generell sehr gut vertragen. Wegen einer sehr niedrigen Neutrophilenzahl im Alter von drei Monaten musste in einem Fall (9%) Pyrimethamin für eine Woche ausgesetzt werden, danach wurde - anfangs dosisreduziert - weiterbehandelt. Eine diskrete Anämie und Hepatopathie wurde im weiteren Therapieverlauf protokolliert.

3.8 Entwicklungsnachkontrollen

Insgesamt wurden 100 Neugeborene (78,7%) den Entwicklungskontrollen auf der klinischen Abteilung für Neonatologie zugeführt, diese wurden über einen mittleren Zeitraum von 14 Monaten nachkontrolliert. Die kongenital infizierten Kinder wurden im Durchschnitt 22 Monate beobachtet. 59 Kinder (%) wurden an der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz beobachtet, 41 Kinder (%) wurden an der Nachsorgeambulanz für Frühgeborene vorstellig.

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die praktische Umsetzung des Nachsorgeprogramms innerhalb der einzelnen Gruppen.

Tabelle 23: Fazit der Entwicklungskontrollen

	Anzahl n (% innerhalb der Gruppe)	Mittlere Dauer der Nachkontrolle (in Monaten)	Min - Max
Gruppe 1	4 (100%)	23,6	4,0 – 46,2
Gruppe 2	7 (100%)	20,9	4,8 – 48,0
Gruppe 3	89 (76,7%)	13,1	1,0 – 102,5

Min = Minimalwert, Max = Maximalwert

3.8.1 Entwicklungsergebnisse bei symptomatischer Toxoplasmose

Tabelle 24 veranschaulicht die Ergebnisse der Entwicklungskontrollen in der Gruppe der beobachteten symptomatisch Infizierten.

Tabelle 24: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten symptomatisch Infizierten (n=4)

	Anzahl n
altersgemäße Entwicklung	2
Entwicklungsrückstand	1
Mentale Retardierung	1
Neurologisch unauffälliger Befund	3
Leichte Auffälligkeiten (Asymmetrie, Dystonie, minimal cerebral dysfunction)	0
Zerebralparese	1

Im Verlauf der Entwicklungskontrollen zeigten zwei Kinder (50%) eine altersgemäße Entwicklung und ein Kind (25%) einen Entwicklungsrückstand. Bei einem Kind (25%) wurde eine psychomotorische Retardierung diagnostiziert.

Die psychomotorische Entwicklung eines Kindes verlief vollkommen unauffällig. Bei einem Kind mit rechtseitigen Mikrophtalmus und kongenitalen Katarakt wurde im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen ein milder statomotorischer Entwicklungsrückstand bei muskulärer Hypotonie festgestellt. Schon im Alter von 15 Monaten bestand jedoch eine praktisch altersgemäße Entwicklung ohne Auffälligkeiten. Eine deutliche - vor allem - grobmotorische Entwicklungsverzögerung bestand bei dem Patienten mit ophtalmologisch gesicherter konnataler Toxoplasmose bei Seronegativität. Im Alter von 13 Monaten betrug das Entwicklungsalter etwa acht Monate. Durch die zusätzliche optische Beeinträchtigung (Strabismus concomitans convergens, ausgeprägte Myopie) mit der Folge der sehr schlechten Hand-Auge-Koordination vergrößerte sich der Entwicklungsrückstand auch im

Bereich der Feinmotorik und im Spielverhalten. Des Weiteren wurden beträchtliche Gleichgewichtsstörungen im Sinne einer Gangataxie beobachtet. Fördermaßnahmen wie Physiotherapie, mobile Hausfrühförderung und Sehfrühförderung wurden eingeleitet. Im Alter von fast vier Jahren bestand nur mehr ein leichter Entwicklungsrückstand. Bei einem Patienten mit ventrikuloperitoneal geshuntetem Hydrozephalus internus und ausgeprägter zerebraler Destruktion (rechtseitige Hemiparese) wurde schon im Alter von zwölf Monaten ein deutlicher globaler Entwicklungsrückstand dokumentiert. Zudem lag ein stark reduzierter Visus aufgrund einer beidseitigen Optikusatrophie vor. In nachfolgenden Untersuchungen wurde die psychomotorische Retardierung diagnostiziert. Die gesamte Betreuung und sämtliche Therapien des Kindes erfolgten auswärts, weitere Termine an der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz wurden von der Mutter daher scheinbar nicht mehr wahrgenommen.

3.8.2 Entwicklungsergebnisse bei subklinischer Toxoplasmose

Tabelle 25 stellt die Ergebnisse der Entwicklungskontrollen in der Gruppe der Patienten mit subklinischer Infektion dar.

Tabelle 25: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten subklinisch Infizierten (n=7)

	Anzahl n
altersgemäße Entwicklung	7
Entwicklungsrückstand	0
Mentale Retardierung	0
Neurologisch unauffälliger Befund	7
Leichte Auffälligkeiten (Asymmetrie, Dystonie, minimal cerebral dysfunction)	0
Zerebralparese	0

Alle Kinder mit subklinischer Infektion zeigten mit Beendigung der Nachkontrolle eine altersgemäße neuromotorische Entwicklung ohne Auffälligkeiten. Seh- oder Hörstörungen wurden nicht beobachtet.

Lediglich bei einem Kind wurde aufgrund einer deutlichen Asymmetrie im Alter von sechs Monaten eine Physiotherapie eingeleitet und erfolgreich durchgeführt.

3.8.3 Entwicklungsergebnisse bei nicht verifizierter Toxoplasmose

89 Kinder aus der Gruppe der nicht bestätigten Infektion wurden nachverfolgt, darunter elf Frühgeborene. Die Entwicklungsergebnisse dieser elf Frühgeborenen werden getrennt von denen der Reifgeborenen dargestellt und sind in Tabelle 26 abgebildet.

Tabelle 26: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten Frühgeborenen ohne bestätigte Infektion (n=11)

	Anzahl n
altersgemäße Entwicklung	6
Entwicklungsrückstand	4
Mentale Retardierung	1
Neurologisch unauffälliger Befund	8
Leichte Auffälligkeiten (Asymmetrie, Dystonie, minimal cerebral dysfunction)	1
Zerebralparese	2

Mit Beendigung der Entwicklungskontrollen wiesen 6 Frühgeborene (54,5%) eine altersgemäße Entwicklung auf. Bei vier Patienten (36,4%) war ein Entwicklungsrückstand fassbar. Ein Kind (9,1%) war geistig retardiert.

Neurologisch unauffällig präsentierten sich 8 Patienten (72,7%), leichte Auffälligkeiten zeigte ein Patient (9,1%). Eine Zerebralparese wurde bei zwei Kindern (18,2%) festgestellt, bei beiden wurde bei Geburt eine periventrikuläre Leukenzephalomalazie diagnostiziert.

Alle betroffenen Kinder waren Frühgeborene mit einer komplikationsreichen Neonatalperiode. Das mittlere Gestationsalter dieser Neugeborenen betrug 30 Wochen, das mittlere Geburtsgewicht 2475g. Aufgrund ihrer Problematik wurden sie über eine mittlere Beobachtungsdauer von 66,2 Monaten nachkontrolliert und entsprechend gefördert. Der Ausprägungsgrad der klinischen Manifestation reichte von einer harmonischen Entwicklungsverzögerung über einen deutlichen Entwicklungsrückstand mit minimalen zerebralen Dysfunktionen, unzureichender Gedächtnisleistung, Probleme im Ausdauer- und Konzentrationsbereich, interkurrierendem Stottern, Sprachentwicklungsverzögerung, Strabismus und einer milden Hemiparese bis zur infantilen Zerebralparese vom Typ einer spastischen Tetraparese mit schwerer psychomotorischer Retardierung.

In Tabelle 27 wird nun das Outcome der reifgeborenen Kinder ohne Hinweis auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten Reifgeborenen ohne bestätigte Infektion (n=78)

	Anzahl n
altersgemäße Entwicklung	78
Entwicklungsrückstand	0
Mentale Retardierung	0
Neurologisch unauffälliger Befund	77
Leichte Auffälligkeiten (Asymmetrie, Dystonie, minimal cerebral dysfunction)	1
Zerebralparese	0

Mit Beendigung der Entwicklungskontrollen wiesen alle 78 Reifgeborenen aus der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (100%) eine altersgemäße Entwicklung auf. Ein Kind (1,3%) fiel mit einer Sprachentwicklungsverzögerung unbekannter Ursache bei normaler geistiger und motorischer Entwicklung auf.

3.9 Serologische Nachkontrollen

Bei der die Serologiekontrollen betreffenden Datenaushebung wurde das Augenmerk ausschließlich auf serologische Verfahren zum quantitativen Nachweis von Toxoplasma-Gesamtantikörper und auf Testmethoden zum qualitativen Nachweis von spezifischen IgM- sowie IgG-Antikörpern gelegt. Sporadische Angaben zur Bestimmung von IgA oder IgE wurden nicht berücksichtigt. Nach der Geburt abgenommenes Nabelschnurblut wurde serologisch untersucht. Weitere Serologiekontrollen fanden in der ersten Lebenswoche, in der sechsten Lebenswoche oder alternativ im dritten Lebensmonat, im sechsten sowie im zwölften Lebensmonat statt.

Eine serologische Untersuchung aus dem Nabelschnurblut und/oder aus dem kindlichen Serum in der ersten Lebenswoche wurde bei insgesamt 93 Neugeborenen dokumentiert. Eine IgM-Bestimmung mittels Immunosorbent-Agglutinationsassay (ISAGA) erfolgte bei 88, eine IgM-Bestimmung mittels Enzym-linked-Immunosorbentassay (ELISA) bei 63 Neugeborenen. In 21 Fällen wurde der ELISA zur Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörper durchgeführt. Als Suchtest für Toxoplasma-Gesamtantikörper wurde der Sabin-Feldmann-Test bei 40 Kindern und der indirekte Immunfluoreszenztest bei 64 Kindern eingesetzt. In Ausnahmefällen wurden andere serologische Testverfahren wie beispielsweise die Komplementbindungsreaktion durchgeführt.

Eine Serologiekontrolle in der sechsten Lebenswoche und/oder im dritten Lebensmonat wurde in 76 Fällen und im sechsten Lebensmonat in 68 Fällen dokumentiert. Eine abschließende Kontrolle im ersten Lebensjahr wurde in nur 33 Krankenakten protokolliert. Insgesamt wurden 34 Kinder vorzeitig aus den serologischen Nachsorgeuntersuchungen entlassen, da der Großteil dieser Kinder einen rasch fallenden Toxoplasma-Titer bis zur Seronegativität im Alter von sechs Monaten zeigte. Weitere Kontrollen wurden daher nicht für notwendig empfunden. Dennoch würden 60 verlorene Kinder einer Ausfallrate von 47% entsprechen!

3.9.1 Gruppe der symptomatisch Infizierten

Von den vier Kindern aus dieser Gruppe wurde bei drei Kindern eine serologische Untersuchung aus dem Nabelschnurblut bzw. aus dem kindlichen Serum in der ersten Lebenswoche durchgeführt. In nur einem Fall gelang der IgM-Nachweis mittels ISAGA. Von diesem IgM-positiven Kind liegen bis zur abschließenden Kontrolle im Alter von zwölf Monaten sämtliche serologische Daten vor. Positive Toxoplasmose-Titer wurden zu jedem Zeitpunkt nachgewiesen. Im Alter von sechs Monaten waren keine IgM-Antikörper mehr nachweisbar, jedoch wurde ein Titeranstieg im IIFT dokumentiert. Im Alter von zwölf Monaten wurde nochmals ein Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern (gemessen mittels ELISA) nachgewiesen.

Das vierte Kind wurde - wie bereits weiter oben beschrieben - im Alter von sechs Wochen erstmals klinisch auffällig. Von diesem Kind liegen erst ab dem dritten Lebensmonat serologische Daten vor. Der IgM-Nachweis gelang weder per ISAGA noch ELISA zu diesem Zeitpunkt. Die Infektion konnte auch nicht im Sabin-Feldmann-Test (Titer 1:4) bzw. im indirekten Immunfluoreszenztest (Titer 1:16) weder zu diesem Zeitpunkt noch in weiteren Kontrollen serologisch bestätigt werden. Die Toxoplasmoseinfektion wurde dennoch aufgrund des eindeutigen Augenbefundes in der ophtalmologischen Untersuchung diagnostiziert.

3.9.2 Gruppe der subklinisch Infizierten

Eine serologische Untersuchung aus dem Nabelschnurblut bzw. aus dem kindlichen Serum (erste Lebenswoche) erfolgte bei allen sieben Kindern mit subklinischer Infektion. Der IgM-Nachweis mittels ISAGA gelang in fünf Fällen, dazu zählten zwei bereits pränatal PCR-positiv getestete Kinder. IgM-Antikörper waren spätestens im Alter von drei Monaten an der Nachweisgrenze.

Bei allen sieben Kindern wurden positive bis hochpositive Toxoplasmose-Titer in den Globaltests (IIFT, SFT) festgestellt. Es wurden im weiteren Verlauf nicht immer beide Testmethoden zur Bestimmung der Toxoplasmose-Gesamtantikörper angewandt. Da die

Titerangaben aus den beiden Verfahren nicht miteinander vergleichbar sind, werden in den nachfolgenden Abbildungen die ermittelten Titerverläufe getrennt dargestellt.

Abbildung 12 zeigt die mittels indirekten Immunfluoreszenztest gemessenen Titerverläufe in der Gruppe der subklinisch Infizierten.

Abbildung 12: Titerverlauf in der Gruppe der subklinisch Infizierten (IIFT)

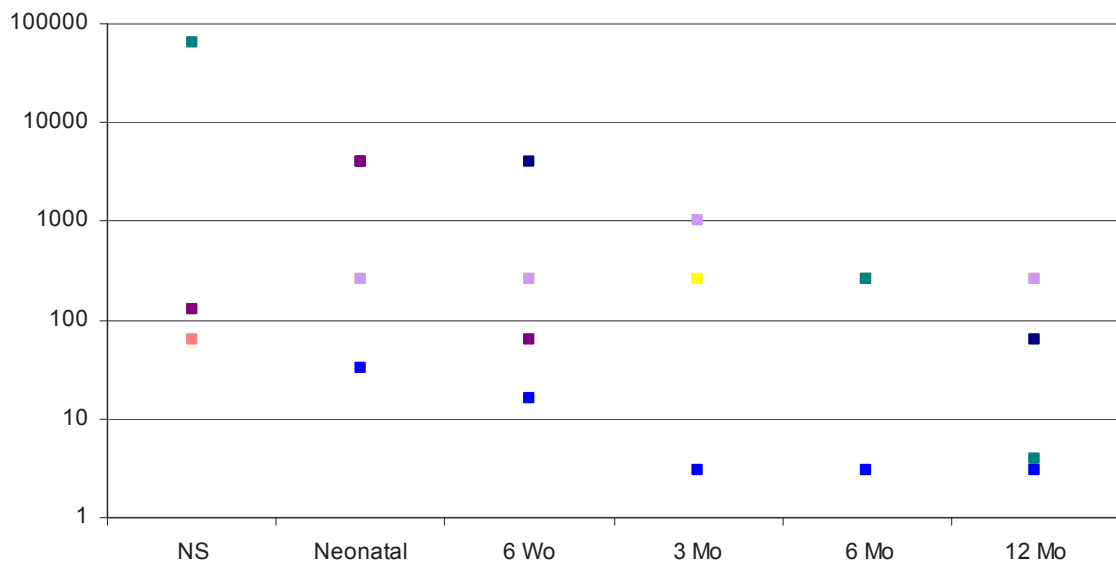
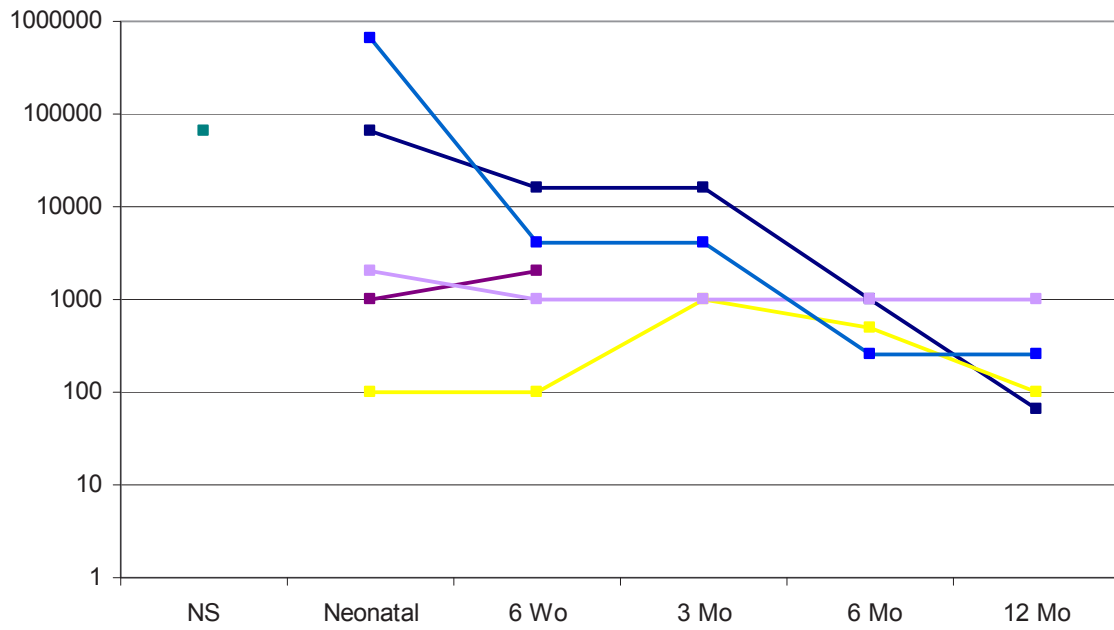


Abbildung 13 zeigt die mittels Sabin-Feldmann-Test gemessenen Titerverläufe in der Gruppe der subklinisch Infizierten.

Abbildung 13: Titerverlauf in der Gruppe der subklinisch Infizierten (SFT)



Bei zwei Kindern wurde im Verlauf eine Titerpersistenz (violette Linie bzw. Markierungspunkte) bzw. ein Titeranstieg (gelbe Linie) verzeichnet. Die Diagnose wurde dadurch im Alter von drei bzw. sechs Monaten gestellt bzw. bestätigt und die Antitoxoplasmosetherapie unverzüglich begonnen. Im Alter von sechs Monaten wurden bei dem Kind mit dem Titeranstieg positive IgM-Antikörper nachgewiesen. Diese persistierten bis zur abschließenden Kontrolle.

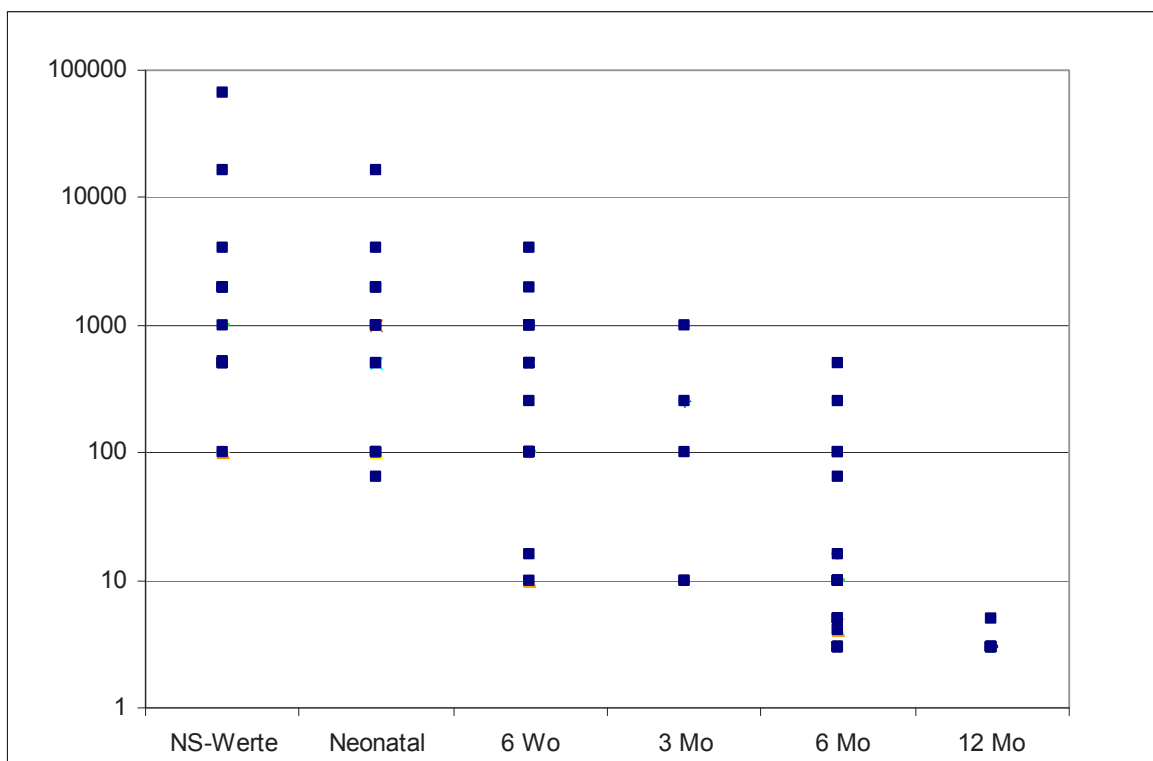
Zwei Kinder zeigten unter Therapie kontinuierlich sinkende Titer, die für eine Leihimmunität durch die Mutter sprechen würden. Die Diagnose wurde jedoch in beiden Fällen durch den mehrmaligen IgM-Nachweis bestätigt. Zusätzlich liegt von einem Kind ein positives PCR-Resultat aus dem Fruchtwasser vor.

3.9.3 Gruppe der Neugeborenen ohne bestätigtem Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion

Von den 116 Patienten ohne bestätigte Infektion wurden 34 (29%) vorzeitig - zumeist nach sechs Monaten - aus den serologischen Kontrollen entlassen. Von zusätzlich 54 Kindern (47%) wurde keine abschließende serologische Untersuchung im Alter von 12 Monaten gefunden.

Abbildung 14 zeigt die mittels Sabin-Feldmann-Test ermittelten Toxoplasmose-Titerverläufe von 55 Kindern mit partiellem oder komplettem serologischen Follow-Up.

Abbildung 14: Titerverlauf in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (SFT)

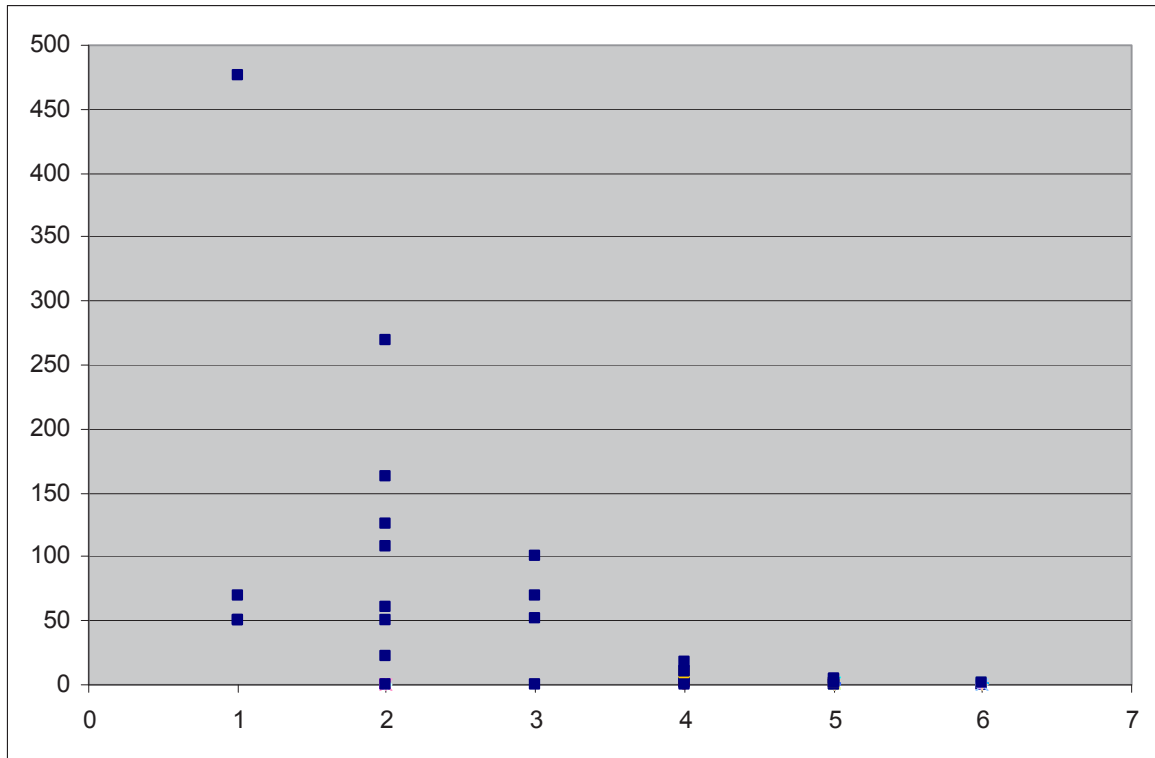


Ein Markierungspunkt kann für den Titerwert eines Kindes oder mehrerer Kinder stehen.

Ein stetes Fallen der Toxoplasmose-Titer bis zur Seronegativität konnte bis auf eine Ausnahme beobachtet werden. Bei diesem Kind wurde im Alter von sechs Wochen eine Titererhöhung im IIFT von 1:64 auf 1:256 festgestellt. Es konnte kein weiterer Titerverlauf erhoben werden.

In 27 Fällen (24%) wurden spezifische IgG-Antikörper mittels ELISA bestimmt. Abbildung 15 zeigt den IgG-Konzentrationsverlauf dieser Kinder.

Abbildung 15: IgG-Verlauf (in IE/ml) in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion (IgG-ELISA)



Ein Markierungspunkt kann für den Wert eines Kindes oder mehrerer Kinder stehen.

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit dem neonatologischen Outcome nach mütterlicher Toxoplasmosefrischinfektion in der Schwangerschaft. Das ist die erste Studie dieser Art, die sich mit der Analyse der gesammelten kindlichen Daten im Einzugsgebiet Graz beschäftigt.

Die erzielten Resultate aus der Datenerhebung sollen nun im Vergleich mit internationalen Studien des gleichen Themas diskutiert werden.

4.1 Inzidenz

Unsere Analysen beziehen sich auf 127 Kindern von 125 Müttern im Zeitraum von 1990 bis 2007. Pro Jahr werden somit durchschnittlich nur sieben Kinder mit Verdacht auf eine mögliche intrauterine Toxoplasmoseinfektion beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden in einem zentralen Krankenhaus in Porto Alegre (Brasilien) mit einem etwas kleineren Einzugsgebiet als Graz pro Jahr 25 Kinder, deren Mütter eine akute Toxoplasmoseinfektion in der Schwangerschaft durchgemacht haben, überwacht [27]. In unserer Studienpopulation wurde bei vier Kindern (3,2%) eine symptomatische und bei sieben Kindern (5,5%) eine subklinische Toxoplasmoseinfektion bestätigt. Somit wurde die Toxoplasmoseinfektion in 8,7% von der Mutter auf den Feten übertragen. Die vertikale Transmissionsrate in einer brasilianischen Vergleichsstudie betrug 18,5% [27], in einer norwegischen 23% [28], in einer französischen 24,5% [29] und in einer europäischen Multicenterstudie 32% [30]. In italienischen Untersuchungen wurden Transmissionsraten von nur 5,9% [31] bis 17,7% [32] ermittelt. Insgesamt elf Kinder mit einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion im Zeitraum von 18 Jahren entspricht bei einer geschätzten Anzahl von 8700 Geburten im Jahr für das Einzugsgebiet Graz [Geburtenregister Steiermark] einer jährlichen Inzidenz von 0,007% (0,7:10.000). Verglichen mit anderen Studien aus Porto Alegre (Brasilien), Brüssel (Belgien), Neapel (Italien) und aus den USA, die eine ohnehin niedrige Inzidenz pränataler Infektionen mit *T. gondii* zwischen 0,012 und 0,2% angeben [27, 31, 33, 34], ist dieser Prozentsatz nochmals deutlich geringer.

4.2 **Maternale Serokonversion und vertikale Transmission**

In der Studienpopulation erfolgte eine Serokonversion der Mutter in 1/5 der Fälle im ersten, in knapp 1/3 im zweiten und in 1/4 der Fälle im dritten Trimenon. In 1/4 der Fälle wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht dokumentiert.

Eine Schwangere hatte auch im letzten Screening im dritten Trimenon negative *T. gondii*-Titer, das Kind wurde postnatal dennoch als konnatal infiziert verifiziert. In einer französischen Follow-Up-Studie wurden Mütter mit einer negativen *T. gondii*-Serologie zum Zeitpunkt der Entbindung und deren Kinder über einen postnatalen Zeitraum von 18 Monaten serologisch nachkontrolliert. In vier Fällen wurde eine perinatale mütterliche Infektion diagnostiziert, die in zwei Fällen auch auf die Neugeborenen übertragen wurde. Um eine mütterliche Infektion gegen Schwangerschaftsende nicht zu übersehen, wurde die Empfehlung geäußert, das Schwangeren-Screening für seronegative Frauen postnatal bis zumindest 30 Tage nach der Geburt fortzuführen [35]. Auch Lago et al. entdeckten durch eine Kontrolle der mütterlichen Serologie bei Geburt bzw. durch ein neonatales Screening infizierte Kinder, bei deren Müttern in der Schwangerschaft keine Serokonversion nachgewiesen wurde [36].

Wahrscheinliche Transmissionsraten in unserer Studienpopulation wurden mit 3% fürs zweite und 28% fürs dritte Trimenon berechnet. Eine Übertragung des Parasiten von der Mutter auf das Kind im ersten Trimenon wurde nicht gefunden, dabei ist zu beachten, dass die Zahl der Schwangerschaften, die mit einer toxoplasmoseassoziierten Fehlgeburt oder einem gewollten Abbruch endeten, nicht bekannt ist. Bessières et al. ermittelten beispielsweise Transmissionsraten von 7% fürs 1., 24% fürs 2. und 59% fürs 3. Trimenon [33]. Jenum et al. gaben eine Übertragungsrate von 13% fürs 1., 29% fürs 2. und 50% fürs 3. Trimenon an [28]. Das erhöhte Risiko einer transplazentaren Transmission der Infektion mit fortschreitendem Gestationsalter wurde somit bestätigt [28, 29, 32, 33, 37].

Eine adäquate pränatale Therapie führte zu einer Senkung der trimenonabhängigen Transmissionsrate von 25% auf 8% fürs erste Trimenon, von 54% auf 19% fürs zweite und von 65% auf 44% fürs dritte Trimenon [10]. Da unsere Daten auf einer retrospektiven Datenerhebung beruhen und keine Vergleichskohorte ohne Therapie zur Verfügung steht, kann keine direkt gültige Aussage zur Effektivität der pränatalen Therapie getätigt werden.

Unsere ermittelten Transmissionsraten von 3% fürs zweite Trimenon und 28% fürs dritte Trimenon sind jedenfalls niedriger als die unter Therapie angegebenen Transmissionsraten.

4.3 Fruchtwasser-PCR

Der Nachweis spezifischer Erreger-DNA aus dem Fruchtwasser mittels Polymerase-Kettenreaktion gilt als die schnellste, zuverlässigste und zugleich kostengünstigste Methode in der pränatalen Diagnostik der konnatalen Toxoplasmoseinfektion [4]. Eine mittlere Sensitivität von 97,4% bei einer Spezifität von 100% wird in der Literatur angeführt [4, 7, 10]. Hohlfeld et al. identifizierten pränatal drei kongenital infizierte Kinder mittels PCR-Untersuchung aus dem Fruchtwasser, die mit den konventionellen pränatalen Methoden nicht erfasst werden konnten und bestätigen somit die Überlegenheit der PCR-Untersuchung [38]. Laut Gratzl et al. profitieren vor allem Kinder mit einer subklinischen Infektion von diesem diagnostischen Verfahren, da eine serologische Diagnose aus dem Nabelschnurblut dieser Kinder in nur 60% durch einen IgM- und in etwa 75% durch den IgA-Nachweis gelingt [39].

In unserer Studienpopulation wurde die PCR aus der Amnionflüssigkeit bei 30 Müttern angewandt. In 10% lieferte der Test ein positives Ergebnis, die konnatale Toxoplasmoseinfektion wurde in allen Fällen postnatal bestätigt. Keine falsch-positiven Testergebnisse entsprechen einer Spezifität von 100% und decken sich mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen [29, 38, 39]. 90% der Kinder hatten ein negatives PCR-Resultat, wobei bei einem PCR-negativ getesteten Kind aus dem Nabelschnurblut der IgM-Nachweis gelang. Wiederholungen serologischer Tests führten zu keiner Bestätigung einer konnatalen Infektion. Somit wurden keine falsch-negativen Resultate mittels pränataler PCR-Diagnostik erzielt und eine Sensitivität von 100% erreicht. In anderen Untersuchungen wurden ebenfalls hohe Trefferquoten von 76,2% [29], 91% [33], 97,4% [38] bzw. 100% [39] ermittelt. Die Gefahr falsch-negativer Resultate, die auf eine verzögerte transplazentare Transmission zurückgeführt werden, besteht dennoch und zeigt die Notwendigkeit von regelmäßigen neonatalen und postnatalen serologischen Kontrolluntersuchungen [29, 33, 38].

Ein positives PCR-Ergebnis ist eine Indikation für eine pränatale Kombinationstherapie bestehend aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure. Gratzl et al. bestärken in ihrer Untersuchung diese Aussage, wohingegen bei PCR-negativen Kindern die maternale Spiramycin-Monotherapie zu dem selben kindlichen Outcome führt wie eine Therapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure [39].

4.4 Klinische Manifestation

Zu den protokollierten typischen toxoplasmoseassoziierten Zeichen in unserer Studienpopulation gehörten der Hydrozephalus, Mikrophtalmus, Chorioretinitis, Strabismus, kongenitaler Katarakt und die Optikusatrophie. Diese Symptome wurden in Kombination mit der Vorgeschichte der Patienten (Serokonversion der Mutter) als pathognomonisch für die Diagnosestellung angesehen. Ein IgM-Nachweis gelang jedoch in nur einem Fall.

Laut einigen Quellen führt eine Erstinfektion mit dem Erreger *T. gondii*, die im zweiten oder dritten Trimenon auf das Kind übertragen wird, in nur etwa 10 bis 20% zur symptomatischen konnatalen Toxoplasmose unterschiedlichen Ausprägungsgrades und in bis zu 90% zu einer subklinischen Verlaufsform mit eventuellen Spätmanifestationen [1, 6, 9, 17, 40]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung ergaben mit 36% einen deutlich höheren Prozentsatz an bei Geburt symptomatisch infizierten Kindern. Da jedoch die Screening-Untersuchungen teilweise verspätet oder unregelmäßig durchgeführt wurden, könnte zumindest ein Studienpatient auch bereits im ersten Trimenon infiziert worden sein, was den Prozentsatz an symptomatischer Toxoplasmose bei Erstinfektion im zweiten und dritten Trimenon auf 30% senkt. Das italienische „Perinatal Infection Register“, eine lang angelegte Beobachtungsstudie mit deutlich größeren Fallzahlen als in unserer Untersuchung, zeigte ohnehin einen ähnlich hohen Prozentsatz an symptomatischen Toxoplasmoseinfektionen von 43% [31]. 17% waren zum Zeitpunkt der Geburt schwer beeinträchtigt (zentrale Chorioretinitis, Hydrozephalus), 26% waren mild betroffen (periphere Augenbeteiligung, zerebrale Mikroverkalkungen/Veränderungen ohne Hydrozephalus) und 57% hatten keine Symptome. In unserer Studienpopulation zeigten 18% eine schwere und 18% eine milde Beeinträchtigung, 64% der Kinder waren

subklinisch infiziert. In der Studienpopulation von Mazzola et al. waren keine Kinder bei Geburt symptomatisch infiziert [32].

Eine Augenbeteiligung im Sinne einer Chorioretinitis fand sich in 18% aller Betroffenen, in Vergleichsstudien wird diese mit 12% [41], 19% [42], 20% [31] angegeben. Allerdings wurden zwei weitere Patienten (18%) mit einer Augenbeteiligung in Form eines Mikrophthalmus, eines Katarakts und einer Optikusatrophie geboren. Zerebrale Veränderungen wurden in 27% aller Fälle entdeckt, im internationalen Vergleich in 12% [41], 29% [42], 42% [31]. Mit fortschreitendem Gestationsalter sinkt die Gefahr intrakranieller Läsionen merklich wie auch das Risiko für okuläre Läsionen, letzteres war jedoch nicht signifikant [37, 41, 43].

4.5 Ergebnisse der perinatalen Schädelsonographie sowie Fundoskopie

Alle Kinder mit manifester Toxoplasmose und die Hälfte der Kinder mit subklinischer Toxoplasmose wiesen in der perinatalen Schädelsonographie von der Norm abweichende Befunde auf. Pathognomonische zerebrale Veränderungen wurden in 27% demonstriert. Eine Ausweitung des supratentoriellen Ventrikelsystems bestand in 9%, grenzwertig vergrößerte Ventrikel wurden ebenfalls in 9% bemerkt. Echodichte Strukturen wurden in 18% nachgewiesen. Unspezifische Befunde waren eine Ventrikelasymmetrie in 9%, intraventrikuläre Hämorrhagien ersten bzw. zweiten Grades (in pseudozystischer Umwandlung) in 9%, kleine subependymale Blutungen in 18% und Plexuszysten in 9%. Im Vergleich dazu diagnostizierten Guerina et al. mittels Sonographie oder Computertomographie des Schädels eine Ventrikulomegalie in nur 2% und intrakranielle Verkalkungen in 20% der Fälle [42]. Die Computertomographie (CT) erreicht in der Erkennung von toxoplasmose-assoziierten radiologischen Veränderungen eine signifikant höhere Sensitivität [37, 40]. Sáfadi et al. fanden in der konventionellen Röntgenaufnahme in nur 16% der Fälle zerebrale Verkalkungen, im Vergleich dazu deckte die Schädel-CT in 77% der Fälle eine Ventrikeldilatation mit kortikaler Atrophie sowie diffuse intraparenchymatöse Verkalkungen auf [40]. Mazzola et al. diagnostizierten ebenfalls in 9% der infizierten Kinder - jedoch erst im Alter von sechs Monaten - einen Hydrozephalus und in 18% intrakranielle Verkalkungen [32].

Auffällige Befundergebnisse in der perinatalen Fundoskopie hatten nur zwei Neugeborene mit einer symptomatischen Infektion, dies entspricht 18% aller konnatal Infizierten in unserer Studienpopulation. Bei einem Kind wurde eine aktive Panuveitis mit Trübungen der Makula und Glaskörperabhebung diagnostiziert, das andere Kind zeigte alte chorioretinitische Herde in der Peripherie. Daten über neu aufgetretene chorioretinitische Läsionen liegen uns in keinem Fall der elf nachkontrollierten Kinder mit konnataler Infektion vor. In einer italienischen Untersuchung zeigten im Alter von sechs Monaten 27,7% der Kinder mit subklinischer Toxoplasmoseinfektion chorioretinitische Läsionen in der Fundoskopie [32]. Bei Stagni et al. zeigten immerhin 15% der Patienten, die keine Chorioretinitis bei Geburt präsentierten, bereits im Alter von 24 Monaten eine Augenbeteiligung [31], bei Guerina et al. waren es 10% [42]. Einer Meta-Analyse zufolge, in die 550 infizierte Kinder eingeschlossen wurden, präsentieren nach einer Follow-Up-Periode von einem Jahr 14% der Kinder okuläre Läsionen [37]. Fraglich ist, ob eine Angabe nach nur 24 Monaten überhaupt aussagekräftig ist, da in der Literatur erst mit zunehmendem Lebensalter eine steigende Häufigkeit von okulären Spätkomplikationen beschrieben ist [31]. Von 91 Kindern mit einer kongenitalen Toxoplasmoseinfektion, die bis zum sechsten Lebensjahr im Rahmen von vier verschiedenen Kohortenstudien beobachtet wurden, entwickelten 20 eine Chorioretinitis, jedoch war davon nur ein einziges Kind vor dem zweiten Lebensjahr betroffen [2]. Sáfadi et al. beobachteten im Nachkontrollzeitraum von zumindest fünf Jahren eine Chorioretinitis in 95% aller Fälle [40]. Der Grund für diesen hohen Prozentsatz ist jedoch wahrscheinlich, dass ein adäquates prä- oder neonatales Screening fehlte und viele Kinder erst im Alter von 2 Jahren klinisch diagnostiziert wurden [40]. In einer europäischen Studie wurden 281 per pränatalem oder neonatalem Screening identifizierte Kinder mit konnataler Toxoplasmose über einen mittleren Zeitraum von 4,1 Jahren nachverfolgt. 18% wiesen in dieser Zeit chorioretinitische Läsionen auf, bei 42% wurden Rezidive festgestellt, nur 8% hatten mehr als drei chorioretinitische Rezidive. Die Wahrscheinlichkeit an einer Chorioretinitis bis zum vierten Lebensjahr zu erkranken, lag bei 16%, wobei Kinder, die bis zum vierten Lebensmonat klinisch manifest an Toxoplasmose erkrankt waren, ein höheres Risiko hatten. Das Risiko war mit 80% am höchsten für Kinder mit schweren neurologischen Schäden, aber auch Kinder mit intrakraniellen Läsionen ohne neurologische Auffälligkeiten und Kinder mit Lymphadenopathie oder Hepatomegalie als einzigem klinischen Zeichen bei Geburt hatten ein erhöhtes Risiko von 39% bzw. 44% eine Chorioretinitis bis zum vierten Lebensjahr zu entwickeln [43].

4.6 Kindliche Therapie und ihre Nebenwirkungen

Ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie bzw. eine Dosisreduktion aufgrund sinkender Neutrophilenzahlen war in einem Fall (9,1%) notwendig. Guerina et al. beobachteten bei 15 von 47 Kindern unerwünschte Nebenwirkungen, wobei bei einem Großteil der Kinder eine Knochenmarksdepression im Sinne einer Anämie und/oder Neutropenie protokolliert wurde. Ein Kind, dem versehentlich die 20fache Dosis von Pyrimethamin verabreicht wurde, wurde mit einem tonisch-klonischen Krampfanfall stationär aufgenommen [42]. Bei Stagni et al. betrug die Rate der Nebenwirkungen nur 2% [31].

Inwieweit eine antiparasitäre Therapie die Auswirkungen einer kongenitalen Toxoplasmoseinfektion begrenzen kann, lässt sich mit unserer Studie nicht abschätzen, da alle nachverfolgten konnatal infizierten Kinder eine Therapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Fol(in)säure im Wechsel mit Spiramycin erhielten. Einem Kind mit bestätigter Infektion bewusst vorhandene Therapieoptionen vorzuenthalten, erscheint uns als ethisch problematisch und daher fehlen Daten zur Effektivität der postnatalen Therapie. In der bereits im letzten Kapitel erwähnten europäischen Kohortenstudie wurden 281 infizierte Kinder durch ein pränatales bzw. neonatales Screening diagnostiziert. Die postnatale Therapie startete in Zentren mit pränatalem Screening durchschnittlich am dritten Lebenstag des Kindes, in Zentren mit neonatalem Screening am 27. Lebenstag. Das Ziel dieser Studie war es, unter anderem den negativen Effekt einer verzögerten postnatalen Therapie aufzudecken. Es konnte jedoch kein Nachteil einer verspäteten Therapie belegt werden [43]. Die Aussagekraft ist allerdings durch den geringen zeitlichen Unterschied, in der die Kinder der Therapie zugeführt wurden, limitiert. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Wirksamkeit einer postnatalen Therapie höchstwahrscheinlich geringer ist als eine pränatale Therapie, da der Nutzen einer Therapie am größten ist, wenn diese so bald wie möglich nach mütterlicher Serokonversion gestartet wird, also bevor sich der Parasit in die - für Antibiotika unzugängliche - Bradyzoitenform umgewandelt hat. Die Ergebnisse dieser Studie liefern somit die Evidenz für eine alternative Behandlungsstrategie, in welcher postnatale Therapiemöglichkeiten und Routinekontrollen abhängig von der Prognose den Patienten angeboten wird, d.h. den Kindern mit einer subklinischen Infektion könnte ein kürzerer Therapiezyklus oder keine postnatale Therapie empfohlen werden. Um den Effekt einer postnatalen Therapie und von

Nachsorgekontrollen endgültig evaluieren zu können, werden randomisierte, klinisch kontrollierte Studien benötigt [43].

4.7 Entwicklungskontrollen

Die konnatal infizierten Kinder wurden über einen mittleren Zeitraum von etwa 22 Monaten nachkontrolliert. In 18,2% waren psychomotorische Defizite zu verzeichnen, diese beziehen sich nur auf bei Geburt symptomatische Kinder. Nahezu idente Ergebnisse wurden von Stagni et al. publiziert. In seiner Untersuchung präsentierten 18,7% einen psychomotorischen Rückstand, die betroffenen Kinder waren auch alle zum Zeitpunkt der Geburt klinisch manifest an Toxoplasmose erkrankt [31]. Ein Kind unserer Studienpopulation mit konnataler Toxoplasmose entwickelte zusätzlich eine rechtsseitige Hemiparese. Schwere neurologische Auffälligkeiten im Sinne einer Zerebralparese beobachteten Guerina et al. ebenfalls in nur einem von 46 nachkontrollierten Fällen [42]. Alle Kinder mit der subklinischen Verlaufsform wiesen mit Beendigung der Nachkontrolle eine altersgemäße neuromotorische Entwicklung ohne Auffälligkeiten auf. Seh- oder Hörstörungen wurden nicht beobachtet. Jenum et al. und Galanakis et al. erzielten dieselben Ergebnisse [28, 44]. Nach einer Follow-Up-Periode von einem Jahr zeigten alle subklinisch infizierten Kinder, inklusive einem Kind, dessen Eltern die empfohlene Therapie verweigerten, eine normale Entwicklung [28]. In einer brasilianischen Untersuchung wurde das neurologische und psychomotorische Outcome von Kindern mit zerebralen Verkalkungen mit kongenital infizierten Kindern verglichen, die diese radiologischen Veränderungen in der ersten Untersuchung nicht zeigten. Es konnte nicht bewiesen werden, dass zerebrale Verkalkungen mit einer höheren Inzidenz an neurologischen Spätfolgen (54% versus 47%) assoziiert sind [40]. In einer EMSCOT (European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis)-Untersuchung wurden mithilfe eines Elternfragebogens die psychomotorische Entwicklung sowie etwaige neurologische Beeinträchtigungen, Seh- und Hördefizite von Kindern mit konnataler Toxoplasmose mit Kindern ohne Infektion nach mütterlicher Frischinfektion in der Gravidität miteinander verglichen. In Zentren mit einem obligatorischen pränatalen Screeningprogramm erhielten 91% der Schwangeren eine maternofetale Antitoxoplasmose-Therapie, in Zentren, die ein Neonatalscreening praktizieren, wurde

keine Mutter einer pränatalen Therapie zugeführt. Alle infizierten Kinder wurden - abhängig vom jeweiligen Zentrum - zwischen 12 und 24 Monate therapiert. Es konnte keine signifikante Verbindung zwischen einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion und schlechteren Entwicklungsergebnissen oder Verhaltensauffälligkeiten hergestellt werden. Hördefizite wurden in der Gruppe der Nicht-Infizierten und neurologische Auffälligkeiten in Gruppe der Infizierten öfter beobachtet, für diese Ergebnisse wurde jedoch keine Signifikanz erreicht. Das Risiko einer Sehbeeinträchtigung ist allerdings doppelt so hoch bei Kindern mit konnataler Toxoplasmose [45].

4.8 Serologisches Follow-Up

Der IgM-Nachweis mittels ISAGA aus dem Nabelschnurblut bzw. aus dem kindlichen Serum der ersten Lebenswoche gelang nur bei insgesamt sechs von elf infizierten Kindern. Des Weiteren wurde ein falsch-positives Resultat protokolliert. Die Sensitivität eines IgM-Nachweises im Nabelschnurblut betrug in anderen Untersuchungen zwischen 41% und 70% [29, 30, 33], die Spezifität zwischen 91,2% [29] und 92% [33]. Die Chance ein richtig-positives IgM- oder IgA-Resultat zu erhalten, steigt mit fortschreitendem Gestationsalter zum Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion [30]. Der Western-Blot oder Immunoblot ist eine weitere serologische Methode zur Detektion spezifischer Antikörper und Gegenstand aktueller Untersuchungen. Vorläufige Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit eines IgM- bzw. IgA-Western-Blots gegenüber konventionellen serologischen Methoden in der Diagnostik der konnatalen Toxoplasmoseinfektion, da mithilfe des Western Blots die IgM-Isotypen der Mutter mit denen des Kindes verglichen werden können. Identische IgM-Muster erhärten den Verdacht auf eine Kontamination des Nabelschnurblutes mit mütterlichen Antikörpern und reduzieren somit die falsch-positive Rate an IgM-positiven Kindern [29, 46]. Eine Sensitivität von 88,2% bei einer Spezifität von 100% wurde durch das Western Blotting erreicht [29]. Die Sensitivität einer frühen postnatalen Diagnose wurde durch eine Kombination des IgM-ISAGAs mit dem Western-Blot am meisten verbessert [46].

In unserer Studienpopulation wurde in der Gruppe der nicht bestätigten Infektion ein rasches Abfallen des IgG-Titers bis zur Seronegativität beobachtet. In der Gruppe der symptomatisch Infizierten ist nur der Titerverlauf von einem Kind vollständig

dokumentiert. Dieser zeigt die charakteristische Titerpersistenz bis zum Ende des ersten Lebensjahres, auch ein vorübergehender Titeranstieg unter Therapie wurde beobachtet. Bei einem Kind mit ophtalmologisch gesicherter Diagnose bestand interessanterweise eine Seronegativität für Toxoplasmose. Zwei Kinder mit subklinischer Toxoplasmoseinfektion zeigten unter Therapie einen steten Titerabfall bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Jenum et al. beschrieben ebenfalls kongenital infizierte Kinder mit negativen IgG-Titern im Alter von zwölf Monaten, was darauf hinweist, dass unter Toxoplasmosetherapie nicht immer nachweisbare spezifische Antikörper-Titer über das erste Lebensjahr hinaus persistieren [28]. Ein großes Problem stellt die hohe Ausfallsrate von 47% bis zur abschließenden serologischen Kontrolle im Alter von 12 Monaten dar, da frühzeitig abgebrochene Nachsorgeuntersuchungen eine subklinische Infektion des Kindes nicht mit Sicherheit ausschließen können. Andere Studien bestätigten, dass mithilfe der zur Verfügung stehenden konventionellen Methoden nicht alle infizierten Kinder bei Geburt diagnostiziert werden können [29].

4.9 Vor- und Nachteile eines Toxoplasmose-Screenings in der Schwangerschaft

Bezüglich der Effektivität einzelner Screeningstrategien und pränataler Therapie herrscht noch kein internationaler Konsensus. Unsicherheiten bestehen, was das Nutzen-Schaden-Verhältnis bzw. den Kosten-Nutzen-Benefit eines routinemäßig durchgeführten Schwangerschaftsscreenings auf Toxoplasmose - vor allem im Hinblick auf die Schwierigkeit der Interpretation der Testresultate - betrifft und führte zu verschiedensten Verfahrensweisen. Diese beinhalten die Möglichkeit keines Screenings, eines Neonatalscreenings sowie eines Pränatalscreenings mit entweder monatlichen oder dreimonatlichen Überprüfungen. Ein Neonatalscreening birgt die Möglichkeit der frühen postnatalen Diagnose sowie der frühestmöglichen Therapie einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion, um etwaige Konsequenzen und Komplikationen der Erkrankung gering zu halten. Eine Follow-Up-Studie aus Brasilien hat jedoch ergeben, dass ein bedeutender Anteil von 3 Fällen auf 10.000 Neugeborene (Inzidenz 0,03%) mit einem Neonatalscreening in der bisherigen Form nicht diagnostiziert wird [27]. Auch Stagni et al. zweifelte die damit ermittelte niedrige Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose an, da auch

in seiner Untersuchung erst nachträglich einige Kinder mit Spätkomplikationen diagnostiziert wurden [31].

In Österreich existiert seit 1975 ein obligatorisches Screening auf Toxoplasmose in der Schwangerschaft mit dem Ziel die mütterliche Frischinfektion frühzeitig zu erkennen und durch eine adäquate maternofetale Therapie die Transmission auf den Feten verhindern zu können [5, 37]. Laut Aspöck konnten durch das Schwangeren-Screening in den letzten Jahren über 5.000 Kinder vor einer kongenitalen Toxoplasmoseinfektion bewahrt werden [5]. Seronegative Schwangere werden zumindest einmal im Trimester serologisch kontrolliert. In Frankreich erfolgt eine monatliche Überprüfung dieser Frauen. Der Nachteil von monatlichen Kontrollen sind eine höhere Anzahl an falsch-positiv getesteten Frauen und die damit verbundenen höheren Kosten [2]. Bedenken betreffen auch die Frage, ob der Nutzen, eine kongenitale Infektion verhindert zu haben, in Relation zu den negativen Auswirkungen eines solchen Screenings - wie nicht indizierte Schwangerschaftsabbrüche oder das Risiko eines Aborts nach Amniozentese - steht. Laut Gilbert et al. besteht bei einer Schwangeren, bei der in der zwölften Schwangerschaftswoche eine Serokonversion nachgewiesen wurde, ein Risiko von drei Prozent oder weniger (je nach Prädiktionwert des angewandten Tests) ein symptomatisches Kind zu gebären. Die mögliche Risikoreduktion, die durch eine pränatale Therapie erreicht werden kann, steht dem 0,9%-igen Risiko einer Fehlgeburt, welches mit einer Amniozentese verbunden ist, gegenüber [2]. Laut Bader et al. kommen - unter der Annahme, dass eine eingeleitete maternofetale Therapie das Risiko eine kongenitalen Infektion um 60% senkt - auf jedes Kind, dass mithilfe von pränatalen Maßnahmen vor einer kongenitalen Infektion bewahrt wurde, 18 amniozentese-assoziierte Aborte [47]. Die serologische Diagnose einer mütterlichen Frischinfektion im ersten Trimenon führt außerdem zur Beunruhigung der Betroffenen und womöglich - in Anbetracht der sehr geringen Inzidenz der kongenitalen Toxoplasmose - zu unnötigen Schwangerschaftsabbrüchen [7]. In einer pro- sowie retrospektiven Multicenterstudie wurde das Outcome von 36 Kindern, die sich ausnahmslos im ersten Schwangerschaftsdrittel infizierten und normale Untersuchungsbefunde in den pränatalen Sonographiekontrollen aufwiesen, analysiert, um herauszufinden, ob ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch bei unauffälligem Ultraschall gerechtfertigt ist. Nach einem mittleren Nachkontrollzeitraum von 50 Monaten waren 78% der Kinder subklinisch infiziert, 19% zeigten stabile chorioretinitische Läsionen in der Fundoskopie ohne klinische Symptome und nur ein Kind (3%) war an einer schweren kongenitalen

Toxoplasmose erkrankt und zeigte einen Entwicklungsrückstand [48]. Unter diesen Umständen scheint ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch - vorausgesetzt ist eine adäquate, früh eingeleitete Therapie und regelmäßige Sonographiekontrollen - als nicht indiziert [48]. In einer Meta-Analyse, die weltweit 26 Patientenkohorten analysierte, betrug die ermittelte Rate eines toxoplasmose-assoziierten fetalen Todesfalls (Totgeburt, therapeutische Aborte) nur 2% [37].

Betreffend die Schwierigkeiten bei der Interpretation von serologischen Testresultaten ist erwähnenswert, dass ein web-basiertes Softwaresystem namens ToxoNet entwickelt wurde, um die Masse an serologischen Befunden diagnostischen Kategorien zuzuordnen. Dieses System generiert automatisch aus den eingegebenen serologischen Testresultaten eine diagnostische Hypothese und unterbreitet dementsprechend Therapieempfehlungen und Vorschläge für weitere benötigte Untersuchungen zur Diagnosesicherung wie beispielsweise weitere serologische Kontrollen oder die Durchführung einer PCR aus der Amnionflüssigkeit. Benötigte Daten sind der Zeitpunkt der Konzeption, das Gestationsalter bzw. das Datum, an dem das Screening durchgeführt wurde und IgG-Titerwerte aus dem SFT sowie IgM-Resultate aus dem ISAGA. In einer retrospektiven Untersuchung wurden die serologischen Daten von 1606 schwangeren Frauen, die in der Toxoplasmose-Datenbank der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien gespeichert waren, dem ToxoNet-Algorithmus zugeführt. ToxoNet konnte 100% der trivialen und 87,7% der komplizierten serologischen Fälle richtig klassifizieren [49].

Des Weiteren bleibt die Frage, ob die pränatale Therapie einen positiven Effekt auf die Inzidenz der kongenitalen Toxoplasmose und das Outcome der Neugeborenen hat, nach wie vor umstritten [2, 7, 10, 37, 45] Gilbert et al. verglichen das relative Risiko einer vertikalen Übertragung und klinischer Manifestationen infolge kongenitaler Toxoplasmose in einzelnen Ländern mit unterschiedlichen Screening- und Therapieleitlinien. In Ländern mit obligatorischen Screeningprogramm wie Österreich und Frankreich (Lyon) wurden 94% bzw. 92% der infizierten Frauen pränatal therapiert, in Dänemark wurden keine und in den Niederlanden nur 51% der betroffenen Schwangeren pränatal behandelt. Eine postnatale Therapie einer kongenitalen Toxoplasmose wurde in Lyon und Österreich für die Dauer eines Jahres durchgeführt, in Dänemark für die Dauer von 28 Wochen und in den Niederlanden wurde auf eine postnatale Behandlung der Kinder verzichtet [50]. Obwohl in Dänemark und in den Niederlanden keine bzw. nur die Hälfte der frischinfizierten Schwangeren therapiert wurden, war - verglichen mit Lyon (1,0) - das

adjustierte Risiko einer vertikalen Transmission auf den Feten in diesen Ländern mit 0,59 und 0,65 deutlich geringer. In Österreich betrug jedoch das korrigierte Risiko einer vertikalen Transmission 1,24. Hingegen war das geschätzte korrigierte Risiko klinischer Manifestationen bis zum Ende des dritten Lebensjahres in Österreich mit 0,19 signifikant niedriger verglichen mit Lyon (1,0), Dänemark (0,95) und den Niederlanden (1,51). Dieses Ergebnis könnte einen Benefit der Pyrimethamin-Sulfadiazintherapie, welche über 90% der Mütter erhielten, widerspiegeln [50]. Es existieren des Weiteren Hinweise, dass eine innerhalb von drei Wochen nach Serokonversion der Mutter eingeleitete Therapie - im Gegensatz zu keiner oder einer nach acht Wochen oder später begonnenen Therapie - die vertikale Übertragungsrate erheblich senkt [37]. In einer EMSCOT (European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis)-Untersuchung wurde außerdem demonstriert, dass eine innerhalb von vier Wochen nach Serokonversion eingeleitete Therapie das Risiko intrakranieller Läsionen signifikant reduzierte (um 72%), jenes einer okulären Beteiligung jedoch nicht [41]. Auch andere Studien konnten keinen signifikanten Einfluss einer pränatalen Therapie auf die Ausbildung chorioretinitischer Läsionen bestätigen. Auch die Art der Therapie und der Zeitpunkt, an dem diese gestartet wurde, zeigten keine relevanten Unterschiede [43]. Meta-Analysen zeigten bei bereits intrauterin infizierten Kindern keine Signifikanz für eine Risikoreduktion einer klinischen Manifestation jeglicher Art durch eine pränatale Therapie [37, 45]. Die weit verbreitete Annahme, dass eine Pyrimethamin-Sulfadiazin-Therapie bei bereits erfolgter fetaler Infektion effektiver als eine Spiramycin-Therapie ist, wurde nicht bestätigt [41, 43]. Andererseits konnten ungünstige Auswirkungen einer pränatalen Therapie auf nicht-infizierte Kinder ebenfalls nicht bewiesen werden [44, 45].

Laut SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis)-Studiengruppe und weiteren Untersuchenden kann die Frage zur Effektivität einer pränatalen Therapie aufgrund des Einflusses von Störfaktoren nicht durch weitere Ergebnisse aus beobachtenden Kohortenstudien beantwortet werden. Nur eine groß angelegte, randomisierte, klinisch kontrollierte Studie vermag einen möglichen Benefit einer pränatalen Therapie endgültig zu belegen [12, 37, 41, 43].

5 Literaturverzeichnis

1. Speer CP, Gahr M: **Neonatologie**. In: *Pädiatrie*. 2 edn. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2004: 537-538.
2. Gilbert R: **Toxoplasmosis**. In: *Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment*. Edited by McIntyre J, Newell ML. United Kingdom: Cambridge University Press; 2000: 305-320.
3. Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW, Roos R: **Toxoplasmose**. In: *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Edited by Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V., 6 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009: 514-520.
4. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G: **Toxoplasmosis**. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Edited by Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. 6 edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006: 947-1091.
5. Aspöck H: **Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria**. *arch pediatr* 2003, **10**(1):16-17.
6. Groß U: **Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose**. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2004, **47**:692-697.
7. Freij BJ, Sever JL: **Viral and Protozoel Infections**. In: *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. Edited by Avery BG, MacDonald GM, Seshia MMK, Mullett DM. 6 edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1324-1356.
8. Hof H, Dörries R: **Medizinisch relevante Protozoen**. In: *Medizinische Mikrobiologie*. Edited by Bob A, Bob K. 3 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005: 509-514.
9. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM: **Protozoen**. In: *Medizinische Mikrobiologie*. 10 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001: 531-538.
10. Wilson CB, Remington JS: **Toxoplasmosis**. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Edited by Feigin RD, Cherry JD. 3 edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992: 2057-2069.
11. Kaňková S, Flegr J: **Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis**. *BMC Infect Dis* 2007, **7**:114.
12. Montoya JG, Remington JS: **Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy**. *Clin Infect Dis* 2008, **47**(4):554-566.
13. Yasodhara P, Ramalakshmi BA, Lakshmi V, Krishna TP: **Socioeconomic status and prevalence of toxoplasmosis during pregnancy**. *Indian J Med Microbiol* 2004, **22**(4):241-243.

14. Roos T, Martius J, Groß U, Schrod L: **Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy.** *Obstet Gynecol* 1993, **81**:243-250.
15. Hof H: **Toxoplasmose und Schwangerschaft.** *Ernährung im Fokus* 2004, **4**:94-97.
16. Bekanntmachung des Robert-Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin: **Toxoplasmose bei Mutter und Kind - Erkennung, Behandlung und Verhütung.** *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 1999, **42**:606-609.
17. Committee on Infectious Diseases: **Toxoplasma gondii Infections.** In: *Red Book.* Edited by American Academy of Pediatrics, 25 edn; 2000: 583-586.
18. Dubey JP, Beattie CP: **Toxoplasmosis of Animals and Man**, vol. 1. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1988.
19. Groß U, Roos T, Friese K: **Toxoplasmose in der Schwangerschaft.** *Dtsch Arztebl* 2001, **98**(49):3293-3300.
20. Lopes FM, Gonçalves DD, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT: **Toxoplasma gondii infection in pregnancy.** *Braz J Infect Dis* 2007, **11**(5):496-506.
21. Suter BJ, Blatter S, Bittar M, Viollier EH: **Toxoplasmose-IgG-Avidität: Welchen Stellenwert hat sie in der Schwangerschaft?** *Schweiz Med Wochenschr* 1999, **129**:1938-1941.
22. Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, al. e: **Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature.** *Hippokratia* 2008, **12**(3):139-143.
23. Auer H, Vander-Möse A, Picher O, Aspöck H: **Toxoplasmose-Ringversuche in Österreich: Ergebnisse und Grenzen des serologischen Schwangeren-Screenings.** *Wien Klin Wochenschr* 2005, **117**(4):20-28.
24. Stahlmann R, Lode H: **Antibiotika und Chemotherapeutika.** In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Edited by Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, 8 edn. München: Urban & Fischer Verlag; 2001: 791-948.
25. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M: **Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, **136**(2):137-145.
26. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT, Holliman R: **Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis.** *BMJ* 2000, **321**(7254):142-147.

27. Varella IS, Canti ICT, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, Wagner MB: **Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009, **104**(2):383-388.
28. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, J E: **Incidence of Toxoplasma gondii Infection in 35,940 Pregnant Women in Norway and Pregnancy Outcome for Infected Women.** *J Clin Microbiol* 1998, **36**(10):2900-2906.
29. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J: **Value of Prenatal Diagnosis and Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Retrospective Study of 110 Cases.** *J Clin Microbiol* 1999, **37**(9):2893-2898.
30. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, Lebech M, Stray-Pedersen B, Hayde M, Pinon JM *et al*: **Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation.** *J Pediatr* 1999, **135**(6):714-719.
31. Stagni L, Romano MA, Romano A, Magli A, Briganti F, Del Pezzo MA, Buffolano W: **Prenatal screening for congenital toxoplasmosis in Campania: preliminary report on activities and results.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009, **104**(2):374-377.
32. Mazzola A, Casuccio A, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Di Carlo P: **Diagnostic problems and postnatal follow-up in congenital toxoplasmosis.** *Minerva Pediatr* 2007, **59**(3):207-213.
33. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, Assouline C, Ayoubi JM, Magnaval JF: **Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis.** *Mem Instit Oswaldo Cruz* 2009, **104**:389-392.
34. Foulon W, Naessens A, Volckhaert M, Lauwers S, Amy JJ: **Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in Brussels.** *Br J Obstet Gynaecol* 1984, **91**(5):419-423.
35. Marx-Chemla C, Puygauthier-Toubas D, Foudrinier F, al. e: **Should immunologic monitoring of toxoplasmosis seronegative pregnant women stop at delivery?** *Presse Med* 1990, **19**:367-368.
36. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, Parise C, Vargas PR, Goldbeck AS, Fiori RM: **Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007, **21**(6):525-531.
37. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group: **Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.** *The Lancet* 2007, **369**(9556):115-122.

38. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M: **Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid.** *N Engl J Med* 1994, **331**(11):695.
39. Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser C, Hermon M, Burda G, Strobl W, Pollak A: **Follow-Up of Infants with Congenital Toxoplasmosis Detected by Polymerase Chain Reaction Analysis of Amniotic Fluid** *Eur J of Clin Microbiol Infect Dis* 1998, **17**(12):853-858.
40. Sáfadi MAP, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES: **Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil.** *Braz J Infect Dis* 2003, **7**(5):325-331.
41. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R: **Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres.** *Acta Paediatrica* 2005, **94**(12):1721-1731.
42. Guerina NG HH, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, Abroms I, Pasternack MS, Hoff R, Eaton RB, et al.: **Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group.** *N Engl J Med* 1994, **330**(26):1858-1863.
43. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, Cortina-Borja M, Gilbert R, for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis: **Predictors of Retinochoroiditis in Children With Congenital Toxoplasmosis: European, Prospective Cohort Study.** *Pediatrics* 2008, **121**(5):e1215-1222.
44. Galanakis E, Manoura A, Antoniou M, Sifakis S, Korakaki E, Hatzidaki E, Lambraki D, Tselentis Y, Giannakopoulou C: **Outcome of Toxoplasmosis Acquired during Pregnancy following Treatment in Both Pregnancy and Early Infancy.** *Fetal Diagn Ther* 2007, **22**(6):444-448.
45. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano W, Schmidt D, Kuan-Tan H, Gilbert RE, The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT): **Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children.** *BMC Pediatr* 2005, **5**:23.
46. Di Carlo P, Casuccio A, La Chiusa S, Mazzola A, Pampinella D, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Mancuso G: **Diagnosis of congenital toxoplasmosis: pre- and postnatal evaluation in Sicilian (Italy) epidemiological area. Preliminary data.** *Parassitologia* 2007, **49**(1-2):39-41.
47. Bader TJ, Macones GA, Asch DA: **Prenatal screening for toxoplasmosis.** *Obstet Gynecol* 1997, **90**(3):457-464.
48. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, Wallon M, Franck J, Bongain A, Monnier-Barbarino P *et al*: **Outcome for**

children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, **135**(1):53-57.

49. Kopecky D, Adlassnig KP, Prusa AR, Hayde M, Hayashi Y, Panzenböck B, Rappelsberger A, Pollak A: **Knowledge-based generation of diagnostic hypotheses and therapy recommendations for toxoplasma infections in pregnancy.** *Informatics for Health and Social Care* 2007, **32**(3):199 - 214.
50. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, Kortbeek T, Peyron F, Pollak A, Petersen E: **Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol.** *Epidemiol Infect* 2001, **127**(1):113-120.

Anhang - Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Margit Huber
Geboren: 08.06.1984 in Hartberg
Staatsbürgerschaft: Österreich

Bildungsweg

06/2002 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg am BG/BRG/BORG Hartberg
(Schwerpunkt Naturwissenschaften)
seit 10/2002 Diplomstudium Humanmedizin O 202
Medizinische Universität Graz

Praktika während des Studiums

Pflichtfamulaturen im Rahmen des 2. Studienabschnittes:

07/2004 Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie,
Universitätsklinik für Chirurgie, Graz
08/2005 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH Hartberg
07/2006 Abteilung für Innere Medizin, LKH Weiz
07/2007 Abteilung für Chirurgie, LKH Weiz
08/2007 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Privates Krankenhaus
der Barmherzigen Brüder Graz (Marschallgasse18)

Pflichtfamulaturen im Rahmen des praktischen Jahres (PJ):

03/2008 – 04/2008 Lehrarztpraxis für Allgemeinmedizin
Dr. med. Georg Kurtz, Gleisdorf
04/2008 – 07/2008 Universitätsklinik für Kinderchirurgie, Graz
10/2008 – 12/2008 Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz
12/2009 – 02/2009 Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz