

Diplomarbeit

„Effizienz des Toxoplasmose-Screenings in der Steiermark“

**Retrospektive Untersuchung der Effizienz des Screeningprogramms
und Erfassung der Toxoplasmoseprävalenz in den Jahren 2004 - 2012**

eingereicht von

Kristina Cernava

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. Bernhard Resch

Graz, Datum 02.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 02.März.2015

Kristina Cernava, eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Bereitstellung dieses interessanten Themas der Diplomarbeit, die freundliche Hilfsbereitschaft und Geduld, die er mir entgegenbrachte.

Ebenso danke ich Frau Oberärztin Dr. Christa Rotky Fast, die ebenfalls bei der Anfertigung der Diplomarbeit mitgeholfen hat.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Heidelinde Jakse für ihre Hilfe und Bemühungen.

Mein Dank gilt auch Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. Michael Hayde, der bereit war mir bei der Erhebung der Daten zu helfen.

Ich danke auch Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. Martin Häusler, der mir bei offenen Fragen ebenfalls weiterhalf.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich nicht nur finanziell, sondern auch moralisch unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön auch an meinen Bruder, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Schließlich danke ich den Freunden, die mich durch meine Studienzeit begleiteten und für unvergessliche Momente sorgten.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die konnatale Toxoplasmose (k.T.) ist eine schwerwiegende fetale Erkrankung, die bei erstmaliger mütterlicher Infektion in der Schwangerschaft mit dem Parasiten *T. gondii* verursacht werden kann. Eine diagnostizierte k.T. ist besonders für die Betroffenen selbst und die Angehörigen tragisch und folgenschwer. Die Toxoplasmosevorsorge wird in Österreich als Teil der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung vorgenommen, um solche fatalen Schicksalsschläge zu vermeiden. Sie ermöglicht eine frühzeitige Detektion von Serokonversionen in der Gravidität und anschließend eine adäquate Therapieeinleitung, um eine Transmission auf den Fetus zu vermeiden bzw. Schäden zu mindern.

Die Intention dieser Arbeit ist es die Effizienz dieses Screeningprogramms zu evaluieren und die Toxoplasmoseprävalenz in den Jahren 2004 – 2012 zu erfassen.

Methoden:

Es wurde eine retrospektive Auswertung der Patientendaten bezüglich subklinischer oder symptomatischer konnataler Toxoplasmoseinfektion durchgeführt.

Einschlusskriterien für die Studie waren Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft eine akute Toxoplasmoseinfektion aufwiesen, welche sich durch eine Serokonversion oder eine signifikante Titererhöhung auszeichnete.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der elektronischen Patientendatenbanken Medocs bzw. KIS.

Die Dokumente inkludierten Aufnahme- und Arztbriefe, Labordaten und weitere Aufzeichnungen.

Die Analyse der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel und wurde in diversen Tabellen, Abbildungen und Diagrammen dargestellt.

Ergebnisse:

Im Studienzeitraum 2004 bis 2012 wurden 152 Kinder von 152 Müttern für die Auswertungen eingeschlossen.

Bei 10 Kindern wurde eine konnatale Toxoplasmose bestätigt, was einer vertikalen Übertragungsrate von 6,6% entspricht.

Die Inzidenz der konnatalen Infektion mit dem Parasiten beträgt im Einzugsgebiet Steiermark somit 1,4 pro 10.000 Lebendgeborenen (0,014%).

Im 1. Trimenon wurde keine Transmission ermittelt. Für das 2. Trimenon wurde eine Transmissionsrate von 6% berechnet und für das 3. Trimenon 45%.

In 49 Fällen wurde pränatal eine PCR-Untersuchung nach Fruchtwasserentnahme durchgeführt.

Als typische Toxoplasmose-assoziierte Erscheinungen wurden der Hydrocephalus, Mikrocephalus, Strabismus, Netzhautblutung, SGA, Säuglingsmyoklonien, deutlicher Entwicklungsrückstand und Wahrnehmungsstörung ermittelt.

Sechs Kinder mit bestätigter konnataler Toxoplasmose wurden antiparasitär behandelt.

Die Toxoplasmoseprävalenz im Jahr 2012 lag in der Steiermark bei 32,4%. Bei Einführung des Screenings im Jahr 1974 war ungefähr die Hälfte der Schwangeren immun.

Da eine große Anzahl an Schwangeren mit einer aufgetretenen akuten Infektion in der Schwangerschaft nicht alle empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen einhielt, bzw. diese nicht ausführlich oder gar nicht dokumentiert wurden, besteht insgesamt eine enorme Ausfallquote an Daten.

Schlussfolgerung:

Es würde eine Transmissionsrate von 6,6% ermittelt. Die Inzidenzrate konnataler Infektionen lag in der Steiermark bei 0,014%.

Es gab kaum klinische Bilder einer schweren, manifestierten konnatalen Infektion.

Schlüsselworte:

Koninatale Toxoplasmoseinfektion, Prävalenz, Schwangeren-Screening, Toxoplasmose-serologie, antiparasitäre Behandlung, Effizienz des Screening-programms

Abstract

Background:

Congenital toxoplasmosis is a severe disease in the newborn, which can occur after an acute infection with the parasite *T.gondii* during pregnancy. For the concerned patients and their families this diagnosis might have serious consequences. In Austria routine testing for toxoplasmosis is part of the screening program during pregnancy. This provides an early detection of seroconversion during pregnancy and appropriate initiation of prenatal therapy, which may prevent mother-to-child transmission and minimize harm on the fetus.

Aim of this study was to evaluate the efficiency of the screening-program and to register/determine the prevalence of congenital toxoplasmosis over the time period from 2004 to 2012.

Methods:

Data of all children with subclinical or symptomatic congenital toxoplasmosis-infection were retrospectively collected and analysed.

Criteria for inclusion were newborns, whose mothers had a recent toxoplasmosis-infection during pregnancy diagnosed by seroconversion or significantly increased IgG titer.

Data were acquired via an electronic database system.

The documents included data of admission, medical reports, laboratory data and other notations.

The data were analyzed using Microsoft Excel and illustrated via various tables, images and figures.

Results:

Over the the study period 152 children of 152 mothers were included in our analyses.

Ten children (three symptomatic, seven asymptomatic) were diagnosed as having congenital toxoplasmosis correlating with a vertical transmissionrate of 6.6%

The incidence of congenital infection was 1.4 per 10.000 live births (0.014%).

During the first trimester no transmission was detected. The calculated transmission rate during the second and third trimester was 6% and 45%, respectively.

In 49 cases antenatal PCR-analyses were carried out.

Hydrocephalus, microcephalus, strabismus, retinal hemorrhage, SGA, myoclonus of the infant, developmental delay, and perception disorder were observed as toxoplasmosis-associated symptoms.

Six children with confirmed congenital toxoplasmosis received postpartum antiparasitic treatment for one year.

The prevalence of toxoplasmosis among pregnant women in 2012 in Styria was 32.4%. In 1974, when the screening program was introduced, nearly half of the pregnant women were immune.

Unfortunately a high number of mothers were lost to follow-up.

Conclusion:

The calculated transmission rate was 6.6%. The incidence rate of congenital toxoplasmosis was 0.014%.

There was a small number of severe, manifest congenital toxoplasmosis.

Keywords:

Congenital toxoplasmosis, prevalence, prenatal screening, *Toxoplasma gondii* serology, antiparasitic therapy, efficiency of screening program

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
DANKSAGUNG.....	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS.....	VIII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	XI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	XIV
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Historie.....	1
1.2 Systematik.....	2
1.3 Der Organismus <i>T. gondii</i>	3
1.3.1 Morphologie von <i>T.gondii</i>	3
1.3.2 Entwicklung- und Lebenszyklus von <i>T.gondii</i>	4
1.3.3 Populationsstrukturen von <i>T.gondii</i>	5
1.4 Transmissionswege.....	6
1.4.1 Horizontale Transmission.....	6
1.4.2 Vertikale Transmission.....	6
1.5 Epidemiologie.....	7
1.5.1 Risikofaktoren.....	7
1.5.2 Seroprävalenzrate.....	7
1.5.3 Serokonversionsrate in der Schwangerschaft.....	8
1.5.4 Transplazentare Übertragung.....	8
1.5.5 Fetale Schäden in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt.....	8
1.6 Klinische Manifestationen.....	10
1.6.1 Toxoplasmose bei Immunkompetenten.....	10
1.6.2 Toxoplasmose bei Immunsupprimierten.....	11

1.6.3 Klinische Manifestation einer konnatalen Toxoplasmose.....	12
1.7 Diagnostische Verfahren.....	13
1.7.1 Indirekter Erregernachweis.....	14
1.7.2 Direkter Erregernachweis.....	19
1.7.3 Apparative Verfahren.....	20
1.8 Therapie.....	21
1.8.1 medikamentöse Therapiemöglichkeiten.....	21
1.8.2 Evidenz der Wirksamkeit von Medikamenten gegen eine Infektion mit <i>T.gondii</i> und Toxoplasmose.....	27
1.9 Präventive Maßnahmen	31
1.9.1 Primäre Prävention.....	31
1.9.2 Sekundäre Prävention	31
1.9.3 Tertiäre Prävention.....	31
1.10 Toxoplasmose Screening- und Therapiestrategie.....	33
1.10.1 Diagnostik- und Behandlungsstrategien verschiedener Länder.....	31
1.10.2 Österreichisches Toxoplasmose-Screening im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung.....	35
1.11 Zukünftige Arbeitsbereiche hinsichtlich der <i>T.gondii</i> -Infektion und Toxoplasmose.....	45
1.12 Ziel der Studie.....	46
2 Material und Methoden.....	47
3 Ergebnisse.....	49
3.1 Demografische Datenanalyse.....	49
3.2 Akute Infektion in der Gravidität	50
3.2.1 Zeitpunkt der maternalen Serokonversion.....	51
3.3 Pränataldiagnostik.....	54
3.4 Therapie.....	56

3.4.1 Therapie der Mutter und des Kindes bei positivem PCR- Ergebnis.....	56
3.4.2 Behandlung der Mütter und Kinder mit subklinischer k.T.....	57
3.4.3 Behandlung der Mütter und Kinder mit symptomatischer k.T.....	58
3.4.4 Maternale Therapie, abhängig vom Infektionszeitpunkt.....	58
3.5 Klinische Präsentation der Kinder.....	58
3.5.1 Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten subklinisch- Infizierten.....	60
3.5.2 Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten symptomatisch- Infizierten.....	61
3.5.3 Ergebnisse in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus.....	61
3.5.4 Ergebnisse in der Gruppe mit ausgeschlossener Infektion.....	63
4 Diskussion.....	65
4.1 Prävalenz.....	65
4.2 Inzidenz in der Schwangerschaft.....	66
4.3 Vertikale Transmissionsrate.....	66
4.4 Assoziation zwischen dem Zeitpunkt der mütterlichen Infektion und der Transmission.....	68
4.5 Der Ablauf des Screenings auf Toxoplasomseinfektion in der Schwangerschaft.....	68
5 Limitationen.....	71
6 Schlussfolgerung.....	71
7 Literaturverzeichnis.....	72

Glossar und Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AK	Antikörper
AKH	Allgemeines Krankenhaus
ASD	Atriumseptumdefekt
AV-Klappe	Atrioventrikuläre Klappe
CI	Confidence Intervall
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
DNA /DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
i.d.R.	in der Regel
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
ISAGA	Immunsorbent Agglutination Assay
i.v.	intra venös
kb	kilobase
KBR	Komplementbindungsreaktion
KIS	Krankenhausinformationssystem
k.T.	konnatale Toxoplasmose

LGA	Large for gestational age
L-TGA	L-Transposition der großen Gefäße
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
nd	nicht durchgeführt
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
p.o.	per oral
PS	Pyrimethamin und Sulfadiazin
PSF	Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure
PV	Parasitische Vakuole
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
SGA	Small for gestational age
SFT	Sabin-Feldmann-Test
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TE	Toxoplasmose induzierte Enzephalitis
T.gondii	Toxoplasma gondii
TSL-PAMFRI	Toxoplasma Serology Laboratory at the Palo Alto Medical Foundation Research Institute
Univ. Klinik	Universitätsklinik
UK	United Kingdom
USA	United States of America
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation von <i>T. gondii</i>	2
Abbildung 2: Ultrastruktur von <i>Toxoplasma gondii</i> Tachyzoiten	3
Abbildung 3: Korrelation des Infektionszeitpunkts mit transplazentarem Übertragungsrisiko und die Häufigkeit und Art klinischer Erscheinungen beim Neugeborenen bzw. Kind	9
Abbildung 4: Verlaufsschema bei erfolgter Infektion	16
Abbildung 5: Gewebskulturen mit <i>T.gondii</i> Tachyzoiten in A ohne therapeutisches Mittel und in B mit antimikrobiellem Mittel	28
Abbildung 6: Toxoplasmose-assoziierte Erscheinungen und der Einfluss therapeutischer Maßnahmen	29
Abbildung 7: Vorgehensweise des Toxoplasmose Screenings	42
Abbildung 8: Detaillierte Vorgehensweise bei der Anfertigung der Diplomarbeit	48
Abbildung 9: Absolute Verteilung der Studienpopulation nach Infektionsstatus und Geschlecht	49
Abbildung 10: Prozentueller Anteil an akuten Infektionen abhängig von den Altersgruppen	50
Abbildung 11: Aufteilung der akuten Infektionen nach Trimenon	51
Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der diaplazentaren Transmissionsrate	53
Abbildung 13: Ergebnisse der PCR-Diagnostik	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Toxoplasmose Seroprävalenz bei schwangeren Frauen in verschiedenen Ländern	8
Tabelle 2: Differenzierung zwischen einer akuten und latenten Infektion	10
Tabelle 3: ELISA-Testergebnisse und Interpretation	14
Tabelle 4: Fakten zur Toxoplasmose Screening- und Therapiestrategie	33
Tabelle 5: Jährliche Aufteilung der Kinder von Müttern mit einer Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft	49
Tabelle 6: Sämtliche detektierten akuten Toxoplasmose-Infektionen in der SSW	51
Tabelle 7: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der symptomatisch infizierten Kinder	52
Tabelle 8: Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Gruppe der subklinisch infizierten Kinder	52
Tabelle 9: Wahrscheinliche Transmissionsraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Studienpopulation mit dokumentierter mütterlicher Serokonversion und signifikant erhöhten Titerwerten	53
Tabelle 10: Positive PCR-Untersuchung im Detail	55
Tabelle 11: Symptomatische konnatale Toxoplasmose in Abhängigkeit vom PCR-Ergebnis	55
Tabelle 12: Subklinische konnatale Toxoplasmose in Abhängigkeit vom PCR-Ergebnis	55
Tabelle 13: Anzahl an Symptomen/Diagnosen ohne Toxoplasmose-Assoziation	59
Tabelle 14: Symptome/Diagnosen in der Gruppe der symptomatisch-Infizierten mit Toxoplasmose-Assoziation	61
Tabelle 15: Symptome/Diagnosen in der Gruppe der symptomatisch-Infizierten ohne Toxoplasmose-Assoziation	61
Tabelle 16: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus aber potenzieller Toxoplasmose-Assoziation	62
Tabelle 17: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus ohne Toxoplasmose-Assoziation	62

Tabelle 18: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit ausgeschlossener Infektion.....63

Tabelle 19: Prävalenzabnahme von Toxoplasmose-AK in verschiedenen geographischen
Regionen.....65

1 Einleitung

In Österreich wurde bereits 1957 von Thalhammer ein geeignetes serologisches Überwachungsprogramm von werdenden Müttern, welches der Prävention pränataler Toxoplasmose dienen soll, unterbreitet.

Diese Anregung wurde damals aufgrund des mangelnden Wissens über den Parasiten und der Toxoplasmose jedoch nicht umgesetzt.

Es herrschte zu dieser Zeit allgemeine Ratlosigkeit über den Infektionsursprung, da die Kenntnis über den Zyklus von *T. gondii* unzureichend war.

Im Verlauf der 60er und bis zum Beginn der 70er Jahre wurde die Thematik umfassend behandelt. Österreich entschloss sich im Jahre 1974 als erstes Land der Welt dazu, die obligatorische Toxoplasmose-Überwachung in der Gravidität einzuführen. [1]

Seit der Einführung des Screenings in Österreich konnte die Inzidenz der fetalen Toxoplasmose-Infektion mit Hydrozephalus, intrakraniellen Kalzifikationen und Chorioretinitis („konnatale Toxoplasmose“, k.T.) durch konstante Detektion und adäquate medikamentöse Therapie der infizierten Frauen von 1,5 - 2,5 pro 1.000 Lebendgeborene auf 1 - 2 auf 10.000 Lebendgeborene reduziert werden. [2, 3]

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

1.1 Historie

T.gondii wurde im Jahre 1908 entdeckt und 1 Jahr später benannt. Seine medizinische Relevanz war bis 1939 unbekannt, bis der Parasit im Gewebe eines konnatal infizierten Säuglings entdeckt wurde.

Die Erfindung eines *T.gondii* spezifischen Antikörper-Tests im Jahr 1948, bekannt als Sabin-Feldman Anfärbungstest, brachte die Einsicht, dass es sich um einen weltweit verbreiteten Parasiten ausscheiden. Kürzlich haben Forschungen ergeben, dass ebenso Meerestiere infiziert sind, was die Kontamination unserer Gewässer mit Oozysten deutlich macht. [4] handelt, der Warmblüter befällt. Sein Lebenszyklus

wurde erst 1970 aufgedeckt, als Katzen als Wirt identifiziert wurden, welche mit ihrem Fäzes Oozysten, die eine umweltresistente Form sind.

1.2 Systematik

Die Toxoplasma-Gattung zählt zu der Apicomplexa-Familie Eimeriidae. Folgende sieben Arten sind bekannt: *Toxoplasma gondii*, *Toxoplasma alencari*, *Toxoplasma brumpti*, *Toxoplasma colubri*, *Toxoplasma hammondi*, *Toxoplasma ranae* und *Toxoplasma serpai*.

T. gondii wurde in ungefähr 200 Arten von Säugetieren sowie Vögeln und Oozysten in Katzen isoliert. [5]

In der folgenden Tabelle wird die systematische Stellung und das systematische Umfeld von *Toxoplasma gondii* dargestellt:

Unterreich: <i>Protozoa</i>
Stamm: <i>Apicomplexa</i>
Klasse: <i>Sporozoea</i>
Unterklasse: <i>Coccidia</i>
Ordnung: <i>Eucocciciida</i>
Unterordnung: <i>Eimeriina</i>
Familie: <i>Sarcocystidae</i>
Genus: <i>Toxoplasma</i>
Spezies: <i>Toxoplasma gondii</i>

Abbildung 1 : Klassifikation von *T. gondii* [6]

1.3 Der Organismus *T.gondii*

1.3.1 Morphologie von *T.gondii*

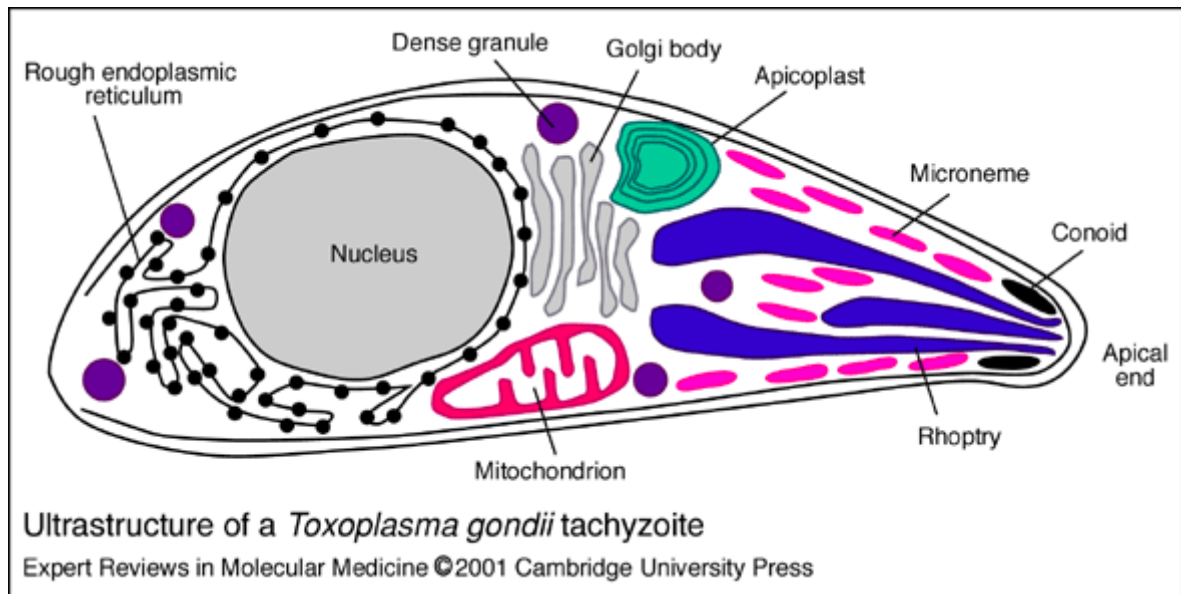


Abbildung 2: Ultrastruktur von *Toxoplasma gondii* Tachyzoiten [7]

Das Konoid stellt das apikale Ende des Parasiten dar und dient der Penetration in die Wirtszelle. Mikronemen, Rhoptrien und das kompakte Granulat sind die drei größeren sekretorischen Organellen, die sich vorwiegend am apikalen Ende des Erregers befinden. Proteine von Mikronemen werden im Frühstadium des Invasionsprozesses freigegeben, um die Bindung an die Wirtszelle und gleitende Motilität zu ermöglichen. Rhoptrien Proteine werden ebenfalls während der Eindringungsphase sezerniert und können innerhalb des Lumen und der Membran der neu erzeugten parasitischen Vakuole (PV) beobachtet werden. [8, 9]

Die Proteine des kompakten Granulats werden während und nach der Bildung der PV abgesondert und verändern das PV Milieu, um ideale Bedingungen für das intrazelluläre Überleben und die Replikation des Parasiten zu schaffen.

Der Apicoplast ist eine Plastid-ähnliche, aus vier Membranen bestehende Organelle, die eine 35 kb zirkuläre DNA beinhaltet.

Es wird angenommen, dass die Funktion des zellulären Metabolismus der Mitochondrien mit dem Stadium des Lebenszyklus von *T.gondii* korreliert. [7]

1.3.2 Entwicklungs- und Lebenszyklus von *T.gondii*

Der parasitäre Zyklus von *T. gondii* weist eine sexuelle und eine asexuelle Vermehrungsphase auf, wobei sich verschiedene Entwicklungsstadien des Parasiten unterscheiden lassen. [10]

Es sind drei infektiöse Stadien bekannt:

Unreife Oozysten, die mit dem Kot einer infizierten Katze, als Dauerform von *T. gondii* ausgeschieden werden. [11, 12]

Bei Trophozoiten bzw. Tachyzoiten spricht man von der intrazellulären und freien Form vom Parasiten, die im Gewebe akut infizierter Tiere aktiv proliferieren. [13]

Brady- oder Zystozoen werden die Erreger nach dem Eintreten einer Immunantwort genannt. Diese werden an ihrer weiteren Vermehrung gehindert, bestehen jedoch weiterhin in ihrer aktiven Form, ohne den Wirt zu schädigen. Für andere sind sie infektiös. [11, 14]

Die von Katzen ausgeschiedenen unreifen Oozysten durchlaufen einen Reifungsprozess von 2 - 3 Tagen. Die entstandene kontagiöse Form kann den Menschen auch nach Monaten oder Jahren durch fekalorale Aufnahme infizieren. Eine einzelne Oozyste sondert acht bogenförmige Sporozoen ab, welche anschließend die Darmwand penetrieren. In weiterer Folge wird das retikuloendotheliale System angegriffen und ein weiterer Teilungsprozess in 16 - 32 Tochterzellen (Endo- oder Tachyzoiten) durchlaufen. Der Befall anderer Körperzellen kann zu Läsionen an ZNS, Herz, Skelettmuskulatur, Leber, Plazenta etc. führen. [12]

Das aktivierte Immunsystem hindert ihre Vervielfältigung und transformiert diese in Bradyzoiten, welche in den befallenen Gewebszellen verbleiben und Pseudozysten bilden. [15]

Diese führen dem immunkompetenten Wirt keinen Schaden zu, sind aber für andere Wirte über Jahre oder sogar lebenslang infektiös. Bei Immunsupprimierten bzw. – geschwächten (z.B. AIDS-Kranken) besteht die Gefahr einer reaktivierten Toxoplasmose. Klinische Manifestationen können sich in multiplen Organen z.B. als Enzephalitis, Pneumonie oder Myokarditis äußern.

Während einer Schwangerschaft können die Erreger den Mutterkuchen passieren und den Fetus infizieren. [11]

1.3.3 Populationsstrukturen von *T. gondii*

Genotypen und deren geographische Verteilung

Erste Studien wurden in den frühen 1990ern durchgeführt und beruhten zuerst auf Analysen von Isoenzymen und ein paar PCR- Restriktionsfragmentlängen-polymorphismus (RFLP) Markern. Die Genotypisierung wurde später durch neue PCR-RFLP Marker und Mikrosatelliten-Analysen ergänzt.

Trotz des sexuellen Vermehrungszyklus und der weltweiten Verteilung wurde die Bevölkerungsstruktur des Parasiten anfangs als hinsichtlich der Genetik gering divers gesehen. [16, 17]

Abstammungslinien von *T. gondii*

Durch genetische Studien konnten tierische und humane Isolate von *T. gondii* in unterschiedliche Toxoplasma-Stämme eingeteilt werden, die nur geringe genetische und phänotypische Divergenzen (etwa 1 % Unterschied in der DNA) erkennen lassen. Sie werden den drei klonalen Abstammungslinien (Typ 1, 2 und 3) zugeordnet.

Die Virulenz der verschiedenen Stämme wurde ebenfalls untersucht. [18]

Typ I ist am stärksten virulent, bildet kaum Zysten und steht nicht selten im Zusammenhang mit der konnatalen Toxoplasmose des Menschen.

Die Typ II Parasiten hingegen sind wenig virulent, bilden viele Zysten und sind häufig der Grund für chronische Toxoplasmosen.

Typ III Parasiten findet man vermehrt in tierischen Isolaten und sie sind ebenfalls nur gering infektiös.

Die Mehrheit der menschlichen Infektionen, die in Nordamerika und Europa untersucht wurden, führte man auf den Typ II Stamm zurück. [19]

1.4 Transmissionswege

Die Toxoplasmose ist eine der häufigsten parasitischen Zoonosen weltweit.

Der verursachende Erreger, *Toxoplasma gondii*, ist ein fakultativ heteroxenes Protozoon, das mehrere potenzielle Wege einer Übertragung innerhalb eines und zwischen verschiedenen Wirten entwickelt hat.

Endwirt sind eigentlich Katzen. Zwischenwirte sind Nutz-, Haus- und Wildtiere sowie Vögel. Der Mensch ist jedoch ein Fehlwirt und kann sich über die orale Aufnahme von sporulierten Oozysten infizieren. [20]

1.4.1 Horizontale Transmission

Die *horizontale Übertragung* kann beispielsweise durch den Konsum von rohem Fleisch und unpasteurisierter Milch oder auf fäkaloralem Weg über den kontaminierten Lebenskreis stattfinden. Eine Infektion kann auch durch andere kontaminierte Lebensmittel und Wasser erworben werden. [21]

Neben den Hauptinfektionswegen kommen zwei weitere, relativ seltene Übertragungsmöglichkeiten vor:

- Transmission via Transplantation und Bluttransfusionen

T. gondii kann durch transplantierte Organe auf den/die Empfänger/in übertragen werden und bei dieser/diesem eine akute Toxoplasmose auslösen. [12, 22]

Blutkonserven können ebenfalls kontaminiert sein. Der Parasit ließ sich besonders in kernhaltigen Hämatozyten nachweisen. [23]

- Transmission via kontaminiertem Labor

Ein potenzielles Risiko ist natürlich auch der Kontakt mit kontaminierten Injektionsnadeln. Auch Verletzungen an Injektionskanülen können eine Infektionsgefahr darstellen. [24]

1.4.2 Vertikale Transmission

Die *vertikale Übertragung* kann von Frauen, die sich in der Schwangerschaft erstmals infizierten, auf ihr ungeborenes Kind erfolgen. Dabei durchschreiten die

Tachyzoiten die plazentare Barriere und greifen den Fetus an. Daraus können gravierende Folgen für den Embryo bis hin zum Abort resultieren. [25]

1.5 Epidemiologie

1.5.1 Risikofaktoren

Toxoplasmose ist, nach der Salmonellose und Listeriose, die dritthäufigste Todesursache, die durch den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln auftritt.

Die Seroprävalenz variiert beträchtlich. Höhere Seroprävalenzen (>50 %) treten überwiegend in Ländern auf, in welchen häufig rohes Fleisch konsumiert wird (Frankreich, 54 %), und in tropischen Regionen von Latein Amerika oder Subsahara-Afrika, wo es reichlich wilde Katzen gibt und das Klima einen begünstigenden Faktor für das Überleben der Oocysten darstellt.

Hohe Seroprävalenzen werden auch in jenen Regionen beobachtet, in welchen neben ungenügend gekochtem Fleisch kontaminiertes Wasser getrunken wird. [26]

Eine europäische multizentrische Studie ergab, dass der Konsum von kontaminierten Fleisch über 30 - 63 % der Serokonversionen während der Schwangerschaft ausmacht. [27]

Ähnliche Ergebnisse (60 %) wurden in den Vereinigten Staaten beobachtet.

Weitere mögliche Infektionsmechanismen stellen auch Transfusionen oder Organtransplantationen von infizierten Personen dar. [26]

1.5.2 Seroprävalenzrate

Die Toxoplasmose gehört global gesehen zu den häufigsten parasitären Infektionen. [28] Annähernd 30 % der Bevölkerung sind durch Kontakt mit *T. gondii* infiziert. Das Ausmaß korreliert mit vorherrschenden Klimabedingungen, dem sozioökonomischen Status, der Hygiene, den Ernährungsgewohnheiten usw.

Die Durchseuchung ist von Region zu Region unterschiedlich stark ausgeprägt und steigt kontinuierlich mit dem Alter.

Tabelle 1: Toxoplasmose Seroprävalenz bei schwangeren Frauen in verschiedenen Ländern [28]

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

1.5.3 Serokonversionsrate in der Schwangerschaft

Das Serokonversionsrisiko in der Schwangerschaft liegt im gesamteuropäischen Raum bei etwa 0,2 - 0,7 %. [29]

In der Schweiz schätzt man das Auftreten von 248 Neugeborenen mit einer konnatalen Toxoplasmose pro Jahr, was einer Serokonversionsrate von 1,21 % während der Schwangerschaft entspricht. [30]

1.5.4 Transplazentare Übertragung

Die Wahrscheinlichkeit einer Transmission hängt vom Schwangerschaftszeitpunkt und der Therapie der Mutter ab, wobei man aber sagen kann, dass annähernd 1/3 der frisch infizierten Frauen die Infektion auf den Fetus übertragen. [31]

Die Inzidenz pränataler Infektionen mit *T. gondii* liegt weltweit zwischen 0,12 und 2 Promille. [32]

In den Vereinigten Staaten wird die Häufigkeit (Inzidenz) der konnatalen Toxoplasmose zwischen 1 von 1000 und 1 von 10.000 Lebendgeburten geschätzt, was 500-5000 Fällen pro Jahr entspricht. [21]

1.5.5 Fetale Schäden in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt

Bei konnatalen Infektionen besteht laut § 7 Abs. 3 IfSG Meldepflicht. [10]

Mit dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der maternalen Infektion mit dem Parasiten nimmt auch die Schwere der Schädigung des Feten ab. [12, 33]

Im Gegensatz dazu nimmt das Risiko der materno-fetalen Transmission mit dem Gestationsalter stetig zu. [34,35]

Maternaler Infektionszeitpunkt	Diaplazentare Transmission	Klinische Manifestation beim Neugeborenen bzw. Kind (bis zum Alter von 3 Lebensjahren)	
		Häufigkeit	Art der Schädigung beim Kind
1. Trimenon	6 %	61 %	→ häufig intrauteriner Fruchttod
2. Trimenon	40 %	25 %	→ Hydrozephalus oder Mikrozephalie → Intrazerebrale Verkalkungen → Retinochorioiditis
3. Trimenon	72 %	9 %	→ Bei Geburt häufig asymptomatisch → Etwa 50% entwickeln im Kindes- oder Jugendalter eine Retinochorioiditis

Abbildung 3: Korrelation des Infektionszeitpunkts mit transplazentarem Übertragungsrisiko und die Häufigkeit und Art klinischer Erscheinungen beim Neugeborenen bzw. Kind (bis zum Alter von 3 Lebensjahren) [36]

1.6 Klinische Manifestationen

1.6.1 Toxoplasmose bei Immunkompetenten

Akute oder latente Erkrankung

Eine Infektion mit *T. gondii* läuft bei immunkompetenten Menschen in den häufigsten Fällen inapparent ab. [37, 38]

Ca. 80 - 90 % der Kinder und Erwachsenen bemerken die Infektion nicht einmal. Es können jedoch auch Symptome wie Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphadenitis (vorwiegend im Kopf- und Halsbereich) [10] und Gliederschmerzen auftreten. Diese können von kurzer, selbstlimitierender Dauer sein. Bei Herzmuskel-, Lungen-, Leber- oder Gehirnentzündung handelt es sich um ernsthafte Verläufe, die aber nur sporadisch vorkommen. [37]

Der äußerst seltene Befall der Augen kann sich in einer Chorioretinitis äußern, welche durch eine chronische aber reaktivierte oder eine akute Infektion ausgelöst werden kann.

Enzephalitisfälle werden auch sehr selten beobachtet. [10]

Folgende Tabelle lässt zwischen einer akuten und einer latenten Erkrankung differenzieren:

Tabelle 2: Differenzierung zwischen einer akuten und latenten Infektion [39]

IgG (kIU/L)	IgG-Avidität	IgM	Interpretation
<6,4	nd	neg.	Kein Hinweis auf früher durchgemachte oder kürzlich erworbene Infektion
6,4 - 9,9	nd	neg.	Grenzwertige oder schwach positive Toxoplasma-IgG zeigen keine sichere protektive Immunität an.
10 - 300	nd	neg.	Früher durchgemachte Infektion, Immunität

>300	>0,3°	neg.	Hohe IgG-Konzentrationen können auch bei negativen IgM auf eine noch aktive oder reaktivierte Toxoplasmose – insbesondere Chorioretinitis – hinweisen
>10	>0,3°	pos.*	Primoinfektion liegt ≥ 6 m zurück
>10	<0,2°	pos.*	Wahrscheinlich kürzlich erworbene Infektion
<10	nd	pos.*	Akute Infektion möglich; Kontrolle nach 2 – 3 Wochen, um eine IgG-Serokonversion bzw. einen IgG-Anstieg nachzuweisen

nd	nicht durchgeführt bzw. nicht durchführbar
o	<p>> 0.2: vor >4 Monaten erworbene Infektion</p> <p>> 0.3: vor >6 Monaten erworbene Infektion</p> <p>Die geringe IgG-Avidität kann länger persistieren, insbesondere bei schwerem Immundefekt.</p> <p>Bei akuter Toxoplasma-Infektion steigt die IgG-Avidität durchschnittlich um 0.02/Monat.</p>
*	Bei akuter Toxoplasmose sind spezifische IgM in der Regel während 2 – 6 Monaten nachweisbar. Sie können in Einzelfällen 9 – 12 Monate oder sogar länger in niedriger Konzentration persistieren.

1.6.2 Toxoplasmose bei Immunsupprimierten

Bei schwer immunsupprimierten oder chronisch infizierten Schwangeren (beispielsweise AIDS-Kranken, Organempfängern, Patienten mit Malignomen und Bindegewebskrankheiten) kommt es zur Reaktivierung einer latenten *T.gondii*-Infektion, die dann transplazentar auf das Ungeborene übertragen werden kann. [21, 40]

Die schwere Form der Toxoplasmose bei Immunschwachen äußert sich am häufigsten in einer Enzephalitis, seltener aber kommt es zu einer Augenbeteiligung. [12]

Es kann infolge einer Primärinfektion bei Immunschwäche (bei AIDS und Knochenmarktransplantations-Empfängern) zu einer interstitiellen Pneumonie kommen. [12]

Bei schwer immunkomprimierten, chronisch infizierten Schwangeren mit einem beeinträchtigten Immunsystem ist eine Infektion mit dem Parasiten unabhängig vom Stamm lebensgefährlich. Zu den Faktoren, welche die zelluläre Immunität schwächen, gehören HIV Infektionen und immunsuppressive Therapien. Bei diesen Patienten ist eine Reaktivierung der Erkrankung durch Zerreißen der Zysten wahrscheinlicher als eine gerade erst erworbene Infektion. [22]

Eine disseminierte Infektion mit generalisierter Lymphadenopathie, Pneumonie oder Meningoencephalitis kann die Folge sein. [20]

T.gondii gehört zu den häufigsten parasitären Erregern bei Patienten mit Transplantationen. [10]

1.6.3 Klinische Manifestation einer konnatalen Toxoplasmose

Die Schwere der Folgen für den Fetus korreliert mit dem Infektionszeitpunkt der Mutter [41], der Infektionsdosis, der Virulenz des Parasiten und schließlich mit dem Immunstatus. [10]

Man fürchtet vor allem organische Manifestationen, wie etwa einen Hydrocephalus durch die Verengung des Aqueduct verursacht, Mikrocephalus, intrazerebrale Verkalkungen, Chorioretinitis, Hepatosplenomegalie und Mangelgeburt. [26, 42, 43] Zu weiteren Merkmalen zählen: Makulopapulöser Ausschlag, petechiale Purpura, Liquorpleocytose, Thrombocytopenie, Eosinophilie und metaphyseale Knochenaufhellung. [34, 43]

Ungefähr die Hälfte der Toxoplasmose-Infektionsfälle in der Gravidität führt zu Fetopathien. In ca 10 % kommt es zur Fehlgeburt. [11]

Zu der klassischen Trias zählen der Hydrocephalus, intrazerebrale Verkalkungen und die Chorioretinitis. [12]

Neonatal können ersichtlich sein [12]

- Hydrocephalus
- Mikrocephalie
- intrazerebrale Verkalkungen
- Chorioretinitis
- Strabismus
- Blindheit
- Epilepsie
- psychomotorische und mentale Retardierung
- Petechien aufgrund von Thrombozytämie und Anämie

Zu den allgemeinen Infektionszeichen gehören [12]

- Fieber
- Hypothermie
- Hypertrophie des gesamten Lymphsystems
- Thrombopenie

Der Großteil der Neugeborenen mit k.T. zeigen zu Beginn keine klinischen Symptome, allerdings entwickeln 30 – 70 % dieser im weiteren Verlauf Läsionen an der Netzhaut, die mit einer Toxoplasmose-Chorioretinitis vereinbar sind. [44]

1.7 Diagnostische Verfahren

Die Diagnose einer akuten Toxoplasmose-Infektion in der Schwangerschaft kann sich als schwierig erweisen, da sie für gewöhnlich von subklinischer Erscheinung ist oder sogar keinerlei spezifischer Symptome zeigt. [45]

Es gibt diverse diagnostische Möglichkeiten für den Nachweis von *T.gondii* oder dessen DNA, ebenso serologische, um den Parasiten indirekt nachweisen zu können. Diese Methoden unterliegen der klinischen Symptomatik und der Immunkompetenz des Betroffenen.

Mittel der Wahl bei immunkompetenten Patienten ist ein serologischer Antikörpernachweis.

Bei Patienten mit Immundefiziten wiederum sollte eine direkte Nachweismethode gewählt werden, da die insuffiziente Funktion des Immunsystems falsch negative Werte liefern kann. [10]

1.7.1 Indirekter Erregernachweis

Mit den folgenden Methoden sind Toxoplasmose-Antikörper nachweisbar

Indirekte Immunfluoreszenz

Es handelt sich um eine verlässliche Methode, die dem Nachweis von Antikörpern von komplexen Erregern dient. [46]

ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Heutzutage ist die ELISA-Methode die gebräuchlichste und findet Verwendung in der Detektion von Antikörpern.

Tabelle 3: ELISA-Testergebnisse und Interpretation [47]

Test	Ergebnis	Bewertung
IgG-ELISA	<90 U/ml	negativ
	90-110 U/ml	grenzwertig, Kontrolle empfohlen
	>110 U/ml	positiv
IgM-ELISA	<15 U/ml	negativ
	15-25 U/ml	grenzwertig, Kontrolle empfohlen
	>25 U/ml	positiv
IgA-ELISA	<60 U/ml	negativ
	60-90 U/ml	grenzwertig, Kontrolle empfohlen
	>90 U/ml	positiv

ELISA für die IgG-Avidität

Die IgG-Avidität hilft den ungefähren Zeitpunkt einer Infektion zu ermitteln. [48]

-Eine niedrige Avidität der IgG Antikörper lässt auf eine frische Infektion schließen.

-Eine hohe Avidität hingegen spricht für eine länger zurückliegende Infektion. [49]

Der Gipfel der Avidität ist nach ungefähr 4 Monaten *post infectionem* ermittelbar.

Die IgG-Avidität findet als additiver Parameter zur Abklärung einer Serokonversion in der Gravidität Gebrauch bei:

-Toxoplasmose

-Röteln

-CMV

Die Ergebnisse gibt man als Verhältniszahl zwischen 0 und 1 zusammen mit einer entsprechenden Interpretation an.

Dye Test (Sabin-Feldman-Methode)

TSL-PAMFRI IgG Antikörper werden primär mittels Sabin-Feldman Dye Test bemessen.

Bei dieser Methode handelt es sich um einen sensitiven und spezifischen Neutralisationstest, bei dem lebende Organismen in Anwesenheit von Komplementen und des *T.gondii*-spezifischen Antikörpers des IgG lysiert werden. [19]

Fällt der Test positiv aus, bedeutet dies, dass der/die Patient/in mit dem Parasiten in Kontakt war. [48]

Ein negatives Ergebnis schließt eine durchgemachte *T.gondii*-Infektion aus.

Bei einer geringen Anzahl von Patienten können die IgG Antikörper nicht 2 - 3 Wochen *post infectionem* ermittelt werden.

In seltenen Fällen einer Toxoplasma-induzierten Chorioretinitis und TE (Toxoplasma-induzierten Encephalitis) bei immunkompromittierten Patienten wurden negative Resultate für spezifische *T.gondii* IgG Antikörper dokumentiert. [48]

IgM-ISAGA (Immunoglobulin M-Immunsorbent Agglutination Assay)

Es kommt das Prinzip des IgM-capture-Verfahrens in Verbindung mit der direkten Agglutination zum Nachweis von Toxoplasmose-spezifischen IgM AK zum Einsatz. [50]

Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion (KBR)

Es handelt sich um eine sekundäre Methode, mittels welcher die Antikörper indirekt nachgewiesen werden können. [51]

Dies gilt nur für Änderungen der Fc-Abschnitte von AK der Klasse IgG und IgM, nicht aber IgA.

Ein KBR-Titer von 1:10 oder höher ist i.d.R. bestätigend für eine floride Infektion. [52]

Interpretation der diagnostischen Verfahren

Normale serologische Immunantwort auf eine Erstinfektion

Die normale serologische Immunantwort auf eine Erstinfektion ist in der Grafik dargestellt:

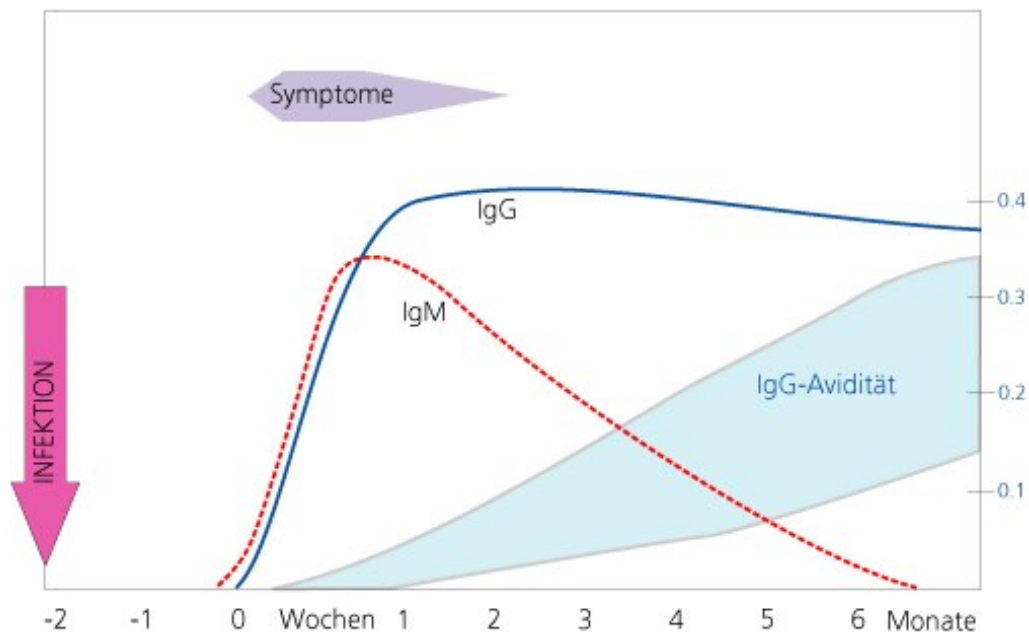


Abbildung 4: Verlaufsschema bei erfolgter Infektion [39]

Idealerweise sollte sich jede Frau möglichst zu Beginn der Schwangerschaft einer Untersuchung unterziehen. Dabei wird mittels verschiedener serologischer Tests geprüft, ob spezifische Antikörper, wie IgM, IgG, IgA oder IgE vorhanden sind. [53] Diese akute-Phase Immunglobuline erreichen ihre Höchstwerte nach ungefähr 2 Monaten. Die IgM Antikörper können, je nach Sensitivität des eingesetzten Tests, sogar jahrelang nachweisbar sein. Das IgG erscheint 1 bis 3 Wochen nach dem IgM [45] und erreicht seinen Gipfel nach ungefähr 4 Monaten, sinkt dann wieder ab, bleibt aber noch über Jahrzehnte bestehen. [54]

Werden bei der ersten serologischen Untersuchung die Antikörper IgG und IgM vorgefunden, muss dies jedoch nicht automatisch für eine rezente Infektion sprechen. Die Diagnose wird nämlich durch die Tatsache erschwert, dass diese Antikörper bereits präkonzeptionell erworben sein könnten und serologisch weiterhin nachweisbar sind, da es sich um eine chronische Infektion handelt. [55] Das Vorhandensein von IgM allein ist für eine Diagnosestellung ungeeignet, da dies die Ursache einer beginnenden Toxoplasmose Serokonversion oder einer unspezifischen IgM Reaktion sein kann. [45]

Um die Diagnose einer akuten Infektion zu sichern, muss eine Serokonversion oder eine deutliche Erhöhung der spezifischen IgG Antikörper nachgewiesen werden.

Die erste serologische Untersuchung sollte laut dem österreichischen Screeningprogramm idealerweise bis zur 16 SSW. erfolgen. [56]

Wenn die Untersuchung eine Seronegativität ergibt, liegt bei der Frau keine Immunität vor und es sollten weitere serologische Kontrollen im 2. und 3. Trimenon vorgenommen werden. Dabei ist zu beachten, dass ein Intervall von max. 8 Wochen eingehalten werden sollte. [56]

Serokonversionen, die im weiteren Verlauf der Schwangerschaft aufgedeckt werden, sprechen eindeutig für eine rezente Infektion.

Auf ein positives Basisscreening müssen weitere Untersuchungen folgen, da ein singulärer auffälliger Titer noch nicht zwischen einer akuten oder chronischen Infektion differenzieren lässt. Kommt es bei der nächsten Kontrolle, die nach 3 - 4 Wochen durchgeführt werden sollte, zu einem Titeranstieg um das Vierfache, ist dies Beweis genug für eine akute maternale Infektion.

Spezifische IgM Antikörper, die mittels Enzym-linked-Immunosorbent-Assay (IgM-ELISA) oder mittels Immunosorbent-Agglutinationsassay (IgM-ISAGA) nachgewiesen werden können, sprechen für eine rezente Infektion. [32]

Des Weiteren hat sich auch der sogenannte Aviditätstest zum Nachweis einer rezenten Toxoplasmose-Infektion als nützlich gezeigt. Hierbei lässt sich durch die Avidität (funktionelle Affinität) der Antikörper der Klasse G (IgG) aus nur einem serologischen Test zwischen einer akuten und chronischen Infektion differenzieren. [55, 57]

Man stützt sich dabei auf das Faktum, dass die Avidität der spezifischen IgG nach ungefähr einem halben Jahr *post infectionem* den Höchstwert von 100 % bzw. einen Index von 1,00 erreicht.

Interpretation der serologischen Werte bei Neugeborenen und Säuglingen

IgG können materno-fetal übertragen werden, da sie plazentagängig sind. Postnatal sinken die intrauterin übertragenen Antikörper immer weiter ab bis sie schließlich etwa ab dem 6. – 12. Lebensmonat nicht mehr nachweisbar sind.

Ist der IgG Titer persistent, so steckt vermutlich eine k.T. dahinter. [58]

Werte von *T. gondii* IgG < 50 kIU/L im Serum von Neugeborenen sprechen meistens für transplazentar von der Mutter erworbene IgG. In diesen Fällen ist eine konnatale Toxoplasmose praktisch auszuschließen, da der IgG-Titer viel höher wäre. Die Analyse anderer spezifischer Antikörper ist somit nicht erforderlich.

Werte von *T. gondii* IgG > 50 kIU/L lassen eine potenzielle konnatale Toxoplasmose vermuten. Aus diesem Grund sollten IgA und IgM bestimmt werden. Zu beachten ist, dass bei ungefähr 25 % der Neugeborenen mit konnataler Toxoplasmose keine IgM oder IgA gegen *T. gondii* produziert werden. Hierbei muss auf den IgG-Titerverlauf ein genaues Auge geworfen werden. Nehmen die IgG innerhalb der ersten 6 bis 12 Lebensmonate kontinuierlich ab oder verschwinden gar, kann die konnatale Toxoplasmose ausgeschlossen werden. [39]

IgM sind nicht plazentagängig. Findet man sie im Blut des Kindes vor, spricht das für eine Eigenproduktion und somit für eine k.T. [59]

Der Nachweis von IgM im Nabelschnurblut ist nicht ganz zuverlässig hinsichtlich einer fetalen Infektion, da es auch mütterlichen Ursprungs sein könnte. [60]

Interpretation der serologischen Werte bei Immunsupprimierten

Bei Immunkompromittierten mit symptomatischer Toxoplasmose handelt es sich in der Regel um reaktivierte Infektionen. Der Anstieg der IgG und der Nachweis von IgA/IgM können serologische Hinweise geben, jedoch ist die Sensitivität dieser Parameter beschränkt. [61]

Erst der Erregernachweis (PCR) aus Biopsiematerial, Liquor, EDTA-Blut oder respiratorischen Sekreten kann die Diagnose sichern. [39]

1.7.2 Direkter Erregernachweis

Die Diagnose einer *T. gondii* Infektion oder Toxoplasmose kann durch Amplifikation von spezifischen Nukleid-Acid-Sequenzen (mittels PCR – Polymerase chain reaction), histologischen Nachweis des Parasiten/seines Antigens (mittels immunoperoxidase stain) oder durch Isolation des Organismus gestellt werden. [62]

Amniozentese und PCR

Ob eine PCR-Diagnostik ausgeführt wird oder nicht, hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt die mütterliche Erstinfektion festgestellt wurde, ob sich eine akute Infektion nicht durch serologische Untersuchungen bestätigen oder ausschließen lässt und ob sich bei den Ultraschalluntersuchungen regelwidrige Erscheinungen zeigen, die den Eindruck einer Toxoplasmose Infektion erwecken. [26]

Bei Schwangeren, die ein positives IgM aufweisen, wird zur weiteren Abklärung, natürlich mit Einverständnis der werdenden Mutter, eine Amniozentese durchgeführt. Zu berücksichtigen ist aber, dass in der Zwischenzeit schon eine Therapie initiiert wird. Das Resultat dieser Untersuchung beeinflusst in weiterer Folge die Schwangerschaftsbetreuung. Daher ist es von großer Bedeutung, dass sich die Patientinnen und Ärzte/innen auf die Fehlerfreiheit des Ergebnisses verlassen können.

PCR-Untersuchungen korrelieren mit dem Gestationsalter [63] bei Serokonversion der Mutter und zeigen Divergenzen an verschiedenen Kliniken bzw. Laboratorien. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt zwischen 81 % bis 90 % und die Spezifität zwischen 96 % bis 100 %. [26, 63]

Für verlässliche Ergebnisse ist eine Sensitivität von praktisch 100 % notwendig. [64]
Da falsch-negative Ergebnisse möglich sind, ist es notwendig regelmäßige serologische Follow-up Untersuchungen bei allen Säuglingen durchzuführen, bei welchen es zu einer fetalen Infektion kommen könnte. [65]

Die **mangelnde Sensitivität/Spezifität der PCR-Untersuchung** lässt sich vermutlich mit folgenden 5 Punkten erklären:

- Das Intervall vom Augenblick der maternalen Serokonversion bis zur Durchführung einer Amniozentese kann zu kurz sein. Eine verzögerte transplazentare Übertragung (ungefähr 4 Wochen) bzw. Ausscheidung des Parasiten durch das infizierte Kind selbst können falsch-negative Ergebnisse liefern. [66]
- Andererseits sollte eine Amniozentese zur Identifizierung einer *T. gondii* Infektion aufgrund der erhöhten Rate an falsch-positiven Ergebnissen nicht vor der 18. Gestationswoche [21] und auch nicht 4 Wochen ab dem Verdacht einer akuten Infektion durchgeführt werden. [26, 65]
- Weiter kann die Ursache in der Therapie liegen. Studien haben ergeben, dass eine antiparasitäre Behandlung vor Durchführung der Amniozentese die Anzahl der im Fruchtwasser vorhandenen *T.gondii* so weit herabsetzen kann, dass man falsch-negative Resultate erhält. [67]
- Es wird auf das Auffinden spezifischer Gene (P30, B1 oder 18S) abgezielt. [65]
- Auch die Laborqualität spielt eine Rolle. Fehler und Nachlässigkeit (z.B. Inhibition, Kontamination) können zu unzutreffenden Ergebnissen führen.

1.7.3 Apparative Verfahren

Bei Verdacht auf k.T. sind in der apparativen Toxoplasmosediagnostik vor allem die konventionelle Röntgenuntersuchung und Computertomographie (CT) Mittel der Wahl. Auf diese Weise lassen sich pränatal typische intrazerebrale Verkalkungen, atrophische Hirnareale und auffällige Knochenmetaphysen, erfassen. [68, 69]

In sonographischen Untersuchungen können pränatal folgende Erscheinungen auftreten [12]

- dilatierte Hirnventrikel
- echodichte Hirnventrikelwände
- Hepatomegalie
- Aszites
- verdickte Plazenta

1.8 Therapie

1.8.1 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Phyrimethamine

Phyrimethamin trägt den Handelsnamen Daraprim® und ist von der chemischen Struktur her ein 2,4-Diamino-Pyrimidin.

Wirkmechanismus:

Es wirkt hemmend auf die bakterielle Folsäure-Synthese und wird schon etliche Jahre erfolgreich gegen *Toxoplasma gondii* eingesetzt. [70]

Genau genommen wirkt es inhibitorisch auf die Dihydrofolsäure-Reduktase und greift in den C1-Stoffwechsel ein. [71]

Metabolisierung:

Die Verstoffwechslung erfolgt überwiegend in der Leber.

Nebenwirkungen:

Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Unverträglichkeit, reversible Hämato-poesestörung, Exantheme, Kopfschmerzen, Schwindel und andere ZNS-Störungen.

Da es unter einer Pyrimethamintherapie zu einer Myelosuppression kommen kann, sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Zur Prophylaxe ist die Gabe von Folsäure in einer Tagesdosis von 10-20 mg ratsam.

Bei der akuten Toxoplasmose ist eine Kombinationstherapie mit Sulfadiazin indiziert. [71]

Dosierung:

Pyrimethamin (100 mg für 2 Tage, dann 50 mg täglich) + Sulfadiazin (75-100 mg/kg täglich).

Es wird empfohlen die Behandlung nach Sistieren der Beschwerden dennoch für 2 weitere Wochen fortzuführen. [71]

Pyrimethamin kann die Plazenta passieren und entfaltet aufgrund der lipophilen Eigenschaft auch im ZNS seine Wirkung. [72, 73]

Sulfadiazine

Ist ein Teil der Standardtherapie mit Pyrimethamin gegen eine akute oder rezidivierende Form der Toxoplasmose. [71]

Es handelt sich um einen Wirkstoff, der zur Gruppe der mittellang wirkenden Sulfonamide zugeordnet wird. [71]

Wirkmechanismus:

Dieser besteht in der kompetitiven Verdrängung der p-Aminobenzoesäure aus dem Syntheseweg zur Tetrahydrofolsäure. Bei der Synthese von Purinnukleotiden und Thymidin agiert die Tetrahydrofolsäure als Coenzym der Übertragung aktivierter C1-Fragmente. Somit verhindern Sulfonamide die Reproduktion der Bakterien, indem sie die Neubildung von DNA und RNA inhibieren. [71]

Metabolisierung:

Die Biotransformation (in der Leber) dockt in erster Linie an der freien p-Aminogruppe an.

Exkretion:

Sulfonamide und ihre Metaboliten werden größtenteils (>90 %) renal eliminiert. [71]

Nebenwirkungen:

Zur Hauptnebenwirkung der Sulfonamide zählen allergische Hautreaktionen, insbesondere bei HIV-Infizierten. Selten treten lebensgefährliche Erscheinungen (Lyell-Stevens-Johnson-Syndrom) auf. Kristallurie und Nierenversagen können aus mangelnder Flüssigkeitszufuhr resultieren. [74] In Einzelfällen beobachtet man Thrombopenie, Leukopenie, Petechien, Agranulocytose, Eosinophilie, aplastische Anämie und akute hämolytische Anämie.

Im Verlauf der Therapie sollten daher Harn- und Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Liegt eine Sulfonamid-Unverträglichkeit vor, wird bei der Kombinationstherapie mit Pyrimethamin anstelle von Sulfadiazin Spiramycin verabreicht. [32]

Sulfadiazin ist plazentagängig. [75]

Folinsäure

Ist auch als Leucovorin®, Calciumfolinat, Folinsäure, 5-Formyl-Tetrahydrofolsäure bekannt.

Es handelt sich hierbei um den aktiven Metaboliten der Folsäure, der die Struktur eines Calciumsalzes trägt. [71]

Anwendungsgebiet:

Es wird in Kombination mit Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat) bei Chemotherapien verwendet. Somit werden die Nebenwirkungen, v.a. Knochenmarksdepressionen, gemildert. Diese Behandlung ist auch unter Leucovorin-Rescue bekannt. Es findet auch als Antidot bei Überdosierung von Folsäureantagonisten Verwendung.

Eine gesteigerte zytotoxische Wirkung zeigt die zeitgleiche Anwendung von 5-Fluoruracil. 5-Fluoruracil inhibiert die sogenannte Thymidilat-Synthase, ein Schlüsselenzym der Pyrimidin-Biosynthese. Leucovorin intensiviert diese Hemmungsfunktion. [71]

Zu beachten:

Um einer Hämatopoese-Inhibition und eine Thrombopenie vorzubeugen, sollten 1 x wöchentlich 10 bis 15 mg Folinsäure eingenommen werden. [32]

Spiramycin

Das antibiotisch wirkendes Arzneimittel ist unter dem Handelsnamen Rovamycin® bekannt. Es zählt zu den Makrolidantibiotika. [71]

Wirkungsmechanismus:

Das Makrolidantibiotikum bindet an die Ribosomen der Prokaryonten und blockiert somit die Proteinsynthese. Der exakte Bindungsort ist die 50S-Untereinheit. Eine weitere Translation von Polypeptiden unterbleibt und das Bakterium geht zu Grunde.

Nachteil der Therapie mit Spiramycin ist die häufig ausgebildete Resistenz der Erreger gegen das Medikament. [71]

Anwendungsgebiet:

Spiramycin kann gegen eine Vielzahl von bakteriellen Erregern eingesetzt werden. Besonders gegen *T. gondii* ist es hochwirksam.

Spiramycin kann den Feten diaplazentar nicht erreichen, [21] ist aber in der Plazenta in hohen Konzentrationen auffindbar. Aufgrund dessen wird mit Spiramycin eine Erniedrigung der Häufigkeit einer vertikalen Transmission und somit eine Reduktion der congenitalen Toxoplasmose um 60 % erreicht.

Studien haben belegt, dass Spiramycin am effektivsten ist, wenn es unmittelbar nach der maternalen Serokonversion appliziert wird und es bleibt die empfohlene Behandlungsoption bei mütterlicher Infektion vor der 18 Schwangerschaftswoche. Eine Therapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure (PSF) wird für Patientinnen, bei deren Kindern eine fetale Infektion bestätigt wurde und wenn die Infektion nach der 18 SSW stattgefunden hat, aufgrund der hohen Rate vertikaler Transmissionen im 2. und 3. Trimenon empfohlen. [72]

Exkretion:

Die Ausscheidung erfolgt renal und via faeces. [71]

Nebenwirkungen:

Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Hautexanthem, intrahepatische Cholestase, Leberfunktionsstörungen, Phlebitis bei i.v. Gabe, Torsade de pointes-Arrhythmie und Ototoxizität [71]

Da es im Vergleich zu Pyrimethamin und Sulfadiazin eine geringere Toxizität aufweist, kommt es vor der 16. SSW zur Anwendung. [21, 76]

Dosierung:

Bei akuter Toxoplasmose in der Schwangerschaft : 3 g/Tag p.o.

Nach 3 bis 4-wöchiger Erstbehandlung und 2-wöchiger Pause ist eine erneute Behandlung empfehlenswert. [71]

Zu weiteren verfügbaren Antibiotika, die in der Behandlung von Toxoplasmose eingesetzt werden, gehören auch Atovaquone und Clindamycine. Sie zählen jedoch nicht zu den Standardtherapeutika.

Clindamycin

Es zählt zu den Lincosamiden.

Wirkungsmechanismus:

Clindamycin entfaltet seine Wirkung, indem sie durch die Bindung an die 50 S-Ribosomeneinheit eine Hemmung der ribosomalen bakteriellen Proteinsynthese bewirkt

Die RNA-Synthese von Tachyzoiten wird nicht beeinflusst, jedoch werden sie durch Clindamycin an der Zellinvasion gehindert.

Das Antibiotikum ist erst nach einer längeren Inkubationszeit der Toxoplasmen wirksam.

Es ist Mittel der Wahl bei der Therapie von Retinochorioiditis (okuläre Toxoplasmose), da es gut fettlöslich ist und aufgrund des Penetrationsverhaltens in das Auge gelangt. [77]

Nebenwirkungen:

Als Nebenwirkungen können Allergien, Transaminaseanstieg und sekundär induzierte pseudomembranöse Colitis ausbrechen. [77]

Atovaquone

Dieses Hydroxynaphtochinon-Derivat wirkt gegen Pneumocystitis, Plasmodien und Toxoplasmen.

Wirkungsmechanismus:

Es erzielt über den mitochondrialen bc1-Komplex der Parasiten seine Wirkung, indem Elektronen von Ubiquinon zu Cytochrom C übertragen werden.

Es tötet sowohl Tachyzoiten als auch Bradyzoiten ab, kann den Parasiten aber noch zur Gänze aus dem befallenen Individuum beseitigen.

Nebenwirkungen:

Bisher wurde es nur in Studien bei HIV-Patienten gegen Toxoplasmose und Pneumocystitis eingesetzt. Insgesamt zeigt es eine gute Verträglichkeit bei AIDS-Patienten

Möglich sind aber allergische Reaktion, Transaminaseanstieg und Thrombozytopenie. [78]

Therapie in der Gravidität

Im Falle einer Serokonversion der Mutter in der Schwangerschaft wird unverzüglich [79] eine antiparasitäre Therapie eingeleitet und bis zur Entbindung durchgeführt, um eine vertikale Übertragung auf das Ungeborene zu vermeiden. [3]

Die Medikamentenwahl richtet sich nach dem Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt und dem PCR-Befund. [3]

Unerwünschte Wirkungen der laut dem österreichischen Algorithmus vorgeschriebenen Medikamente sind äußerst selten.

Therapie postpartal

Eine Übertragung des Parasiten von der Mutter auf das Kind kann nur dann erfolgen, wenn die Infektion erstmals in der Schwangerschaft aufgetreten ist.

Die Transmission kann diaplazentar oder während einer vaginalen Geburt stattfinden.

Pyrimethamine und Sulfadiazine werden eingesetzt, wenn es zu einer fetalen Infektion gekommen ist, die in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. [80]

Therapie der konnatalen Toxoplasmose

Die Behandlung von Säuglingen mit einer congenitalen Toxoplasmose beinhaltet Pyrimethamine, Sulfadiazine (und Leucovorin) über das gesamte erste Lebensjahr. [80]

1.8.2 Evidenz der Wirksamkeit von Medikamenten gegen eine Infektion mit *T.gondii* und Toxoplasmose

Folgende Punkte verdeutlichen die Wirksamkeit der antiparasitären Therapeutika:

-
- In Experimenten wurden mit *T.gondii* befallene Tiere erfolgreich mit antiparasitären Mittel, welche die Menge des Parasiten und somit die Krankheitslast reduzieren, behandelt.
- Antimikrobielle Behandlung Immunsupprimierter mildern die Folgen.
- Die Behandlung der okulären Toxoplasmose erzielt eine Auflösung der Läsion und damit eine Verbesserung des Sehvermögens.
- Die Folgen einer unbehandelten konnatalen Toxoplasmose wurden genau beschrieben. [81]

Allgemeine Beurteilung

Es hat sich gezeigt, dass antiparasitäre Mittel in Gewebskulturen und tierischen Modellen wirksam sind. *T. gondii* ist ein apikomplexer Parasit, der sich in Zellen,

Gewebe oder Organen ansiedelt, insbesondere im Gehirn und im Auge. Hier setzen auch die antiparasitären Mittel an und unterbinden das Wachstum von aktiv proliferierenden Parasiten, indem sie Zellen und Gewebe zerstören und somit Schäden am Hirn und Auge verhindern. Folgende Behandlungsmöglichkeiten wurden unter gründlicher Beobachtung entwickelt:

Es kommt zu einer Wachstumsreduktion von rasch proliferierenden Tachyzoiten und zur Zerstörung einer Vielfalt von Wirtszellen bei Säugetieren. Dies wird sowohl bei den mit Parasiten befallenen Gewebekulturen mit oder ohne antimikrobiellem Mittel, wie Pyrimethamin und Sulfadiazin, beobachtet.

Die Kombination von Pyrimethamin und Sulfadiazin zählt zum "gold standard" und ist 8 mal so wirksam wie Pyrimethamin oder Sulfadiazin allein. [81]

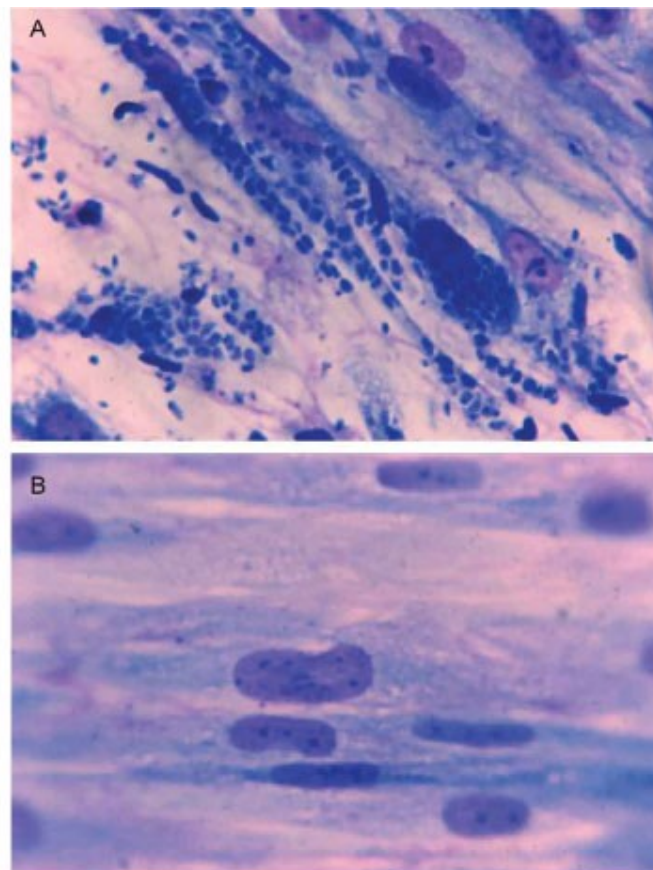


Fig. 1A: *Toxoplasma gondii* tachyzoites in tissue culture with medium alone; B: with antimicrobial agent. Note growth of parasite and destruction of host cells (adapted from Zuther et al. 1999, with permission).

Abbildung 5: Gewebekulturen mit *T.gondii* Tachyzoiten in A ohne therapeutisches Mittel und in B mit antimikrobiellem Mittel [81]

Im Zustand einer akuten Infektion und hoher Replikationsrate des Parasiten zeigten die Resultate einer Studie eine gute Wirksamkeit. Die Effektivität der Medikamente hingegen wird bei abnehmender Replikation und insbesondere im Ruhezustand (Zyste) reduziert. Für die Ausschaltung der Zysten steht derzeit kein Medikament zur Verfügung. [82]

T.gondii hat ein kurzes "therapeutisches Zeitfenster", in dem die Behandlung gegen die aktiven Tachyzoiten wirksam ist. Dieses "Fenster" ist durch die Dauer der Parasitämie der Mutter begrenzt, welches vermutlich mit der Entwicklung der mütterlichen serologischen Antwort endet. Sobald die Parasiten die fetale Zirkulation erreicht haben, hängt das therapeutische Fenster von der Geschwindigkeit ab, mit der die fetale Immunantwort die Tachyzoiten in die ruhende Bradyzoiten-Form wandelt, die für Antibiotika undurchdringbar ist. Es wird angenommen, dass sobald das fetale Immunsystem heranreift, das „Fenster“ der Tachyzoiten Replikation kürzer wird, der Zeitpunkt der Heranreifung jedoch vermutlich von Individuum zu Individuum variiert. [83]

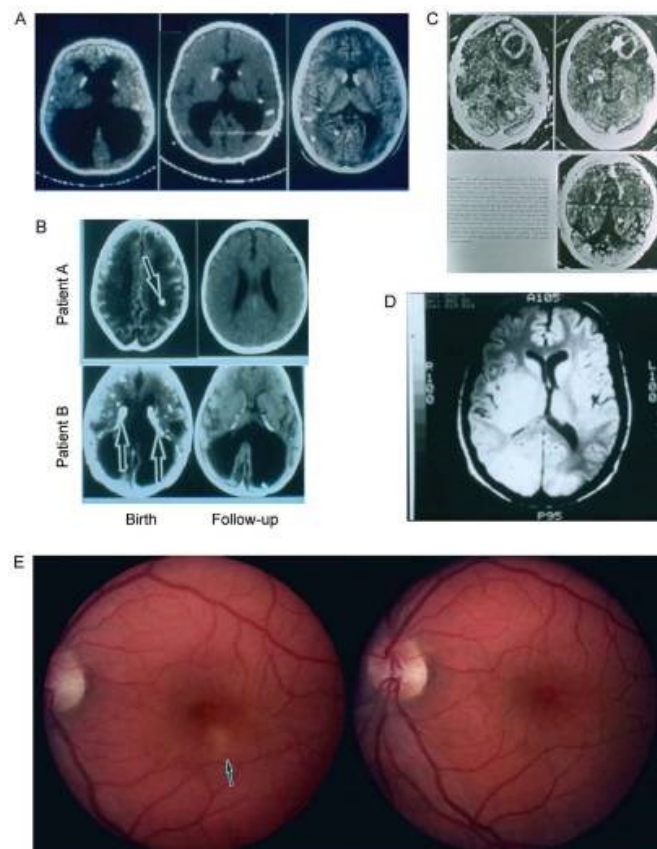


Abbildung 6: Toxoplasmose-assoziierte Erscheinungen und der Einfluss therapeutischer Maßnahmen

Bild 6A zeigt einen Hydrocephalus und Vergrößerung des Gehirns, nächstfolgend die Behandlung und den Shunt bei einem Kind mit kongenitaler Toxoplasmose. (Swisher et al.1994)

Bild 6B zeigt die Abnahme der Größe von intracerebralen Kalzifizierungen während der Behandlung einer kongenitalen Toxoplasmose im ersten Lebensjahr. Kranielle CT's wurden in der neonatalen Periode und im Alter von 1 Jahr durchgeführt. Jedes kraniale CT wurde von demselben Neuroradiologen geprüft. Die Kalzifikationsgröße und Anzahl wurde errechnet. (Patel et al.1996)

32 (82 %) von 39 Kindern wiesen Kalzifikationen auf, die sich verminderten oder gar ganz behoben wurden, bei sieben (18 %) blieb das Ausmaß der Kalzifikationen unverändert.

Bild 6C gehört zu einem Patienten mit einer Herztransplantation, bei dem Hirnabszesse erschienen. (Ryning et al.1979)

Bild 6D illustriert die toxoplasmosebedingte Enzephalitis eines AIDS-Patienten in der pre-HAART Ära. (Levin et al. 1983)

Die Läsionen wurden gänzlich behoben und der klinische Status besserte sich, sowohl bei dem Patienten in Abbildung 6C, als auch bei jenem in Abbildung 6D, als sie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin behandelt wurden.

Bild 6E zeigt eine aktive retinale Läsion vor (links) und innerhalb (rechts) eines Monats initiiertes Behandlung. [81]

Über 90 % der Neugeborenen mit einer Kongenitalen Infektion zeigen bei der Geburt keine klinischen Symptome einer Infektion [26]

Jene, die keine Behandlung erhalten, sind einem erheblichen Risiko ausgesetzt Spätschäden zu entwickeln, welche chorioretinale Erkrankungen (bis zu 85 % der infizierten Kinder) und größere neurologische Abnormitäten sowie psychomotorische und mentale Beeinträchtigungen beinhalten. [26]

Zahlreiche Studien illustrieren, dass eine frühzeitige Behandlung einen positiven Einfluss auf das Outcome der Kinder hat und die Spätschäden geringer ausfallen. [26]

1.9 Präventive Maßnahmen

1.9.1 Primäre Prävention

Eine informative Aufklärung der Schwangeren [26] zählt zu den relevanten Komponenten in der primären Prävention einer Serokonversion in der Gravidität und somit der für den Fetus fatalen konnatalen Toxoplasmose [26, 84, 85]

Fachspezialisten sollten ein besonderes Augenmerk darauf werfen, schwangeren Frauen ausreichend Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen. Dieses sollte Transmissionswege von *T.gondii*, Vermeidungsverhalten und die zu berücksichtigenden hygienischen Vorkehrungen beinhalten. [86, 87]

Das Hinweisen auf diese einfachen Maßnahmen ist sehr effektiv und führt zu einer Reduktion der Serokonversionsrate. [88]

Es sollte sich um keine Kostenfrage handeln, wenn es darum geht die Bevölkerung über eine mögliche Infektion mit dem Parasiten und den daraus resultierenden Folgen in Kenntnis zu setzen. [89]

1.9.2 Sekundäre Prävention

Zusätzlich zur Umsetzung der primären präventiven Maßnahmen ist es von großer Bedeutung, die präkonzeptionell seronegativen Frauen, die sich dann in der Schwangerschaft erstmals mit *T.gondii* infizieren, zu erfassen. Liegt eine fetale Infektion, die mittels pränataler Untersuchungen ermittelt werden kann, vor, dann sollten der Schwangeren verschiedene Wahlmöglichkeiten, die unter anderem eine Beendigung der Schwangerschaft oder eine Behandlung des Ungeborenen beinhalten, unterbreitet werden. [21]

1.9.3 Tertiäre Prävention

Ziel der tertiären Prävention ist die rechtzeitige Erkennung und Therapie von infizierten Kindern postpartal.

Da die Mehrzahl der Kinder bei der Geburt symptomfrei ist und erst im weiteren Verlauf Symptome entwickelt, sind engmaschige Kontrollen von großer Bedeutung, um eine optimale Therapie einleiten zu können. [30]

Zusätzliche Prävention

Die Maßnahmen des Gesundheitswesens, um *T. gondii* Infektionen zu vermeiden sind mögliche Ansätze, um die Lasten der Erkrankung bei menschlichen und tierischen Wesen zu verringern. Es bestehen große Unterschiede zwischen den Methoden des Gesundheitswesens, genaue Angaben sind jedoch mangelhaft. Nur in Österreich und Frankreich werden systematische serologische Screeningprogramme durchgeführt.

Unsicherheit über die Inzidenz von konnatalen Toxoplasmose, Kosten-Nutzen-Frage, Schwierigkeiten mit der Sensitivität und Spezifität von serologischen Tests sowie angedeutete Forschungsergebnisse einer fehlenden Wirksamkeit von Spiramycin haben in einigen Ländern den Versuch ein Screening-Programm in die Gänge zu setzen behindert.

In manchen Ländern (wie zB Dänemark) oder Staaten wie Massachusetts, USA wurden neonatale Screenings eingeführt, mit deren Hilfe nicht weniger als 80 % infizierte Neugeborene identifiziert werden konnten.

Eine Schutzimpfung gegen eine Infektion mit *T. gondii* bei Menschen ist ein erstrebenswertes aber schwer fassbares Ziel. Die meisten Forschungen widmen sich derzeit der Anfertigung einer Schutzimpfung, die eine Antwort durch abwehrende Th 1 und humoral-Antwort (response), das IgA beinhaltend, induziert, wobei beide auf systemischer und Darmschleimhaut-Ebene stattfinden. Die Erwartung ist eine lebenslange Immunität, wie jene, die auf dem Weg einer natürlichen Infektion erlangt wird, zu imitieren. Man befasste sich bei dem Ansatz von Schutzimpfungen auch mit dem Gebrauch von gereinigten oder rekombinanten *T.gondii* Oberflächenantigenen, lebend vergorenen oder mutierten Stämmen des Parasiten, oder der DNA mit Plasmiden, die verschlüsselte Kolonie-stimulierende Faktoren (colony-stimulating factors) beinhalten. [45, 90]

1.10 Toxoplasmose Screening- und Therapiestrategie

Das Toxoplasmose Screening in der Gravidität beruht auf folgenden Tatsachen (Siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Fakten zur Toxoplasmose Screening- und Therapiestrategie [1]

- ⇒ Die transplazentare Infektion des Feten kann nur dann erfolgen, wenn sich die Schwangere in der Schwangerschaft erstmals mit dem Parasiten infiziert.
- ⇒ Der Fetus ist geschützt, sofern die Schwangere zum Zeitpunkt der Konzeption Immunität infolge einer bereits zuvor durchgemachten Infektion, aufweist
- ⇒ Bei adäquater Funktion des Immunsystems einer Frau besteht höchstens für eine Schwangerschaft die Gefährdung durch Toxoplasmose.
- ⇒ Reguläre serologische Untersuchungen ermöglichen die Detektion rezenter Infektionen in der Schwangerschaft.
- ⇒ Schwerwiegende Folgen für den Embryo bzw. Fötus können durch eine umgehend initiierte spezifische Therapie gemildert oder gar verhindert werden.

1.10.1 Diagnostik- und Behandlungsstrategien verschiedener Länder

Die mit der Toxoplasmose assoziierte Morbidität und Mortalität wurde belegt. Trotzdem gibt es konträre Ansichten. [30, 91]

Der Benefit einer Prävention, Diagnostik und Behandlung dieser Infektion wird infrage gestellt, da es keine vergleichbaren Studien mit Placebo-Kontrollgruppen und Randomisierungen gibt.

Die Panels von Eurotoxo analysierten:

- Die Relevanz der Toxoplasmose in Europa
- Diverse nationale Präventionsverfahren
- Die Risikofaktoren für eine akute Infektion mit *T.gondii* in der Schwangerschaft
- Die Bedeutung der primären, sekundären und tertiären Prophylaxe
- Die verfügbaren antiparasitären Mittel und die Wirksamkeit der Therapie

- Die Verlässlichkeit, Qualität und potenzielle Nebenwirkungen der Untersuchungsmaßnahmen

In vielen Ländern wird über das Screeningprogramm debattiert.

Die präventive Auswirkung des Screeningprogramms komme einerseits auf das Ausmaß der Erkrankung, verursacht durch die konnatalen Toxoplasmose (Inzidenz x Transmissionsrate auf den Feten x Erkrankungsquote der infizierten Kinder) und andererseits auf die verhütbare Quote der Erkrankung (Sensitivität des Screening Tests x Effizienz der Behandlung x Compliance) an. [92]

Es wurden auch Kosten-Nutzen Analysen des Screeningverfahrens ausgeführt. [92] Hinsichtlich der Effizienz des Screeningprogramms und der pränatalen Therapie liegt noch kein Konsensus vor. [34, 93, 94]

Argumente gegen das Screening beinhalten Faktoren wie Kosten, demografische Charakteristiken, Erhältlichkeit von geeigneten Tests und die niedrige Inzidenz einer akuten Infektion in der Schwangerschaft. [95]

Das universale neonatale Screening von Neugeborenen und älteren Kindern ist eine kostensparende Option, um eine offenkundige Erkrankung zu behandeln, oder das Fortschreiten der Erkrankung verhindern zu versuchen. [96]

Routiniertes Testen auf eine Toxoplasmose-Infektion während der Schwangerschaft wird auch in manchen europäischen Staaten angeboten [97] und zielt darauf ab, die infizierte Schwangere mit Antibiotika zu behandeln und im Falle einer aufgetretenen kindlichen Infektion das Risiko einer kindlichen Schädigung zu reduzieren. [98]

In manchen Staaten wie Österreich, Frankreich und Belgien ist ein systematisches pränatales Screening für Toxoplasmose vorgeschrieben, welches ermöglicht, dass rezente Infektionen bei Schwangeren frühzeitig identifiziert werden können. Dieses Screening bietet den medizinischen Benefit einer rechtzeitigen Behandlung. [96]

Das Land Slowenien und vereinzelte Regionen Italiens haben später Screening eingeführt.

Dänemark hat das Screeningprogramm auf die Detektion von IgM aus dem Nabelschnurblut eingeschränkt.

In letzter Zeit haben manche europäische multizentrische Studien die Effektivität des pränatalen Screeningprogrammes infrage gestellt. [34]

In Dänemark wurde 2007 das neonatale Screening gestoppt. In der Schweiz wurde das Screening abgelehnt, mit Ausnahme der Region Basel, die das Überwachungsprogramm 2008 weiterführte. [99]

In den USA argumentiert man wegen des seltenen Vorkommens einer mütterlichen Infektion in der Schwangerschaft und des geringen Risikos einer feto-maternalen Transmission gegen das Programm.

In Großbritannien wurde 1991 beschlossen, dass kein regelmäßiges Screening zur Detektion akuter Infektionen in der Gravidität durchgeführt werden soll. [94]

Auch der Behandlungsvorgang differiert zwischen den Ländern.

In Deutschland wird Spiramycin bis zur 16. SSW, gefolgt von einer mindestens 4-wöchigen Kombinationstherapie mit Pyrimethamine, Sulfadiazin und Folsäure, unabhängig vom Infektionsstatus des Feten angewendet. [93]

Wird eine Infektion des Feten mittels PCR-Untersuchung oder Sonographie (Hydrocephalus, ventrikuläre Dilatation) bestätigt, sollte eine Fortführung der Therapie bis zur Geburt, regelmäßiges Monitoring von Pyrimethamine, Sulfadiazin Konzentrationen im mütterlichen Blut und eine Überwachung von möglichen Nebenerscheinungen angestrebt werden.

In anderen europäischen Ländern wie beispielsweise Frankreich wird bis zur nachgewiesenen fetalen Infektion lediglich Spiramycin verabreicht. [21]

1.10.2 Österreichisches Toxoplasmose-Screening im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung

Die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose in Österreich lag vor der Etablierung des Screeningverfahrens bei 78 pro 10.000 Lebendgeburten. Mithilfe des Programms und der normierten Maßnahmen konnte dieses Kontingent signifikant gesenkt werden. [3]

Gemäß aktuellen Aufzeichnungen konnte die Rate der konnatalen Toxoplasmose-Infektionen innerhalb des letzten Jahrzehnts (10 Jahre) dank des effektiven Screenings auf 1 pro 10.000 Lebendgeburten reduziert werden. [3]

Noch bevor das Toxoplasmose-Screening in Österreich im Jahre 1974 eingeführt wurde, bestand für die Hälfte der Feten kein Risiko einer Infektion durch materno-fetale Übertragung des Parasiten, da die Mütter bereits präkonzeptionell infiziert waren. [3]

Richtlinien des Toxoplasmose-Screenings

Das österreichische Toxoplasmose-Screening sieht serologische Untersuchungen in jedem Trimenon [28] und postnatal bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres vor. Bezweckt wird hiermit ein standardisiertes Vorgehen in der Diagnostik, Therapie und kindlichem Follow-up. [3]

Im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchungen wird idealerweise bis SSW <9+0 erstmals eine serologische Bestimmung von *Toxoplasma*-spezifischen Antikörpern durchgeführt.

Folgend wird das relevante Programm in Form einer Checkliste aufgezeigt [100]

Checkliste Gynäkologie:

akute Infektion mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft

1) ANAMNESE DER SCHWANGEREN:

Name und Geburtsdatum

errechneter Geburtstermin ____ / ____ / ____

Toxoplasmose-Untersuchungen in der Schwangerschaft:

Datum der Blutabnahme	Schwangerschafts-Woche (SSW)	Ergebnis

antiparasitäre Therapie: Beginn ____ / ____ / ____ (SSW ____)

Ende ____ / ____ / ____ (SSW ____)

Medikamente: Rovamycin

Sulfadiazin / Daraprim / Folinsäure

andere _____

Unverträglichkeiten ja _____ keine

Therapie-Pause ja _____

PCR aus Fruchtwasser Datum der Amniozentese ____ / ____ / ____ (SSW ____)

negativ

positiv

nicht durchgeführt

Pränataler Ultraschall unauffällig

auffällig

sonstige Erkrankungen der Mutter z.B. Stoffwechselerkrankungen, HIV

keine bekannt

bekannt _____

2) ABNAHME VON NABELSCHNURBLUT NACH DER GEBURT

Nabelschnurblut abgenommen

(Bestimmung von Toxoplasma-spezifischen Antikörpern IgG und IgM)

Name des Kindes _____

Geburtsdatum des Kindes ____ / ____ / ____ (SSW _____)

Mädchen

Knabe

3) INFORMATION AN DEN KINDERARZT

4) EINSENDEN DER CHECKLISTE an das „Toxoplasmoseregister“

Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Toxoplasmose-Nachsorgeambulanz, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Tel. 01-
40400 / 3279)

Checkliste

Betreuungsplan für Kinder von Müttern mit gestationaler Toxoplasma-Infektion

A. Nichtinfizierte Kinder von Müttern mit gestationaler Toxoplasma-Infektion (syn.: diaplazentar übertragene Antikörper)

1. Serologie

Bestimmung der Antikörper-Konzentration (IgG und IgM):

Nabelschnurblut und /oder 1. Lebenswoche

3., 6., 9. und 12. Lebensmonat (bzw. bis seronegativ)

2. Funduskopie (indirekt)

im 1. und 12. Lebensmonat

3. Schädel-Ultraschall

im 1. und im 6.-9. Lebensmonat

4. Meldung an das „Toxoplasmoseregister“ der Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien, Toxoplasrose- Nachsorgeambulanz, Tel. 01 40400 / 3279

B. Kinder mit konnataler Toxoplasma-Infektion (asymptomatische Form) bzw. Toxoplasmose (symptomatische Form)

1. Serologie (Bestimmung der Antikörper-Konzentration IgG und IgM)
Nabelschnurblut und / oder 1. Lebenswoche

3., 6., 9., 12. und 15. Lebensmonat (nach Absetzen der Therapie), danach jährliche Kontrollen
2. Funduskopie (indirekt)

asymptomatische Form: im 1. und 12. Lebensmonat, danach jährlich

bei Retinochorioiditis: engmaschige Kontrollen in Vereinbarung mit dem Spezialisten
3. Schädel-Ultraschall

im 1. und 6.-9. Lebensmonat

Schädel-MRT bzw. CT: bei symptomatischer konnataler Infektion
4. Hörscreening: otoakustische Emissionen
5. Entwicklungsneurologische Diagnostik beim Spezialisten:

nach vollendetem 2. Lebensjahr und vor der Einschulung
6. Psychologische Testung: vor der Einschulung
7. Zusätzliche Untersuchungen unter Therapie:
 - 1) EKG: vor Beginn mit Spiramycin
 - 2) Blutbild: nach 2 Wochen Sulfadiazin/Pyrimethamin
 - 3) Leber- und Nierenfunktionsvariablen: vor Beginn, nach 6 Monaten und nach Therapieende

8. Meldung an das „Toxoplasmoseregister“ der Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien, Toxoplasmosenachsorgeambulanz, Tel. 01 40400 / 3279.

Liegt bei einer immunkompetenten Schwangeren bereits präkonzeptionell ein positiver Toxoplasmose-Befund vor, sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. [3]

Liegt bei der primären serologischen Bestimmung ein negatives IgG vor, sollte nachfolgend im Intervall von 8 Wochen erneut maternales Blut oder Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt untersucht werden.

Das Vorliegen eines positiven IgG erfordert eine additive IgM Bestimmung. Sind beide genannten spezifischen Immunglobuline positiv, schließt sich als weiterer Test die Aviditätsbestimmung an. [3]

Sind alle Untersuchungen positiv, stellt das Referenzlabor die Diagnose einer akuten Toxoplasmose-Infektion. Eine umgehende Behandlung und Durchführung einer Fruchtwasserentnahme zur PCR-Analyse sind dann indiziert.

Suspekte serologische Befunde indizieren ebenfalls eine unverzügliche Behandlung, bis eine akute Infektion mittels einer Kontrolluntersuchung (nach 2 Wochen) gänzlich ausgeschlossen und die Therapie abgebrochen werden kann. [3]

Die Primärinfektion mit dem Parasiten in der Schwangerschaft stellt keinen Grund für eine Interruptio oder eine *Sectio caesarea* dar. [3]

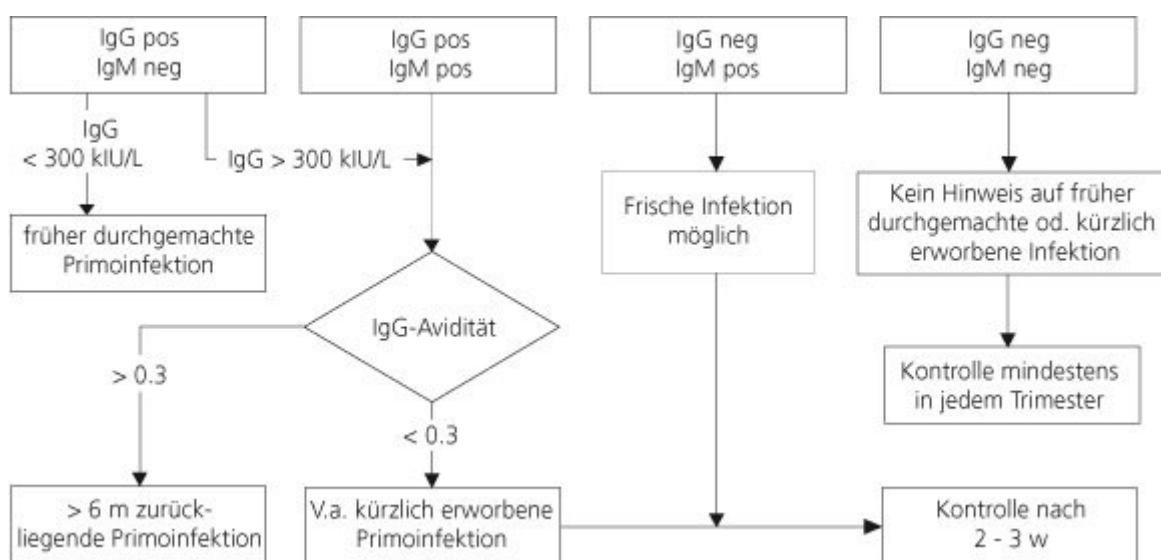


Abbildung 7: Vorgehensweise des Toxoplasmose Screenings [39]

Um eine intrauterine Infektion nachzuweisen, ist der Erregernachweis im Fruchtwasser mittels PCR wesentlich. [39]

Laut den österreichischen Richtlinien für das Toxoplasma-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit wird folgende Therapie bei einer akuten *Toxoplasma gondii* Infektion während der Gravidität empfohlen [3]

Therapiebeginn

-Bis zur SSW 15+6:

Rovamycin® Filmtabletten (Spiramycin) von 375 mg

3 x 2 Tabletten täglich p.o.

-Ab der SSW 16+0 „Kombinationstherapie“ (für 4 Wochen):

„Kombinationstherapie“ (für 4 Wochen):

Daraprim® Tabletten (Pyrimethamin) von 25 mg

1.Tag 2 x 1 Tablette, danach 1 Tablette täglich p.o.

Sulfadiazin Tabletten von 500 mg

1.Tag 3 x 1 Tablette, danach 1 x 1,5 Tablette täglich p.o.

Calciumfolinat ® (Folinsäure) von 15 mg

Montag, Mittwoch, Freitag 1 Tablette p.o.

Therapiemaßnahmen, die empfohlen werden, wenn eine Fruchtwasser-PCR vorliegt. Die Vorgaben gelten ab dem Vorliegen des PCR-Befundes bis zur Geburt.

Bei einer positiven PCR gilt

-Alternierend 4 Wochen Kombinationstherapie (Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure) und 4 Wochen Spiramycin.

Bei einer negativen PCR gilt:

-Spiramycin Gabe bis zur Entbindung.

Folgende Therapie wird beim Vorliegen einer konnatalen Infektion mit *Toxoplasma gondii* beim Kind empfohlen:

Die Abfolge der Medikamentengabe hängt vom klinischen Zustandsbild ab. Die Behandlung sollte postpartal (innerhalb der ersten 5 Lebenstage) bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres regelmäßig durchgeführt werden.

Koninatale Toxoplasma-Infektion (asymptomatische Form)

Initial: 6 Wochen Kombinationstherapie (Pyrimethamin, Sulfadiazin, Folinsäure).

In weiterer Folge: alternierend 4 Wochen Spiramycin und 4 Wochen Kombinationstherapie (Pyrimethamin, Sulfadiazin, Folinsäure)

Koninatale Toxoplasma-Infektion (symptomatische Form)

Initial: 6 Monate Kombinationstherapie (Pyrimethamin, Sulfadiazin, Folinsäure)

In weiterer Folge: abwechselnd 4 Wochen Spiramycin und 4 Wochen Kombinationstherapie (Pyrimethamin, Sulfadiazin, Folinsäure)

Kommt es im ersten Lebensjahr zur einer akuten Retinochorioiditis mit Gefahr eines Sehverlustes, wird in Abhängigkeit der Läsionsstelle evtl. additiv Prednisolon ® 1,0 – 1,5 mg/kg/Tag p.o. in 2 singulären Dosen für 1 Woche, mit anschließendem Ausschleichen, verabreicht.

Dosierung der Medika:

Rovamycin® Kapseln (Spiramycin) :

100 mg/kg/Tag p.o. in 2 singulären Dosen

Kardiologisch sollte mittels EKG-Untersuchung ein LONG-QT-Syndrom ausgeschlossen werden, bevor das Spiramycin appliziert werden kann.

Kombinationstherapie

Daraprim ® Kapseln (Pyrimethamin)

1 mg/kg/Tag p.o.

Sulfadiazin Kapseln

85 mg/kg/Tag p.o. in 4 singulären Dosen

Calciumfoliat ® Tabletten (Folinsäure) von 15 mg

Montags und donnerstags jeweils ½ Tablette p.o.

Unter der Kombinationstherapie ist alle 2 Wochen eine Blutbildkontrolle durchzuführen.

1.11 Zukünftige Arbeitsbereiche hinsichtlich der *T.gondii*-Infektion und Toxoplasmose

Es wird eine Optimierung der diagnostischen Methoden [101] und die Entdeckung neuer Therapeutika angestrebt.

Die molekularbiologische Forschung beschäftigt sich insbesondere mit der Konfrontation des Immunsystems mit dem Erreger *T.gondii*.

Klinische Behandlungsplanung

Diagnostik:

- Aviditätsprüfung mittels rekombinanter Antigene
- Amniozentese und PCR Techniken
- Kongenitale Erkrankung in Neugeborenen mit negativen IgM und IgA

Behandlung, Prophylaxe, Screening:

- Klinische Versuche zum Vergleich unterschiedlicher Medikamentenordnungen und Strategien sowie zu verschiedenen klinischen Rahmen (okuläre Erkrankungen und konnataler Toxoplasmose oder Vorbeugung von multiplen Episoden oder immer wiederkehrenden Episoden von Chorioretinitis)
- Prävention und Behandlung von Erkrankungen bei Empfängern/innen von Knochenmarktransplantaten
- Effektivität prophylaktischer Strategien in der Gravidität
- Kosteneffizienz routinierter serologischer Screeningprogramme
- Anfälligkeit des Wirts für eine Infektion, HLA Typen

Grundlagenforschung

Stämme von *T.gondii*:

- Phylogenese (Stammesgeschichte)
- Sequenzierung
- Mutierung

Infektionsquellen

- relative Bedeutung unterschiedlicher Transmissionsursprünge, Fleisch vs. Katzen vs. Wasser
- Genotypisierung von Stämmen in Serum-Proben mit Peptiden

Interaktion von *T.gondii* mit Immunzellen, Antigenpräsentierenden Zellen

- Dendritische Zellen , Virulenz [102]
- Aktivierung vs. Umgehung des Immunsystems
- Immunantwort in spezifischen Kompartimenten, Augen und Gehirn [12]
Tierexperimente mit Augenbeteiligung
- Schutzimpfung [90]
- Proteine
- Strategien (DNA, Hilfsstoff, Schleimhaut) [12]

1.12 Ziel der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung des Screeningprogramms und der Erfassung der Toxoplasmoseprävalenz in den Jahren 2004 – 2012 im Einzugsgebiet Steiermark.

Ziel der Studie ist es die Effizienz dieses Toxoplasmose-Screenings zu evaluieren. Der theoretische Kern der Arbeit besteht in der Beschreibung und Dokumentation des Screeningverfahrens anhand von Daten der Mutter-Kind-Pass-Stelle der Gebietskrankenkasse in Graz inklusive mütterlicher Therapie und der Dokumentation des kindlichen Outcomes anhand der Daten der Nachsorgeambulanz der Univ. Kinderklinik Graz.

2 Material und Methoden

Einschlusskriterien für die Studie waren Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft eine akute Toxoplasmose-Infektion aufwiesen. Diese zeichnete sich durch eine Serokonversion oder eine signifikante Titererhöhung aus.

Das kindliche Outcome war definiert durch „nicht infiziert“ oder konnatale Infektion (subklinisch/symptomatisch).

Die für die Studie benötigten Daten wurden von der Grazer Mutter-Kind-Pass-Stelle und aus der lokalen Datenbank der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhoben. Des Weiteren wurden auch Patienten der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz inkludiert.

Die retrospektive Analyse implizierte Daten aus dem Zeitraum 2004-2012.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der elektronischen Patientendatenbanken Medocs bzw. KIS.

Für diese Studie wurde mit den Betroffenen kein Kontakt aufgenommen.

Um die fehlende Datenanzahl zu mindern, wurde noch zusätzlich das zentrale Labor im AKH Wien aufgesucht.

Diese Dokumente inkludieren Aufnahmedaten, Dekurse, Fieberkurven, Arztbriefe, Labordaten und weitere Aufzeichnungen.

Die Analyse der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel und wurde in diversen Tabellen, Abbildungen und Diagrammen dargestellt.

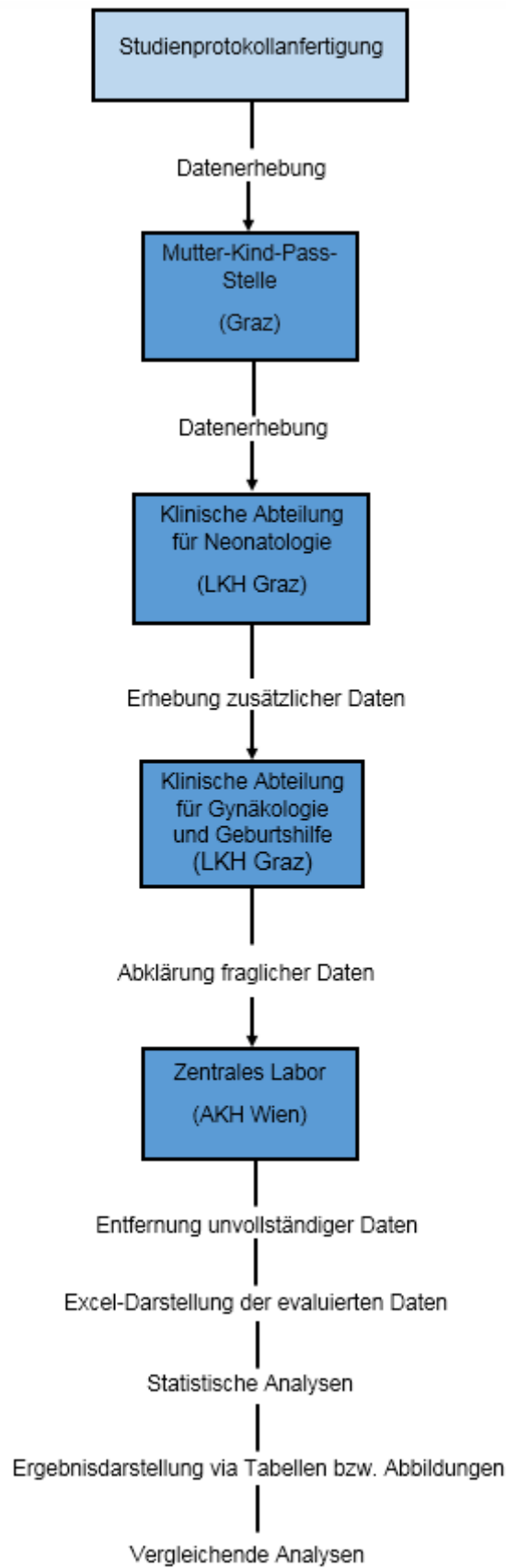


Abbildung 8: Detaillierte Vorgehensweise bei der Anfertigung der Diplomarbeit

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

In die Datenanalyse der Jahre 2004 bis einschließlich 2012 wurden insgesamt 152 Patientinnen eingeschlossen (Siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Jährliche Aufteilung der Kinder von Müttern mit einer Toxoplasma-Erstinfection in der Schwangerschaft

2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
16	25	21	13	16	16	18	8	15

Bei 4 Kindern von 4 Müttern mit einer akuten Infektion in der Schwangerschaft war das Datum der Geburt nicht bekannt.

Das errechnete mittlere Alter der Schwangeren war 29 Jahre.

Die Auswertung implizierte ebenso 152 Kinder. Die geschlechtliche Verteilung ergab 71 Burschen (46,7 %) und 81 Mädchen (53,3 %).

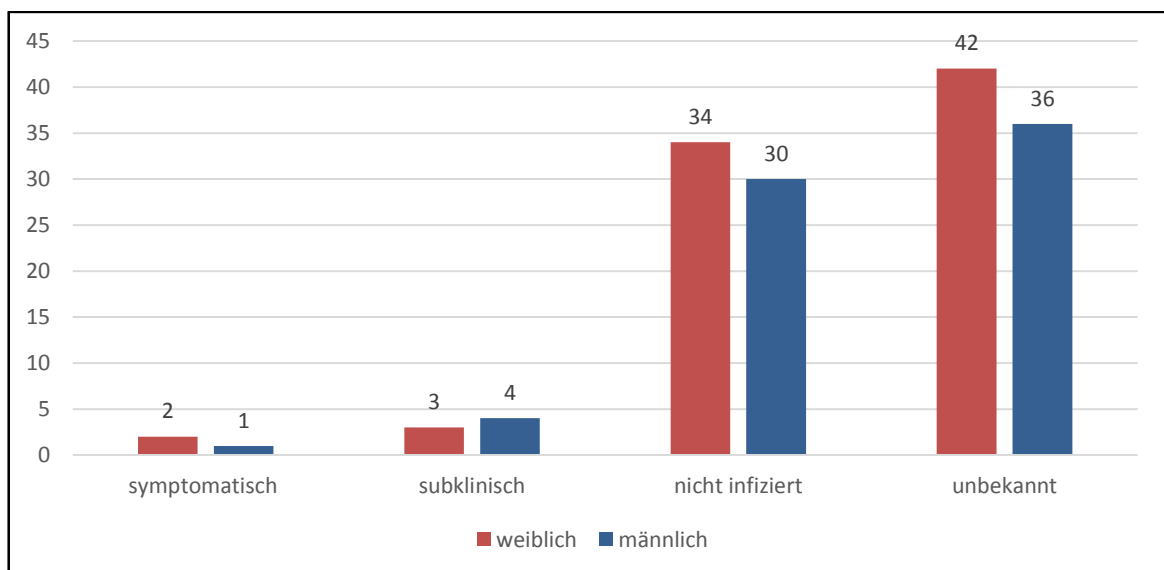


Abbildung 9: Absolute Verteilung der Studienpopulation (n=152) nach Infektionsstatus und Geschlecht

Bei drei Kindern (2 %), zwei Mädchen und ein Bub, wurde eine symptomatische konnatale Toxoplasmoseinfektion diagnostiziert.

Bei sieben Kindern (4,6 %), vier Buben und drei Mädchen, wurde eine subklinische konnatale Toxoplasmoseinfektion festgestellt.

In der Studienpopulation konnten durch konsequente serologische Follow-up Untersuchungen insgesamt 64 (42,1 %) konnatale Infektionen ausgeschlossen werden, darunter 34 Mädchen und 30 Burschen.

In 78 Fällen (51,3 %), also mehr als der Hälfte der Studienpopulation, war der Infektionsstatus unbekannt (Siehe Abbildung 9).

3.2 Akute Infektion in der Gravidität

In Abbildung 10 ist die prozentuelle Verteilung akuter Infektionen auf verschiedene Altersgruppen ersichtlich. Am häufigsten erfolgte eine akute Infektion bei den Schwangeren im Alter von 25 bis 30. Im Vergleich dazu waren jüngere und ältere Generationen seltener betroffen.

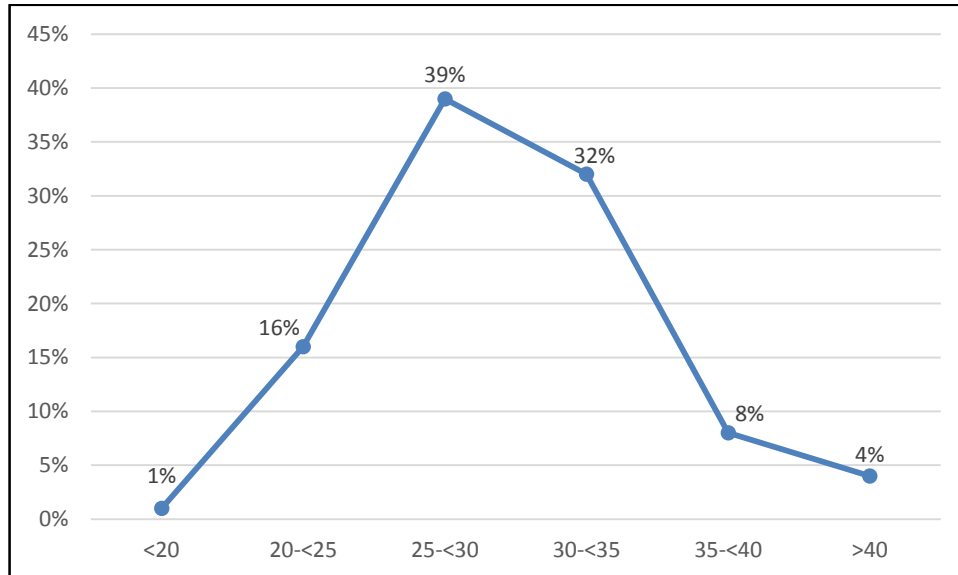


Abbildung 10: Prozentueller Anteil an akuten Infektionen abhängig von den Altersgruppen

3.2.1 Zeitpunkt der maternalen Serokonversion

Der Zeitpunkt der Diagnose der mütterlichen Toxoplasmoseinfektion ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Sämtliche detektierten akuten Toxoplasmose-Infektionen in der SSW, (n=152)

Diagnose (mittlere SSW)	Fallanzahl	Fallanzahl
1. Trimenon (10. SSW)	21	102
2. Trimenon (19. SSW)	70	
3. Trimenon (32. SSW)	11	
Zeitpunkt unbekannt	50	50

In Abbildung 11 ist die prozentuelle Aufteilung der akuten Infektionen nach Trimenon dargestellt. In unserer Analyse wurde die Mehrheit akuter Infektionen mit 46 % im 2. Trimenon registriert.

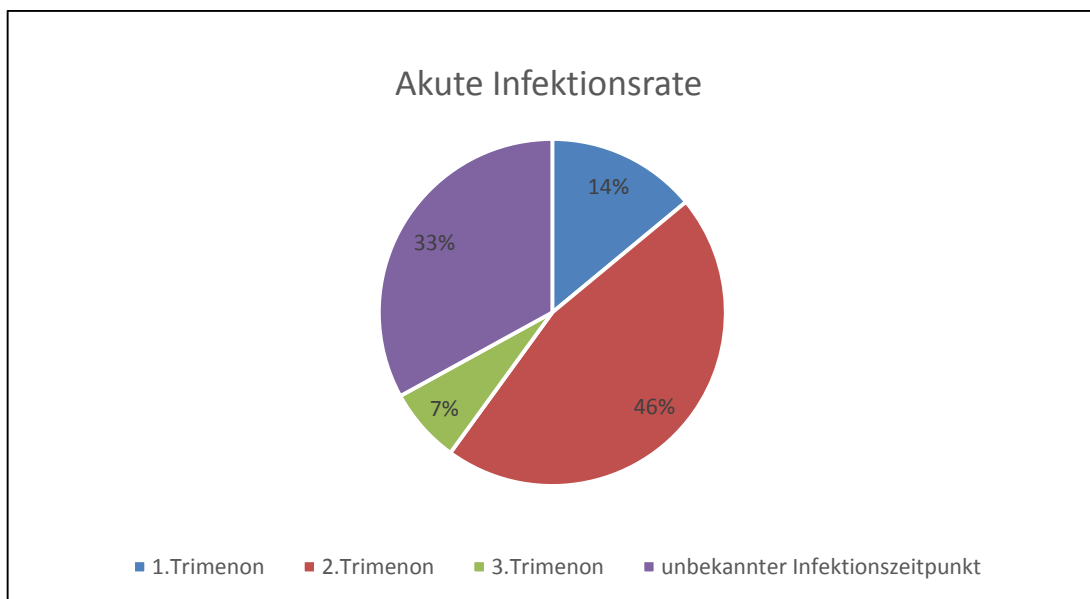


Abbildung 11: Aufteilung der akuten Infektionen nach Trimenon

Tabelle 7 zeigt, dass bei sämtlichen Müttern der symptomatisch infizierten Kinder die Erstdiagnose im 2. Trimenon erfolgte.

Tabelle 7: Zeitpunkt der mütterlichen Erstdiagnose in der Gruppe der symptomatisch infizierten Kinder (Anzahl 3)

Erstdiagnose (mittlere SSW)	Fallzahl
1. Trimenon	0
2. Trimenon (17. SSW)	3
3. Trimenon	0

In Tabelle 8 ist ersichtlich, dass bei den Müttern der subklinisch infizierten Kinder die Infektion am häufigsten im 3. Trimenon stattfand. Lediglich eine Schwangere infizierte sich im 2. Trimenon. Im 1. Trimenon wurde keine akute Infektion eruiert.

Tabelle 8: Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Gruppe der subklinisch infizierten Kinder (Anzahl 7)

Erstdiagnose (mittlere SSW)	Fallzahl
1. Trimenon	0
2. Trimenon (19. SSW)	1
3. Trimenon (31. SSW)	4
Zeitpunkt unbekannt	2

Aus Tabelle 9 lässt sich entnehmen, dass es im 3. Trimenon am häufigsten zu einer materno-fetalen-Transmission kam. Die Analyse ergab, dass in 5 von nur 11 Fällen einer Erstinfektion der Schwangeren im 3. Trimenon die Infektion auf den Fetus übertragen wurde.

Tabelle 9: Wahrscheinliche Transmissionsraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion in der Studienpopulation mit dokumentierter mütterlicher Serokonversion und signifikant erhöhten Titerwerten (n=152)

	Transmissionsrate
1. Trimenon	(0 aus 21)
2. Trimenon	(4 aus 70)
3. Trimenon	(5 aus 11)

In Abbildung 12 wurde der prozentuelle Anteil der diaplazentaren Transmissionsrate nach Schwangerschaftsverlauf aufgeteilt. Die höchste diaplazentare Transmissionsrate wurde im 3. Trimenon ermittelt und betrug 45 %. Am zweithäufigsten kam es mit 6 % im 2. Trimenon zu einer materno-fetalen-Übertragung. Im 1. Trimenon wurde keine Transmission eruiert.

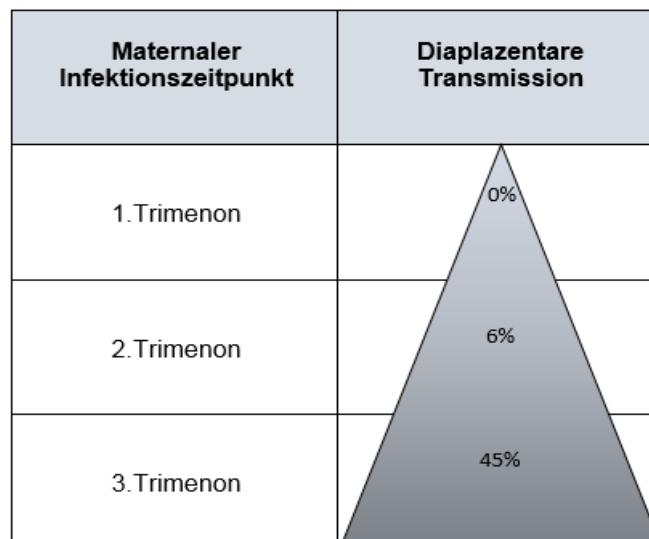


Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der diaplazentaren Transmissionsrate

3.3 Pränataldiagnostik

Zur Erfassung einer kindlichen Infektion setzte man die PCR (Polymerase Chain Reaction) ein.

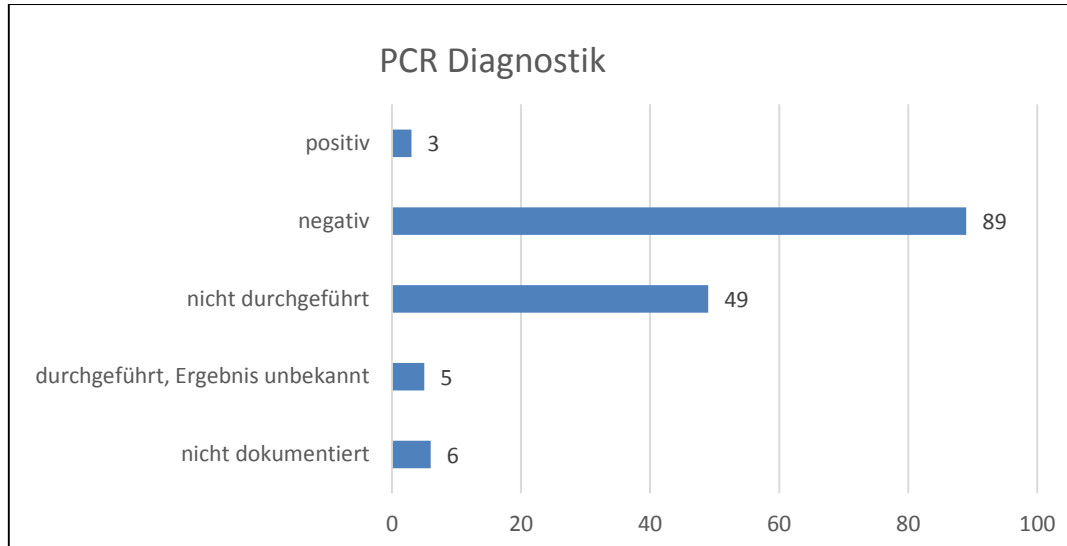


Abbildung 13: Ergebnisse der PCR-Diagnostik

In sechs Fällen (3,9 %) war nicht ersichtlich, ob diese Methode durchgeführt wurde. Bei 49 Patientinnen (32,2 %) wurde keine Fruchtwasseruntersuchung unternommen.

Insgesamt 97 Mütter (63,8 %) willigten ein und in drei Fällen (2 %) ergab die Amniozentese ein positives Ergebnis.

In einem Fall konnte bei postnatalen Kontrollen eine subklinische konnatale Infektion festgestellt werden. Die Infektion der Mutter erfolgte im 3. Trimenon.

Bei der nächsten positiven PCR hatte das Kind eine symptomatische konnatale Toxoplasmose. Die Mutter infizierte sich im 2. Trimenon.

Im dritten Fall war der Infektionsstatus des Kindes nicht bekannt. Hier erfolgte die Infektion der Mutter im 3. Trimenon (siehe Tabelle 10).

Bei 89 PCR-Untersuchungen (59 %) fiel das Resultat negativ aus (Siehe Abbildung 13).

Tabelle 10: Positive PCR-Untersuchung im Detail (n = 3)

PCR-Untersuchung	Konnatale Toxoplasmose (symptomatisch)	Konnatale Toxoplasmose (subklinisch)	Unbekannter Infektionsstatus
positiv	1	1	1

Tabelle 11: Symptomatische konnatale Toxoplasmose in Korrelation zum PCR-Ergebnis (n=3)

	PCR-Untersuchung		
Symptomatische konnatale Toxoplasmose	positiv	negativ	nicht bestimmt worden
Fallzahl	1	1	1

Das Kind mit dem positiven PCR-Ergebnis entwickelte einen Strabismus.

Die PCR-Untersuchung bei dem zweiten Kind mit Strabismus ergab jedoch ein negatives Ergebnis

Bei dem dritten symptomatischen Kind mit einem Hydrocephalus wurde keine PCR-Untersuchung vorgenommen (Siehe Tabelle 11).

Tabelle 12: Subklinische konnatale Toxoplasmose in Abhängigkeit vom PCR-Ergebnis (n=7)

	PCR Untersuchung		
Subklinische konnatale Toxoplasmose	positiv	negativ	nicht bestimmt worden
Fallzahl	1	2	4

Bei lediglich einem Kind mit subklinischer k.T. lieferte die PCR-Untersuchung ein positives Resultat. Bei zwei Kindern fiel der Test negativ aus.

Es wurden noch vier weitere Kinder ermittelt, bei denen keine PCR-Untersuchung bestimmt worden ist (Siehe Tabelle 12).

3.4 Therapie

Eine pränatale Behandlung wurde in 87 Fällen (57 %) dokumentiert.

47 der behandelten Mütter (54 %) erhielten bis zur Entbindung eine Spiramycin-Monotherapie verordnet.

Bei einer Patientin wurde die Spiramycin-Therapie, wegen einer Unverträglichkeit, in den letzten 4 Wochen vor der Entbindung abgesetzt.

Eine Patientin lehnte die empfohlene Therapie mit Spiramycin ab.

In 29 Fällen (33,3 %) wurde mit der Dreierkombination Pyrimethamin-Sulfadiazin-Folinsäure behandelt.

Bei lediglich acht Frauen (9,2 %) wurde Spiramycin in Abwechslung mit der Dreierkombination Pyrimethamin-Sulfadiazin-Folinsäure eingesetzt.

In zwei Fällen (2,3 %) wurden zuerst Daraprim und Sulfadiazin in Kombination verabreicht, anschließend Spiramycin.

In 65 Fällen (43 %) konnten aus den Befunden keine näheren Angaben zur maternalen Therapie in der Schwangerschaft entnommen werden.

3.4.1 Therapie der Mutter und des Kindes bei positivem PCR-Ergebnis

97 der Schwangeren (63,8 %) waren mit der Pränataldiagnostik in Form einer Fruchtwasserentnahme und anschließenden PCR-Untersuchung auf spezifische Erreger-DNA einverstanden.

Drei PCR-Untersuchungen waren positiv (2 %). Zwei davon waren Fälle von symptomatischer konnataler Toxoplasmose (66,7 %) und ein Fall mit unbekanntem Infektionsstatus (33,3 %).

Bei einer Schwangeren mit einer Serokonversion (2. Trimenon) und einer positiven PCR-Untersuchung ist bezüglich ihrer Therapie und jener ihres Kindes nichts bekannt. Das Kind entwickelte im weiteren Verlauf einen Strabismus.

Die zwei anderen Mütter mit positiven PCR-Untersuchungen hatten eine Serokonversion im 3. Trimenon.

Bei einem Kind war der Infektionsstatus unbekannt, es erhielt aber eine Toxoplasmose-spezifische Therapie über das gesamte 1. Lebensjahr. Über die Therapie von dessen Mutter ist nichts bekannt.

Das andere Kind entwickelte eine symptomatische kongenitale Toxoplasmose. Es wurde laut Schema behandelt. Die Mutter erhielt eine Therapie laut Schema B.

3.4.2 Behandlung der Mütter und Kinder mit subklinischer k.T.

In den folgenden sieben Fällen hatten alle Kinder eine subklinische kongenitale Toxoplasmose.

Eine Mutter mit einer Serokonversion im 3. Trimenon und einem negativen PCR-Ergebnis erhielt eine Kombinationstherapie. Zur Therapie des Kindes gibt es keine Angaben.

Bei einer anderen Mutter mit einer Serokonversion zu einem unbekanntem Zeitpunkt und nicht durchgeführter PCR-Untersuchung ist die Therapie der Schwangeren nicht bekannt. Ihr Kind erhielt eine Kombinationstherapie für 6 Wochen, bestehend aus Daraprim 8 mg per os 1 x pro die, Sulfadiazin 4 x 80 mg per os und Folsan 5 mg per os 2 x pro Woche, dann 4 Wochen Spiramycin im Wechsel über das 1. Lebensjahr.

Bei einer weiteren Frau mit Serokonversion im 2. Trimenon und negativem PCR-Ergebnis, gibt es weder zu ihrer Therapie noch zu der des Kindes Angaben.

Die PCR-Untersuchung von zwei weiteren Frauen mit einer Serokonversion im 3. Trimenon wurde nicht durchgeführt.

Eine der beiden Frauen erhielt eine Kombinationstherapie, ihr Kind eine Kombinationstherapie für 6 Wochen bestehend aus Daraprim 3,5 mg 1 x täglich per os, Sulfadiazin 4 x 70mg per os, Kalziumfolinat 5 mg 2 x pro Woche per os, dann Monotherapie mit Spiramycin für 4 Wochen im Wechsel über das 1. Lebensjahr hindurch.

Die andere Schwangere erhielt lediglich Spiramycin bis zur Entbindung. Ihr Kind bekam eine Sicherheitstherapie bestehend aus Daraprim 1 mg/kg/Tag, Sulfadiazin 85 mg/kg/Tag und Folsan 5 mg 2 x wöchentlich für insgesamt 6 Wochen, dann Spiramycin 4 Wochen im Wechsel über das ganze 1. Lebensjahr.

Bei einer Frau ist der Infektionszeitpunkt nicht bekannt und es wurde auch keine PCR-Untersuchung durchgeführt. Bei einer anderen Frau mit einer Serokonversion in der 36. SSW war das PCR-Ergebnis positiv. Beide Mütter und deren Kinder erhielten eine Kombinationstherapie.

3.4.3 Behandlung der Mütter und Kinder mit symptomatischer k.T.

Bei einem Kind mit Strabismus wurde die Mutter, bei negativem PCR-Ergebnis, nach Schema B behandelt. Zur Therapie des Kindes selbst ist nur bekannt, dass es Daraprim, Sulfadiazin und Folsan-Tabletten erhielt. Genaue Angaben konnten aber nicht erfasst werden.

Bei dem zweiten Kind mit Strabismus und positivem PCR-Ergebnis und jenem mit einem Hydrocephalus und nicht durchgeführter PCR-Untersuchung war weder zur Therapie der Mütter noch zu jener der Kinder etwas in Erfahrung zu bringen.

3.4.4 Maternale Therapie, abhängig vom Infektionszeitpunkt

Sieben (33 %) der 21 Mütter mit einer Infektion im 1. Trimenon erhielten eine adäquate Therapie. 70 Schwangere infizierten sich im 2. Trimenon mit dem Erreger *T.gondii*, davon wurden lediglich 18 (26 %) therapiert. Eine Schwangere musste aufgrund einer Spiramycin-Unverträglichkeit die letzten 4 Wochen vor der Entbindung die Therapie absetzen. 11 Frauen erlitten im 3. Trimenon eine Toxoplasmoseinfektion. Bei neun Müttern (82 %) wurde eine Therapie durchgeführt. Bei insgesamt 50 Patientinnen (33 %) gibt es keine genauen Angaben zum Infektionszeitpunkt

3.5 Klinische Präsentation der Kinder

In den folgenden Tabellen (13 - 18) werden alle Symptome/Diagnosen, die bei den Follow-up Untersuchungen dokumentiert wurden, aufgezeigt. Die Symptome/Diagnosen sind nach Häufigkeit gereiht.

In Tabelle 13 sind sämtliche Symptome/Diagnosen dargestellt, die in jener Gruppe unserer Studienpopulation beobachtet wurden, bei der eine konnatale Infektion

ausgeschlossen wurde. Demnach ist keine Assoziation mit der *T.-gondii*-Infektion anzunehmen.

Tabelle 13: Anzahl an Symptomen/Diagnosen ohne Toxoplasmose-Assoziation

Symptome/Diagnose	Fallanzahl
Leichte Entwicklungsstörung (Grobmotorik)	3
Seborrhoische Dermatitis	2
Dakryostenose	2
Netzhautblutung	1
SGA	1
Visuelle Entwicklungsverzögerung	1
Dystrophie	1
Aktopische Dermatitis	1
Wahrnehmungsstörung	1
Neonatale Hämangiomatose	1
Hüftdysplasie	1
Early onset Sepsis	1
Nebennierenblutung dext.	1
V.a. multizystische Nieren	1
Hydronephrose II	1
Bakterielle Sepsis	1
Geringe Hypoplasie der Aorta descendens	1
Ebsteinartig deformierte linksseitige AV-Klappe	1
Trikuspidalinsuffizienz II	1
L-TGA	1
ASD II	1

Suspekter VSD	1
Arrhythmie mit Bradykardie	1
Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen	1
Systolikum	1
Akzidentelles Herzgeräusch	1
Ikterus	1
Bronchiolitis	1
Schädelasymmetrie	1
Konjunktivits	1
Perianalstenose	1
Hyperpigmentierung mit Hyperkeratosen/Knie bds. und Unterarme bds.	1
Mastopathia neonatorum	1
Ikterus prolongatus	1
LGA	1
Tonusasymmetriesyndrom	1
Tortikollis	1
Gedeihstörung	1

3.5.1 Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten subklinisch-Infizierten

Von den insgesamt 7 Kindern mit einer subklinisch konnatalen Toxoplasmose zeigte nur ein Kind auffällige Erscheinungen, die aber nicht mit der Toxoplasmose-Infektion in Verbindung zu bringen sind.

3.5.2 Ergebnisse in der Gruppe der nachkontrollierten symptomatisch-Infizierten

Tabelle 14 veranschaulicht die Symptome/Diagnosen in der Gruppe der beobachteten symptomatisch infizierten Kinder. Bei zwei Kindern wurde Strabismus festgestellt. Bei einem Kind wurde ein Hydrocephalus diagnostiziert.

Tabelle 14: Symptome/Diagnosen in der Gruppe der symptomatisch-Infizierten mit Toxoplasmose-Assoziation

Symptome/Diagnose	Fallanzahl
Strabismus	2
Hydrocephalus	1

Die in Tabelle 15 dargestellten Symptome/Diagnosen der symptomatisch infizierten Kinder sind unspezifisch für eine Toxoplasmoseinfektion.

Tabelle 15: Symptome/Diagnosen in der Gruppe der symptomatisch-Infizierten ohne Toxoplasmose-Assoziation

Symptome/Diagnose	Fallanzahl
LGA	1
Early onset sepsis	1
Nebennierenblutung dext.	1
Multizystische Nieren	1

3.5.3 Ergebnisse in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Symptome/Diagnosen, die bei den Kindern mit unbekanntem Infektionsstatus beobachtet wurden. Da die aufgelisteten Symptome/Diagnosen für eine Toxoplasmoseinfektion spezifisch sind, besteht durchaus eine Assoziation mit der *T.gondii*-Infektion.

Tabelle 16: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus, aber potenzieller Toxoplasmose-Assoziation

Syptome/Diagnose	Fallanzahl
Netzhautblutung	1
Ikterus prolongatus	1
Säuglingsmyklonien	1
Auffällige Motorik	1
Intraventrikuläre Blutung	1
Deutlicher Entwicklungsrückstand	1
Strabismus	1
Mikrocephalus	1
Ikterus prolongatus	1

In Tabelle 17 sind jene Toxoplasmose-unspezifischen Symptome/Diagnosen dargestellt, die in der Gruppe mit einem unbekanntem Infektionsstatus eruiert wurden.

Tabelle 17: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit unbekanntem Infektionsstatus ohne Toxoplasmose-Assoziation

Symptome/Diagnose	Fallanzahl
L-TGA	1
Trikuspidalinsuffizienz	1
ASD II	1
Suspekter VSD	1
Hydronephrose II	1
Geringe Hypoplasie der Aorta descendens	1
Ebsteinartig deformierte AV-Klappe sin.	1

Bronchiolitis	1
Dakryostenose	1
Dystrophie	1
Mastopathia neonatorum	1

3.5.4 Ergebnisse in der Gruppe mit ausgeschlossener Infektion

Tabelle 18 weist sämtliche Symptome/Diagnosen, die in der Gruppe mit ausgeschlossener Infektion dokumentiert wurden, auf.

Tabelle 18: Symptome/Diagnosen in der Gruppe mit ausgeschlossener Infektion

Symptome/Diagnose	Fallanzahl
Seborrhoische Dermatitis	2
Leichte Entwicklungsstörung	2
Fetale Wachstumsretardierung	1
Visuelle Entwicklungsverzögerung	1
Ikterus	1
Netzhautblutung	1
Akropische Dermatitis	1
Neonatale Hämangiomatose	1
Bakterielle Sepsis	1
Akzidentelles Herzgeräusch	1
Systolikum	1
Perianalsoor	1
Tonusasymmetriesyndrom	1
Tortikollis	1

Hüftdysplasie	1
Dakryostenose	1
Affektion des Augapfels	1
Konjunktivitis	1
Wahrnehmungsstörung	1

4 Diskussion

Das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft ist in der Literatur ein vielfach diskutiertes Thema. In punkto Effektivität diverser Screeningverfahren und der pränatalen Therapiemaßnahmen gilt noch kein einheitlicher Konsensus.

Die mittels unserer Analysen gewonnenen Ergebnisse werden in diesem Abschnitt mit anderen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigten, verglichen und diskutiert.

4.1 Prävalenz

Laut dem Jahresbericht zum Steirischen Seuchenplan im Jahr 2012 wiesen 32,4 % der Frauen (etwa 1/3) eine Immunität auf. [103] In einer oberösterreichischen Studie über den Zeitraum 2000-2007 wurde eine Positivrate von 31 % ermittelt. [104] Im Jahr 1974, als das Screeningprogramm in Österreich eingeführt wurde, war ungefähr die Hälfte der Schwangeren latent infiziert. [3]

In Tabelle 19 sind ein paar Beispiele für die abnehmende Prävalenz von Toxoplasmose-Antikörpern in verschiedenen geographischen Gebieten dargestellt.

Tabelle 19: Prävalenzabnahme von Toxoplasmose-AK in verschiedenen geographischen Regionen

Schweiz (Genf) [105]	1973 1987	87 % 47 %
Frankreich (Paris) [106]	1965 1995	86 % 54 %
UK (South Yorkshire) [107]	1969 1990	22 % 8 %
Schweden (Stockholm) [108]	1969 1987	34 % 18 %
Griechenland (nördliche Region) [109]	1984 2004	37 % 24 %
Polen (Lódź) [110]	1998 2003	45,4 % 39,4 %

USA (Palo Alto) [111]	1970 2003	24 % 9 %
Costa Rica (Central Valley Region) [112]	1980 2003	70 % 58 %

4.2 Inzidenz in der Schwangerschaft

Bezüglich der Inzidenz in der Schwangerschaft stimmten unsere Ergebnisse mit anderen Untersuchungen beinahe überein. Der steirischen Datenanalyse eines niedergelassenen Labors im Jahr 2012 zufolge wurden in den 10 Jahren davor durchschnittlich 20 akute Infektionen, darunter 5-10 Serokonversionen, pro Jahr registriert. [103] Bei uns wurden pro Jahr durchschnittlich 19 akute Infektionen, darunter sechs Serokonversionen, beobachtet. In anderen europäischen Studien variierte die Inzidenz zwischen 2,4 (Finnland) und 16 (Paris, Frankreich) pro 1000 nicht-immunen schwangeren Frauen. Die Inzidenz unter den werdenden Müttern in den USA lag zwischen 2 und 6 pro 1000. Auch innerhalb der Länder scheint die Inzidenz zu variieren, was vermutlich an unterschiedlichen Aufklärungsmaßnahmen über eine primäre Prävention liegt. [92]

4.3 Vertikale Transmissionsrate

Klinischen Daten zufolge lag in der Steiermark die Zahl der konnatalen Infektionen bei etwa 1 pro 10.000 Geburten pro Jahr. [104] Dieses Ergebnis deckt sich mit unserem, denn auch unsere Untersuchung ergab eine jährliche Inzidenz von 1 pro 10.000 Geburten.

Bei einer klinischen Studie in der das kindliche Outcome nach Erstinfektion der Mutter mit dem Erreger *T.gondii* in der Gravidität in der Steiermark im Zeitraum 1990 - 2007 untersucht wurde, wurden 4 Patienten mit einer symptomatischen und 7 mit einer subklinischen Toxoplasmoseinfektion registriert. [43] In unserer Studie wurde bei drei Kindern eine symptomatische und bei sieben Kindern eine subklinische konnatale Toxoplasmoseinfektion bestätigt.

Anhand der Zahl der konnatalen Toxoplasmose-Fälle in unserer Studienpopulation lässt sich sagen, dass die Toxoplasmoseinfektion in 6,6 % der Fälle von der Mutter

auf den Fetus übertragen wurde. In der Studie von 1990 - 2007 wurde mit 8,7 % für die vertikale Transmissionsrate ein etwas höherer Wert ermittelt. [43] In einer aktuellen Studie in Österreich wurden 13 % für die durchschnittliche Transmissionsrate errechnet. [113] In anderen Ländern sind die Werte zum Teil beträchtlich höher, zum Teil erheblich niedriger. Laut einer empirischen Studie betrug in Frankreich die Transmissionsrate 25 %. [114] Eine weitere französische Studie mit 154 infizierten, unbehandelten Müttern ergab sogar eine Transmissionsrate von ca. 50 – 60 %. [92] In einer italienischen Studie zwischen 1982 - 1991 hatten acht (11 %) von 77 Kindern, von Müttern mit einer gesicherten oder vermutlichen Infektion in der Schwangerschaft, eine konnatale Infektion. Nur ein kleiner Anteil dieser Frauen erhielt keine Therapie in der Schwangerschaft. In der Gruppe der unbehandelten Schwangeren war die Transmissionsrate etwa 50 %. In einer belgischen Studie von 1966 - 75 waren 10 % der Kinder von infizierten, unbehandelten Müttern bei der Geburt infiziert. Die doch relativ beträchtliche Divergenz bezüglich der Transmissionsrate mag an den Unterschieden zwischen den Studiengruppen und den Unterschieden des diagnostischen Programms liegen. Man kann sich nicht auf einen exakten Wert für die Transmissionsrate bei infizierten, unbehandelten Frauen festlegen. Er wird jedoch zwischen 15 – 50 % geschätzt. [92]

Symptomatische Kinder unter den konnatal infizierten Kindern

In einer Studie in Massachusetts (USA), in welcher keine Behandlung in der Schwangerschaft durchgeführt wurde, hatten 20 % der infizierten Kinder intrakranielle Verkalkungen und 2 % vergrößerte Hirnventrikel. Unter diesen Neugeborenen entwickelte einer eine Hemiplegie und vier einen abnormalen Muskeltonus in den ersten Lebensmonaten, was sich aber bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres wieder normalisierte. [92] Bei uns wurde die Mutter des einen Kindes mit Strabismus in der Schwangerschaft behandelt. Bei dem zweiten Kind mit Strabismus und jenem mit einem Hydrocephalus war bezüglich der Therapie der Mutter in der Schwangerschaft nichts bekannt.

4.4 Assoziation zwischen dem Zeitpunkt der mütterlichen Infektion und der Transmission

In der Studie von 1990 - 2007 kam es im 1. Trimenon zu keiner materno-fetalen Übertragung der Infektion. Im 2. Trimenon betrug die Transmissionsrate 3 %. Im 3. Trimenon wurde eine Transmissionsrate von 28 % ermittelt. [43] Bei unseren Untersuchungen wurde im 1. Trimenon ebenfalls keine Transmission eruiert. 6 % betrug die Transmissionsrate im 2. Trimenon und 45 % im 3. Trimenon. Bei einer anderen Analyse der Assoziation zwischen dem Zeitpunkt der mütterlichen Infektion und der Transmission von *T. gondii* auf den Fetus ergab sich ein Risiko für eine konnatale Toxoplasmose von 1,3 % (6 von 479 Kindern) im 1. Trimenon, 10,6 % (17 von 160 Kindern) im 2. Trimenon und 21,7 % (10 von 46 Kindern) im 3. Trimenon. [99] In der Syrocot Studie im Jahr 2007 lag die Transmissionsrate für das 1. Trimenon bei 7 %, für das 2. Trimenon bei 24 % und im letzten Trimenon stieg sie auf 59 %. [80] Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien lässt sich also feststellen, dass unsere Werte in etwa im Mittelfeld liegen.

4.5 Der Ablauf des Screenings auf Toxoplasomseinfektion in der Schwangerschaft

Das Ziel des Toxoplasmose Screening- und Behandlungsprogramms ist es die vertikale Transmission von *T. gondii* und eine klinische Manifestation der konnatalen Toxoplasmose zu reduzieren. Obwohl zahlreiche Studien die Effizienz des Programms aufzeigen, gibt es weltweit noch immer Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Sinnhaftigkeit seiner Durchführung. Zudem sind die prophylaktischen Strategien gegen Toxoplasmose im Gesundheitswesen verschiedener Länder nicht uniform, teilweise unterscheiden sie sich auch in ein und demselben Land. In Frankreich wird bis zum Nachweis einer fetalen Infektion ausschließlich Spiramycin verabreicht. In Deutschland wird bis zur 16 Schwangerschaftswoche Spiramycin als Monotherapie verabreicht, gefolgt von der Kombinationstherapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure, abhängig vom Infektionsstadium des Fetus. Wird eine Infektion des Fetus mittels PCR bestätigt oder weist die sonographische Untersuchung unterschiedliche Symptome (Hydrozephalus, ventrikuläre Dilatation) auf, wird eine Weiterbehandlung bis zur Entbindung mit regulärem Monitoring von

Pyrimethamin- und Sulfadiazin-Konzentrationen im mütterlichen Blut und die Kontrolle möglicher Nebenwirkungen angestrebt. Um die Effizienz des in Deutschland vorherrschenden Therapieschemas zu evaluieren wurde eine retrospektive Analyse von 685 Frauen, die der serologischen Konstellation einer primären Infektion in der Schwangerschaft entsprachen, und deren Kindern durchgeführt. Im Zusammenhang mit einer fortgeschritteneren Gestation und einem erniedrigten Risiko für eine klinische Manifestation wurde dabei eine erhöhte Transmissionsrate festgestellt. Im Vergleich mit Studien aus anderen Staaten, war die allgemeine Transmissionsrate (4,8 %) und die klinische Manifestation bei Neugeborenen (1,6 %) niedriger. Daraus lässt sich folgern, dass die Anwendung von Spiramycin vom Zeitpunkt der Diagnose einer akuten Infektion an, gefolgt von der Einnahme von Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure für mindestens 4 Wochen, im Wechsel mit standardisierten Follow-up Programmen, eine wirksame Reduktion der transplazentaren Transmission des Parasiten ermöglicht und die Krankheitslast eines Neugeborenen erniedrigt. [99] In einer anderen Studie wurde aufgezeigt, dass pränatale Therapie innerhalb von 4 Wochen bei einer Serokonversion das Risiko intrakranieller Läsionen, im Vergleich zu jenen, die nicht behandelt wurden, reduzierte (odds ratio, OR 0,28; 95 % CI:0.08 - 0.75). Es zeigte sich jedoch keine signifikante Wirksamkeit, wenn die Therapie erst nach 4 Wochen eingeleitet wurde (0.76; 95 % CI:0.35 - 1.59). Im Vergleich zur Gabe von Spiramycin allein verdoppelte sich in der Gruppe, die keine Therapie erhielt, das Risiko von intrakraniellen Läsionen, es gibt aber keinen Unterschied zu einer Behandlung mit Pyrimethamin-Sulfonamiden. Es konnte zudem kein Zusammenhang zwischen der Art oder einer zeitlichen Planung der Therapie und dem Risiko von okulären Läsionen festgestellt werden. Das Risiko Folgeschäden am ZNS zu erleiden war in dieser Studie zu Beginn der Schwangerschaft hoch. Mit fortschreitendem Gestationsalter nahm das Risiko zerebraler Schäden ab, das Risiko einer okulären Beteiligung hingegen nahm zu. Nur eine frühzeitige Therapie zeigte im Vergleich mit Fällen mit fehlender Therapie bei intrakraniellen Läsionen einen signifikanten Nutzen. [116] In einer weiteren Studie wurde eine Gruppe von 50 konnatal infizierten Neugeborenen (1983 - 1989), von mit Pyrimethamin-Sulfonamid behandelten Müttern mit einer Gruppe von 51 konnatal infizierten Neugeborenen (1972 - 1982), von mit lediglich Spiramycin behandelten Müttern verglichen. Es ergab sich kein Unterschied bezüglich der klinischen Symptomatik. [115] In Brasilien wurde im

Zeitraum 2003 - 2011 eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt. In Goiania, einer Stadt in Zentralbrasilien, haben Schwangere eine der höchsten Serokonversionsraten weltweit (8,6 %), wodurch auch eine Prädisposition für konnatale Toxoplasmose vorliegt. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Spiramycin bei der Behandlung von infizierten Schwangeren untersucht. In dieser Studie wurden insgesamt 246 Neugeborene eingeschlossen. Etwa 40,7 % (66/162) der Neugeborenen wurden mit einer ernstzunehmenden Infektion geboren. Insgesamt lieferte die Behandlung der Mütter mit Spiramycin einen Benefit, da die vertikale Transmission gemindert wurde. In Fällen, in denen die Schwangeren nicht behandelt wurden, war das Risiko einer schweren Infektion (neurologisch - optisch) des Neugeborenen signifikant erhöht. [117] Bei einer Therapie innerhalb der ersten 4 Wochen, kann eine klinische Manifestation etwa zu 15 % vorkommen. Wird hingegen die Therapie erst nach 8 Wochen eingeleitet, so steigt die Manifestationsrate auf ungefähr 70 %. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass alle infizierten, symptomatischen Kinder, die nach der Geburt Symptome von geringem Ausmaß zeigten, unter Therapie postpartal eine gute Prognose erkennen lassen. Keines der Kinder, die eine Behandlung erhielten, entwickelte Symptome einer klinischen Manifestation. [99] In Ländern, in welchen kein pränatales Screening-Programm durchgeführt wird, kommen schwere Formen der konnatalen Toxoplasmose häufiger vor. Analog dazu weist eine Arbeit aus den USA auf einen beträchtlichen Anteil von 85 % an Kindern mit schweren klinischen Symptomen, aufgrund einer fehlenden Behandlung, hin. [31] Die pränatale Therapie setzte die Trimenon-abhängige Transmissionsrate von 25 % auf 8 % im 1. Trimenon, von 54 % auf 19 % im 2. Trimenon und von 65 % auf 44 % im 3. Trimenon herab. [76] Beim österreichischen Toxoplasmose Register wurden zwischen 1992 und 2008 insgesamt 2.147 Schwangere mit Verdacht auf eine akute *T.gondii*-Infektion eingeschlossen. Jährlich hatten 8,5 von 10.000 Frauen eine akute Infektion in der Schwangerschaft und 1.0 von 10.000 Neugeborenen eine konnatale Infektion, was auf eine Transmissionsrate von etwa 13 % schließen lässt. [113] Unsere Untersuchungen bezogen sich nur auf das Bundesland Steiermark. Bei uns wurden pro Jahr durchschnittlich 19 akute Infektionen in der Schwangerschaft detektiert. Die ermittelte jährliche Inzidenz betrug ebenfalls 1 pro 10.000 und so ergaben sich für die vertikale Transmissionsrate 6,6 %.

5 Limitationen

Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine prospektive auf Evidence-based Medicine Level, sondern um eine retrospektive Studie handelt, ist die Analyse gewissen Beschränkungen unterlegen.

Die Patienten wurden mithilfe der lokalen elektronischen Patientendatenbank der klinischen Abteilung für Neonatologie, welche stationäre Patienten mit der codierten Diagnose OA05 (Toxoplasmose) bzw. DF03 (Risikoschwangerschaft aufgrund mütterlicher Toxoplasmoseinfektion) beinhaltet, gesucht. Falsch codierte Patienten könnten die Analyse verfälscht haben.

Die mangelnde bzw. fehlende Dokumentation bezüglich der Nachsorge ist leider sehr beträchtlich. Dies mag daran liegen, dass die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen von einem großen Anteil nicht eingehalten wurden oder extern durchgeführt wurden.

Obwohl die vorliegenden Daten mit Bedacht gesammelt, ausgewertet und revidiert wurden, lässt sich nicht vollends ausschließen, dass es dennoch zu Fehlern in der Dokumentation, Datenerhebung und Auswertung gekommen sein könnte.

6 Schlussfolgerung

Mit unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die vertikale Transmissionsrate gesunken war. Die Inzidenz konnataler Infektionen betrug in der Steiermark 0,014 %. Es gab kaum klinische Bilder einer schweren, manifestierten konnatalen Infektion.

7 Literaturverzeichnis

- [1] H.Aspöck, H.Flamm, O. Picher: Die Toxoplasmose-Überwachung während der Schwangerschaft-10 Jahre Erfahrung in Österreich. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986), 105-113.
- [2] M.Hayde, A.Pollak, Regina Gratzl, M.Hermon, G.Trittenheim, M.Häusler, W.Arzt, G.Bernaschek: Die Bedeutung der Nachsorge von Kindern mit pränataler Toxoplasmose-Infektion. Mitt.Österr.Ges.Tropenmed.Parasitol. 18 (1996), 125-130.
- [3] Die neu veröffentlichte „österreichische Richtlinie für das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit“ Screening, Therapie und Follow – up findet man auch online <http://www.perinatal.at/sites/richtlinien.html>
- [4] J.P.Dubey: The history of *Toxoplasma gondii* – the first 100 years. In: Journal of Eukaryotic Microbiology Volume 55, Issue 6, November/December 2008, 467–475.
- [5] N.D.Levine: Taxonomy of *Toxoplasma*. In: The Journal of Eukaryotic Microbiology.
- [6] H.Aspöck, H.Auer, J.Walochnik: Toxoplasmose: Harmlose Unpässlichkeit für Gesunde - lebensbedrohliche Krankheit für Ungeborene und für AIDS-Patienten. Nr. 184 (2002), 179-199.
- [7] J.Yamagishi, A.Ueno, J.Watanabe, Y.Suzuki, H.Wakaguri, K.Toya, S.Sugano, C.Sugimoto, M.Igarashi, Y.Nishikawa, X.Xuan. *Toxoplasma* Full-Length cDNA project. Ajioka, JW. *et al.* Expert Rev. Mol. Med. 2001:1-19.
- [8] X.W.Zhou, B.F.Kafsack, R.N.Cole, P.Beckett, R.F.Shen, V.B.Carruthers: The opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii* deploys a diverse legion of invasion and survival proteins. J Biol Chem. 2005 Oct 7; 280(40), 34233-44.
- [9] G.Harley, S. and M.L.Melton: The Fine Structure and Reproduction of *Toxoplasma gondii*. In: The Journal of Parasitology Vol. 54, No. 2 (Apr., 1968), 209-226.
- [10] http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasmose.html
- [11] H.Hof, R.Dörries: *Toxoplasma gondii*. In: Medizinische Mikrobiologie (4.Auflage) Thieme, 505-509.
- [12] J.G.Montoya, O.Liesenfeld: Toxoplasmosis. In: The Lancet, Volume 363, Issue 9425, 12 June 2004, 1965-1976.

- [13] J.P.Dubey, N.L.Miller, J.K.Frenkel: The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. *J Exp Med.* 1970 Oct 1; 132 (4), 636-62.
- [14] A.Kaye: Toxoplasmosis: diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants. In: *J Pediatr Health Care* 2011; 25 (6), 355–64.
- [15] J.Jones, M.D., M.P.H., A.Lopez, M.H.S., M.Wilson: Congenital Toxoplasmosis. In: *American Family Physician.* 2003 May 15; 67(10), 2131-2138.
- [16] L.D.Sibley, A.Khan, J.W.Ajioka, B.M.Rosenthal: Genetic diversity of *Toxoplasmosa gondii* in animals and humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Sep 27; 364(1530), 2749-61.
- [17] M.L.Dardé: *Toxoplasma gondii*, "new" genotypes and virulence. In: *Parasite.* 2008 Sep; 15(3), 366-71.
- [18] H.Długońska: *Toxoplasma gondii*--known and unknown parasite. In: *Wiad Parazytol.* 2008; 54(3), 199-204.
- [19] F.R.Gangneux, M.L.Dardé: Clinical Microbiology Reviews Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. In: *Clinical Microbiology Reviews* April 2012 vol. 25 no. 2, 264-296.
- [20] P.Deplazes, F.Grimm: Toxoplasmose. In: *Medizinische Parasitologie, WS 2003/04.*
- [21] J.G.Montoya, J.S.Remington: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. In: *Clinical infectious diseases*, 2008: 47 (15 August), 555-564.
- [22] L.M.Weiss, J.P.Dubey: Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol.* Author manuscript, Jul. 1 2009, 39(8), 895-901.
- [23] G.Ockert: Epidemiologie der *Toxoplasma*-Infektion. In: "*Toxoplasmose - Erreger und Krankheit*", Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 30-42.
- [24] B.L.Herwaldt: Laboratory-Acquired Parasitic Infections from Accidental Exposures. In: *Clin Microbiol Rev.* Oct 2001; 14(4), 659–688.
- [25] A.M.Tenter, A.R.Heckerth, L.M.Weiss: *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* 2000 Nov; 30 (12-13), 1217-58.
- [26] M.H.Yudin, C.Paquet: Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. Published January 2013, 1-6.

- [27] R.E.Gilbert: Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicenter case-control study." *BMJ* 321 (July 15 2000), 142-7.
- [28] U.Gross: Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose. In: *Gesundheitsschutz* 2004, 692-697.
- [29] B.Knerer, M.Hayde, G.Gratz, G.Bernaschek, W.Strobl, A.Pollak: Direkter Nachweis von *Toxoplasma gondii* mit Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnostik einer fetalen *Toxoplasma*-Infektion. In: *Wien. Klin. Wochenschr.* 107 (1995), 137-140.
- [30] B.Hirrlinger, P.Hohlfeld: Ein neues Paradigma für das Toxoplasmose-Screening. In: *Gynäkologie* 2/2009, 5-7.
- [31] T.R.Olariu, J.S.Remington, R.McLeod: Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. In: *Pediatric Infectious Diseases J* 2011;30(12),1056–61.
- [32] U.Groß, T.Roos, K.Friese: Toxoplasmose in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2001, 98(49), 3293-3300.
- [33] D.Dunn, M.Wallon, F.Peyron, E.Petersen, C.Peckham, R.Gilbert: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May 29; 353 (9167),1829-33.
- [34] R.Thiebaut, S.Leproust, G.Chene, R.Gilbert: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369,115-22.
- [35] R.Gilbert, L. Gras: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog* 2003; 110, 112-20.
- [36] U.Gross, A. Hruzik, H. Hlobil: Toxoplasmose und Schwangerschaft. In: *Der Gynäkologe*. October 2009, Volume 42, Issue 10, 793-798
- [37] L.M.Weiss, K.Kim: *Toxoplasma gondii*, the model apicomplexan: perspectives and methods, first edition 2007
- [38] K.M.Boyer, E.Holfels, N.Roizen, C.Swisher, D.Mack, J. Remington, S.Withers, P.Meier, R. McLeod: Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 192, Issue 2, February 2005, 564–571.
- [39] L.Matter, D.Burki, A.Keller: *Viollier Interpretation: Infektion-Toxoplasma gondii/Toxoplasmose last update 27/4/2011*

- [40] C.D.Mitchell, S.S.Erlich, M.T. Mastrucci, S.C.Hutto, W.P.Parks, G.B.Scott: Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. In: *Pediatric Infectious Disease Journal* 1990 Vol. 9 No. 7, 512-518.
- [41] G.Desmouts, J.Couvreur. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med.* 1974 Feb; 50(2), 146-59.
- [42] A.Strauss, I.M. Heer, S.Müller-Egloff, A.Burges *Ultraschallpraxis:Geburtshilfe undGynäkologie*, 2. Auflage (10.Juni.2008), 296-298.
- [43] M.Huber: Kindliches Outcome nach Erstinfektion der Mutter mit dem Erreger *Toxoplasma gondii* in der Gravidität, Diplomarbeit, Juli 2009
- [44] P.A.Moncada, J.G.Montaya: Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jul; 10 (7), 815-28.
- [45] B.Jost, F.Touafek, A.Fekkar, R.Courtin, M.Ribeiro, D.Mazier, L.Paris: Utility of Immunoblotting for Early Diagnosis of Toxoplasmosis Seroconversion in Pregnant Women, *Clin Vaccine Immunol.* Nov 2011; 18(11), 1908–1912.
- [46] U.Gross, U.Reichard: Antibody analysis, Pränatale Toxoplasmose. *Der Mikrobiologe* 9.Jg.1999, 121-124.
- [47] <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/t/Toxoplasmose-Antikoerper.htm> Stand: 15.12.2014
- [48] N.Tekkesin: Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: a review
- [49] J.Suter, S.Blatter, M.Bittar, E.H. Viollier Toxoplasmose-IgG-Avidität: Welchen Stellenwert hat sie in der Schwangerschaft? *Kongressbeitrag Schweiz Med Wochenschr* 1999;129, 1938–41.
- [50] M.Saathoff, H.M.Seitz, M.F.Roca de Schröder: IgM-ISAGA-Titer und -Indices als Indikatoren für frische Toxoplasma-Infektionen und weitere serologische Diagnostik zur Ermittlung der Infektionsdauer.,In: *LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine*. Volume 20 (5) de Gruyter – Jan1,1996
- [51] E.E.Petersen: Komplementreaktion (KBR) Indikation In: *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe* 2010, 37.
- [52] H.Mehlhorn: *Toxoplasma gondii* In: *Die Parasiten des Menschen:Erkrankungen erkennen, bekämpfen und vorbeugen* 2012, 63-67.

- [53] H.Aspöck, A.Pollak: Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria, *Scand J Infect Dis Suppl.* 1992; 84, 32-7.
- [54] A.Calderaro, S.Peruzzi, G.Piccolo, C.Gorrini, S.Montecchini, S.Rossi, C.Chezzi, G.Dettori: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection, *Int J Med Sci* 2009; 6(3), 135-136.
- [55] C.Press, J.G.Montoya, J.S.Remington: Use of a Single Serum Sample for Diagnosis of Acute Toxoplasmosis in Pregnant Women and Other Adults *J. Clin. Microbiol.* July 2005 43:7, 3481-3483.
- [56] H.Aspöck: Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria. *arch pediatr* 2003, 10(1), 16-17.
- [57] A.Haßl, H.Aspöck: Der Aviditätstest zum Nachweis von *Toxoplasma*-Frischinfektionen, In: *Mitt. Österr. Ges.Tropenmed. Parasitol.* 19 (1997), 125- 128.
- [58] L.M.Signorell, D.Seitz, S.Merkel, R.Berger, C.Rudin: Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland, 1982-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25, 123-8.
- [59] O.Dornblüth, T.Dörner, J.Feldkamp, J.Kunze, R.Pfzmann, M.Radke, B.Schönberger, G.Springer, E.Straube, W.Straube: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 10785 Berlin, 2004
- [60] M.Wallon, D.Dunn, D.Slimani, V.Girault, F.Gay-Andrieu, F.Peyron: Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999; 158, 645-9.
- [61] J.G.Montoya: *The Journal of Infectious Diseases Laboratory Diagnosis of Toxoplasma gondii Infection and Toxoplasmosis*, 41-42.
- [62] F.Dallenbach, G.Piekarski: Über den Nachweis von *Toxoplasma gondii* im Gewebe mit Hilfe markierter fluoreszierender Antikörper (Methode nach Coons) *Virchows Arch. Path. Anat.* 333, 607-618.
- [63] Y.Sterkers, F.Pratlong, S.Albaba, J.Loubersac, MC.Picot, V.Pretet, E.Issert, P.Boulot. P.Bastien: Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol.* 2012 Dec; 50 (12), 3944-51.
- [64] L.Thalib, L.Gras, S.Romand, A.Prusa, MH.Bessieres, E.Petersen, RE.Gilbert: Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005; 112, 567-74.
- [65] P.Hohlfeld, F.Daffos, J.M.Costa, Ph.Thulliez, F.Forestier, M.Vidaud: Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *N Engl J Med* 1994; 331, 695-699.

- [66] B.Vaudaux, C.Rudin, C.Kind, U.B.Schaad, H.E.Gnehm, D.Nadal, S.Suter, A.Calame, P.Hohlfeld: Toxoplasmose congénitale: prise en charge pédiatrique [Congenital toxoplasmosis: pediatric approach. Consensus report of the Swiss infectious disease pediatricians]. Schweiz Med Wochenschr Suppl 1995; 65, 70-81.
- [67] R.E.Gilbert, L.Gras, M.Wallon, F.Peyron, A.E.Ades, D.T.Dunn: Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 motherchild pairs in Lyon, France. Int J Epidemiol 2001; 30, 1303-8.
- [68] J.Schoeps: Die Bedeutung der kongenitalen Toxoplasmose-Infektion für die ätiologische Röntgendiagnostik von organischen Defekterkrankungen des Zentralnervensystems Fortschr Röntgenstr 1951; 74(1), 101-104.
- [69] H.Henkes, W.Schörner, R.Jochens, Ph.Lang, B Ruf, W.Heise, M.Trautmann, R.Felix: Cerebral and meningeal manifestations of AIDS: Sensitivity of CT and T₂-weighted MR (129 Patients), Fortschr Röntgenstr 1990; 153(9), 303-312.
- [70] A.Daveluy, F.Haramburu, H.Bricout, S.Di Costanzo, A.Fourrier, H.-K.Tan, R.Gilbert, F.Kieffer, R.Thiébaud: Prevention of Congenital Toxoplasmosis: A European initiative on the state-of-science, Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis In: European TOXO PREVENTION Project Full report Version August 24th, 2005
- [71] K.Aktories, U.Förstermann, F.B.Hofmann, K.Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10.Auflage
- [72] H.Scholz, B.H.Belohradsky, R.Bialek, U.Heininger, H.W.Kreth, R.Roos: 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.
- [73] B.J.Freij, J.L.Sever: 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.
- [74] B.Ruf: Toxoplasmose, Therapeutische Aspekte .Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 18 (1996), 97-114.
- [75] R.Gilbert: Toxoplasmosis In: Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment. Edited by McIntyre J, Newell ML. United Kingdom: Cambridge University Press; 2000, 305-320.

- [76] C.B.Wilson, J.S.Remington: Toxoplasmosis. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Edited by Feigin RD, Cherry JD. 3 edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992, 2057-2069.
- [77] C.J.Beckers, D.S.Roos, R.G.Donald, B.J.Luft, J.C.Schwab, Y.Cao, K.A.Joiner: Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in *Toxoplasma gondii*. Implications for the target of macrolide antibiotics. *J.Clin Invest.* Jan. 1995; 95(1), 367-376.
- [78] C.M.Spencer, K.L.Goa: Atovaquone July 1995, Volume 50, Issue 1, 176-196.
- [79] W.Foulon, I.Villena, B.Stray-Pedersen, A.Decoster, M.Lappalainen, J.M.Pinon, P.A.Jenum, K.Hedman, A.Naessens: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180, 410-5.
- [80] D.Serranti, D.Buonsenso, P.Valentini: Congenital Toxoplasmosis treatment, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2011; 15, 193-198.
- [81] R.McLeod, F.Kieffer, M.Sautter, T.Hosten, H.Pelloux: Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* vol.104 no.2 Rio de Janeiro Mar. 2009.
- [82] Toxoplasmose und Schwangerschaft – wie effektiv ist eine Therapie? Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft „Toxoplasmose“ Bonn, 29.01.2007.
- [83] R.Gilbert. Treatment for congenital toxoplasmosis: findings out what works. Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, UCL, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK
- [84] C.S.Peckham, S.Logan, Screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Arch Dis Child*, 1993. 68(1 Spec No), 3-5.
- [85] S.M.Hall: Congenital toxoplasmosis. *Bmj*, 1992. 305(6848), 291-7.
- [86] A.Lopez, M.H.S., V.J.Dietz, M.D., M.Wilson, M.S., T.R.Navin, M.D., J.L.Jones, M.D., M.P.H.: Preventing Congenital Toxoplasmosis, *Division of Parasitic Diseases*
- [87] C.Giannoulis, B.Zournatzi, A.Giomisi, E.Diza: Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Hippokratia* 2008, 12 (3), 139-143.
- [88] M.Breugelmans, A.Naessens, W.Foulon: Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med*, 2004. 32(3), 211-4.

- [89] L.H.Newton, S.M.Hall: A survey of health education material for the primary prevention of congenital toxoplasmosis. *Commun Dis Rep CDR Rev*, 1995. 5(2), 21-7.
- [90] L.Lachhman, S. & H.Zhou: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, Volume 8, Issue 9, 2012, 1305-1308.
- [91] RE.Gilbert, CS.Peckham: Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9(3), 135-41.
- [92] A.Eskild, A.Oxman, P.Magnus, A.Bjørndal, L.S.Bakketeig: Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *Journal of Medical Screening* 1996; 3 , 188-194.
- [93] J.Christoph: Strategien zur Diagnostik und Behandlung der pränatalen Toxoplasma-Infektion, *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004; 208(1), 10-16.
- [94] M.Wallon, C.Liou, P.Garner: Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of ...*BMJ*.1999 June 5; 318 (7197), 1511-1514.
- [95] H.Hlobil, K.Naser: *Kosten-Nutzen-Relation des Toxoplasma-Screenings*. Einleitung und Mitt. *Österr. Ges.Tropenmed. Parasitol.* 18 (1996), 79-86.
- [96] E.Stillwaggon, C.S.Carrier, M.Sautter, R.McLeod: Maternal Serologic Screening to Prevent Congenital Toxoplasmosis: A Decision-Analytic Economic Model September 27, 2011
- [97] P.A.Raeber, K.Biedermann, M.Just, P.Zuber: Prevention of congenital toxoplasmosis in Europe. *Schweiz Med Wochensh* 1995; 65 (Suppl.): 96S–102S.
- [98] D.Jeannel, D.Costagliola, G.Niel, B.Hubert, M.Danis: What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? *Lancet* 1990; 336 , 359–61.
- [99] A.Hotop, H.Hlobil, U.Gross: Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11), 1545-52.
- [100] Toxoplasma Checkliste Gynäkologie März 2010 Konsensus „Toxoplasma-Screening und Therapie in Österreich“
- [101] Chimeric antigens of *Toxoplasma gondii*: toward standardization of toxoplasmosis serodiagnosis using recombinant products. *Journal of clinical microbiology* Year: 2006, Volume: 44, Issue: 6, 2133-40.

- [102] A.Sanecka, E.M.Frickel : Use and abuse of dendritic cells by *Toxoplasma gondii*. Volume 3, Issue 7, 2012, 678-689.
- [103] O.Feenstra: Jahresbericht zum steiriswchen Seuchenplan 2012, 10.Ausgabe
- [104] U.Sagel, A.Kramer, R.T.Mikolajczyk: Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000-2007. *BMC Infect Dis.* 2011; 11 , 348.
- [105] T.Henri, S.Jacques, L.Rene: Twenty-two years screening forttoxoplasmosis in pregnancy: Liege, Belgium. *Scand J Infect Dis 84 (Suppl)*, 1992, 84–85.
- [106] T.Ancelle, V.Goulet, V.Tirard-Fleury, L.Baril, C.Mazaubrun, Ph.Thulliez, M.Weislo, B.Carme: La toxoplasmosis chezla femme enceinte en France en 1995. *Bull Epidemiol Hebdom Direct Gen 51*, 227–228.
- [107] A.E.Ades, D.J.Nokes: Modeling age and time specific incidence from seroprevalence: Toxoplasmosis. *Am J Epidemiol 137*, 1993, 1022–1034.
- [108] D.J.Nokes, M.Forsgren, E.Gille, I.Ljungstrom: Modelling toxoplasma incidence from longitudinal seroprevalence in Stockholm, Sweden. *Parasitology 107*, 1993, 33–40.
- [109] E.Diza, F.Frantzidou, E.Souliou, M.Arvanitidou, G.Gioula, A.Antoniadis: Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in northern Greece during the last 20 years. *Clin Microbiol Infect 11*, 2005, 719–723.
- [110] D.Nowakowska, B.Stray-Pedersen, E.Spiewak, W.Sobala, E.Matafiej: Prevalence and estimated incidence of *Toxoplasma* infection among pregnant women in Poland: a decreasing trend in the younger population. *Clin Microbiol Infect 12*, 2006, 913–917.
- [111] J.S. Remington, R.McLeod, P.Thulliez, G.Desmonts: Toxoplasmosis. Chapter 31. In: JS Remington and J Klein, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (6th ed.). WB Saunders, Philadelphia, 2006, 947–1092.
- [112] M.Zapata, L.Reyes, I.Holst: Disminución en la prevalencia de anticuerpos contra *toxoplasma gondii* en adultos del valle central de Costa Rica. *Parasitol Latinoam 60*, 2005, 32–37.
- [113] A.R.Prusa, D.C.Kasper, A.Pollak, A.Gleiss, T.Waldhoer, M.Hayde: The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992–2008 *Clinical Infectious Diseases Advance Access published October 16, 2014*
- [114] M.Wallon, F.Peyron, C.Cornu: Congenital *Toxoplasma* infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013; 56, 1223–31.

[115] R.Thiébaud, V.Leroy, A.Alioum, C.Binquet, G.Poizat, L.R.Salmi, L.Gras, R.Salamon, R.Gilbert, G. Chêne: Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Jan 1;124 (1) , 3-9.

[116] L.Gras, M.Wallon, A.Pollak, M.Cortina-borja, B.Evengard, M.Hayde, E.Petersen, R.Gilbert: Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres Volume 94, Issue 12, December 2005, 1721–1731.

[117] M.M.Avelino, W.N.Amaral, I.M.X.Rodrigues, A.R.Rassi, M.B.F.Gomes, T.L.Costa, A.M.Castro: Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs