

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
der Technischen Universität München
[Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Wagner, Ph. D. (Melbourne)]

**Untersuchungen zur Epidemiologie, Diagnose und
Therapie der Toxoplasmose unter besonderer
Berücksichtigung der Augenbeteiligung**

Susanne Molzberger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. R. Disko
2. Univ.-Prof. Dr. I. Braveny

Die Dissertation wurde am 04.01.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. Problematik	1
1.2. Fragestellung	1
<u>2. Material und Methodik</u>	2
2.1. Zusammenstellung und Auswahl der Literatur	2
2.2. Bezugsquellen	2
<u>3. Ergebnisse</u>	3
3.1. Geschichte der Toxoplasmose	3
3.2. Ätiologie der Toxoplasmose	5
3.2.1. Morphologie und Biologie von <i>Toxoplasma gondii</i>	5
3.2.2. Entwicklungs- und Lebenszyklus von <i>Toxoplasma gondii</i>	9
3.2.3. Übertragungswege und Infektionsquellen für den Menschen	12
3.3. Epidemiologie der Toxoplasmose	18
3.3.1. Durchseuchungsrate	18
3.3.2. Serokonversionsrate in der Schwangerschaft	22
3.3.3. Transplazentare Übertragungsrate	22
3.3.4. Fetale Schäden in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt	23
3.4. Klinik der Toxoplasmose	26
3.4.1. Klinik der erworbenen Toxoplasmose	26
3.4.1.1. Allgemeine Symptome	26
3.4.1.2. Augensymptome	27
3.4.2. Klinik der konnatalen Toxoplasmose	29

3.5. Augentoxoplasmose	31
3.5.1. Epidemiologie	31
3.5.2. Klinik	32
3.6. Manifestationen der Toxoplasmose bei AIDS-Patienten	41
3.6.1. Primärinfektion	41
3.6.2. Lokale Reaktivierung einer chronischen Toxoplasmose	43
3.6.3. Reaktivierung einer pränatalen Organtoxoplasmose	45
3.6.4. Differentialdiagnosen der Retinochorioiditis bei AIDS-Patienten	46
3.7. Diagnostik der Toxoplasmose	51
3.7.1. Allgemeine Diagnostik bei Toxoplasmose	51
3.7.1.1. Klinische Diagnostik	51
3.7.1.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	51
3.7.1.1.2. Apparative Untersuchung	51
3.7.1.1.3. Invasive Diagnostik	54
3.7.1.2. Labordiagnostik	55
3.7.1.2.1. Allgemeine Laborparameter	55
3.7.1.2.2. Serologie	56
3.7.1.2.3. Direkter Parasitennachweis	78
3.7.1.2.4. Antigen-Nachweis	81
3.7.1.2.5. Direkter DNA-Nachweis	82
3.7.2. Spezielle Diagnostik bei Augentoxoplasmose	84
3.7.2.1. Klinische Diagnostik	84
3.7.2.2. Labordiagnostik	86
3.7.2.3. Kammerwasser-Untersuchung	87
3.8. Differentialdiagnosen	89
3.9. Therapie der Toxoplasmose	93
3.9.1. Allgemeine Bemerkungen	93
3.9.2. Die Medikamente im einzelnen	95
3.9.2.1. Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure: Standard-Therapie bei Toxoplasmose	95
3.9.2.2. Spiramycin	97
3.9.2.3. Clindamycin	98
3.9.2.4. Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)	99
3.9.2.5. Atovaquon	99
3.9.2.6. Azithromycin	100
3.9.2.7. Kortikosteroide	100

3.9.3. Konkretes therapeutisches Vorgehen	101
3.9.3.1. Therapie der Retinochorioiditis	101
3.9.3.2. Therapie bei postnatal erworbener Toxoplasmose	105
3.9.3.3. Therapie bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose	105
3.9.3.4. Therapie während der Schwangerschaft	108
3.9.3.5. Therapie bei kongenitaler Infektion	110
3.10. Prophylaxe der Toxoplasmose	113
3.10.1. Primärprävention der kongenitalen Toxoplasmose	113
3.10.2. Sekundärprävention der kongenitalen Toxoplasmose	115
3.10.3. Tertiärprävention der kongenitalen Toxoplasmose	118
<u>4. Diskussion der Ergebnisse</u>	120
<u>5. Zusammenfassung</u>	129
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	131
<u>7. Abkürzungsverzeichnis</u>	178
<u>8. Danksagung</u>	179
<u>9. Lebenslauf</u>	180

1. Einleitung

1.1. Problematik

Toxoplasma gondii, dem Erreger der Toxoplasmose, kommt auf dem Gebiet der Infektiologie große Bedeutung zu. Weltweit sind je nach Altersgruppe bis zu 30% der Bevölkerung infiziert (89). Eine typische Manifestation dieser Erkrankung ist die Augentoxoplasmose, die die häufigste Ursache einer Retinochorioiditis beim Menschen darstellt (258, 279) und vor allem bei kongenital erworbener Infektion auftritt. Sie äußert sich meist in einer fokal nekrotisierenden Entzündung von Netz- und Aderhaut und hinterlässt typische pigmentierte Narben, wodurch das Sehvermögen akut gefährdet sein kann. Ein Befall der Makula führt nicht selten zur Erblindung. Je früher der Erreger im Verlauf der Schwangerschaft auf den Feten übertragen wird, desto schwerwiegender sind die resultierenden fetalen Schäden. Deshalb kommt gerade der pränatalen Diagnostik ein hoher Stellenwert zu. Eine rechtzeitige Therapie kann das Ausmaß der Schädigungen reduzieren.

1.2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich in erster Linie mit der Problematik der Augentoxoplasmose. Nach einer kurzen Zusammenfassung der wichtigsten ätiologischen Daten von Toxoplasma gondii wird auf die Epidemiologie eingegangen, um einen Überblick über die geographische Verbreitung des Parasiten und die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung zu geben. Die verschiedenen Manifestationsmöglichkeiten der kongenitalen und postnatal erworbenen Toxoplasmose sollen in dieser Arbeit ebenfalls näher beleuchtet werden. Um auf die spezielle Infektionsgefahr immunsupprimierter Patienten hinzuweisen, ist den Manifestationen der Toxoplasmose bei AIDS-Patienten ein eigenes Kapitel gewidmet. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf dem umfangreichen Gebiet der Diagnostik, vor allem der Serologie. Aktuelle serologische Nachweismethoden werden im Hinblick auf ihre Spezifität und Sensitivität miteinander verglichen.

In der Toxoplasmosetherapie gab es in letzter Zeit einige neue Forschungsergebnisse, die sich jedoch in der Praxis erst noch bewähren müssen. Die übliche nebenwirkungsreiche Standardkombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin stellt aufgrund ihrer starken Wirksamkeit nach wie vor den Hauptpfeiler der Therapie dar. Verschiedene alternative Therapieansätze werden vorgestellt und nach ihren Indikationen geordnet. Aktuelle Probleme der Prophylaxe und des Schwangeren-Screenings sollen am Ende dieser Arbeit diskutiert werden.

2. Material und Methodik

2.1. Bezugsquellen

Verschiedene Suchmaschinen im Internet (z. B. Medline, PubMed) sowie der „Index Medicus“ halfen mir bei der Literatursuche zum Thema „Toxoplasmose“. In der Bibliothek des Klinikums rechts der Isar München fand ich einen Großteil der wissenschaftlichen Artikel. Weitere Textstellen ließen sich in der wissenschaftlichen Bibliothek des Klinikums Großhadern, in der Medizinischen Lesehalle am Beethovenplatz und in der Bayerischen Staatsbibliothek München nachschlagen. Fachbücher aus den Bereichen Ophthalmologie und Mikrobiologie dienten ebenfalls als Grundlage. Einige Abstracts und Artikel konnte ich direkt aus dem Internet beziehen.

2.2. Zusammenstellung und Auswahl der Literatur

Die wissenschaftlichen Artikel wurden von mir nach ihren jeweiligen Schwerpunkten geordnet und systematisch bearbeitet. Um globale epidemiologische Zusammenhänge besser darstellen zu können, erschien es mir sinnvoll, neben Veröffentlichungen aus dem europäischen und nordamerikanischen Raum auch solche aus Ländern der Dritten Welt mit einzubeziehen.

3. Ergebnisse

3.1. Geschichte der Toxoplasmose

Die Geschichte der Toxoplasmose begann 1908 mit der Entdeckung des bogenförmigen Protozoons bei dem nordafrikanischen Nagetier Gundi (*Ctenodactylus gundi*) durch *C. Nicolle* und *L. Manceaux* (Tunesien) (263). Etwa gleichzeitig fanden *A. Splendore* (Brasilien) beim Kaninchen und *N. Mine* (Japan) bei einem Maulwurf den Erreger (249, 362). In den darauffolgenden Jahren kam es bei vielen verschiedenen Tierarten zur Beschreibung des Toxoplasma, wobei die jeweils entsprechenden Eigennamen verwendet wurden (z. B. *T. cuniculi*, *T. canis*, *T. talpae*, *T. avium*) (382, 407). Bald erkannt man jedoch, dass es sich immer um ein und denselben Parasiten handelte, der ein ungewöhnlich breites Wirtsspektrum besitzt. 1923 diagnostizierte *J. Janku* (Prag) den ersten Toxoplasmose-Fall bei einem Menschen mit Hydrozephalus, Mikrophthalmus, Kolobom und Netzhautveränderungen. Dabei gelang der mikroskopische Nachweis von Parasitenzysten in der Retina (194). Fünf Jahre später wurde dieses Protozoon von *C. Levaditi* als Toxoplasma klassifiziert (222, 307). Die erstmalige Isolierung von *Toxoplasma gondii* und dessen Züchtung im Tierversuch erfolgte 1937 durch *A. Wolf*, *D. Cowen* und *B. H. Paige*, die den Parasiten jedoch erst 1939 als Toxoplasma klassifizierten (307, 415, 416).

Im Jahre 1941 konnte die Toxoplasmose durch *A. B. Sabin* und *J. Warren* zum ersten Mal erfolgreich mit Sulfonamiden behandelt werden (382). Bis heute stellen Sulfonamide einen wirksamen Bestandteil der Toxoplasmosetherapie dar.

Sabin und *Ruchman* entwickelten 1942 den Neutralisationstest. Auch die Komplementbindungsreaktion (KBR) wurde in diesem Jahr von *Warren* und *Sabin* in die Toxoplasmose-Diagnostik eingeführt (307), wo sie noch heute einen wichtigen Platz einnimmt. 1947 isolierte *Robinson* Toxoplasmen aus dem Liquor bei erworbener Toxoplasmose mit Enzephalitis und Chorioretinitis (307).

Mit der Entwicklung ihres Farbstoff-Tests legten *A. B. Sabin* und *H. A. Feldman* 1948 einen entscheidenden Grundstein in der Diagnostik der Toxoplasmose (333). Der daraufhin nach ihnen benannte Sabin-Feldman-Test gilt nach wie vor als „Goldener Standard“, an dem andere Tests gemessen werden. Seine hohe Sensitivität und Spezifität machen ihn zu einem wichtigen Bestandteil der Toxoplasmosedagnostik.

Im selben Jahr wurde von *J. K. Frenkel* der Intradermal- bzw. Kutan-Test entwickelt, der bis in die 70er Jahre einen bedeutenden Platz in der Diagnostik einer chronischen

Toxoplasmeninfektion einnahm (114, 307). Mit seiner Hilfe konnte die Infektionshäufigkeit in einer Population festgestellt werden (382). Drei Jahre später beschrieben *Siim* und *Gard/Magnusson* unabhängig voneinander erstmals die Lymphadenitis toxoplasmotica (125, 352, 353), die von der österreichischen Pathologin Alexandra Piringer-Kuchinka bereits in den 40er Jahren genau studiert worden war. Ihre Veröffentlichungen kamen jedoch erst später heraus (288, 289). Mitte der 50er Jahre gelang der Nachweis von Toxoplasma-Zysten in Schweinefleisch (402). Den entscheidenden Hinweis auf die Bedeutung der Katze im Entwicklungszyklus von *Toxoplasma gondii* lieferte *W. M. Hutchison* im Jahre 1965 (180). Bis etwa 1970 konnte der Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii* durch mehrere voneinander unabhängige Forschungsgruppen endgültig aufgeklärt werden (90, 116, 181, 401).

3.2. Ätiologie der Toxoplasmose

3.2.1. Morphologie und Biologie von *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii ist ein weltweit verbreitetes, obligat intrazelluläres Protozoon aus dem Stamm der *Apicomplexa* (siehe Tabelle 1). Bei Warmblütern wie Säugetieren und Vögeln gibt es vermutlich nur eine Spezies, das *Tx. gondii*, während Schlangen, Frösche und andere wechselwarme Tiere wohl noch weitere Arten, z. B. das *Tx. hammondi*, aufweisen (223).

Reich:	Einzeller
Unterreich:	Protozoen
Stamm:	Parasiten mit Apikomplexen (Apicomplexa)
Klasse:	Sporozoen
Unterklasse:	Coccidien
Ordnung:	Eucoccidien
Unterordnung:	Eimeriinen
Gattung:	Toxoplasma
Spezies:	<i>gondii</i>

Tabelle 1: Klassifikation von *Toxoplasma gondii*

Toxoplasmen kommen in drei Entwicklungsstadien vor:

1. als ca. 4x8 µm große sichelförmige Trophoziten (auch Endo- oder Tachyzoiten genannt),
2. als runde Gewebssysteme mit einem Durchmesser von ca. 100-300 µm, die in ihrem Inneren mehrere tausend Bradyzoiten (Zystoziten) enthalten, und
3. als ovale Oozysten mit 9x14 µm Durchmesser (93, 183, 190, 216, 306).

1. Tachyzoiten

Toxoplasma gondii erhielt seinen Namen aufgrund der bogenförmigen Gestalt der Tachyzoiten (τόξον = griech. für Bogen) (190, 273). Der Zellkern befindet sich entweder im Zentrum (273, 306) oder im abgerundeten Ende der Zelle (siehe Abbildung 1) (273, 407). Der vordere, leicht zugespitzte Zellpol enthält den Apikalkomplex, der aus einem Konoid mit sekretorischen Elementen (Rhoptrien) besteht und für das Eindringen in die Wirtszelle benötigt wird (344).

Geißeln, Zilien oder Pseudopodien werden nicht beschrieben (306, 407). Trotzdem sind die Parasiten bei +37°C beweglich, vermutlich mit Hilfe eines direkt unter der Zellwand gelegenen Fibrillennetzes aus argyrophilen Fasern, das am vorderen Drittel der Zelle am stärksten ausgebildet ist (407) und somit rüsselartige Bewegungen mit dem Vorderende ermöglicht.

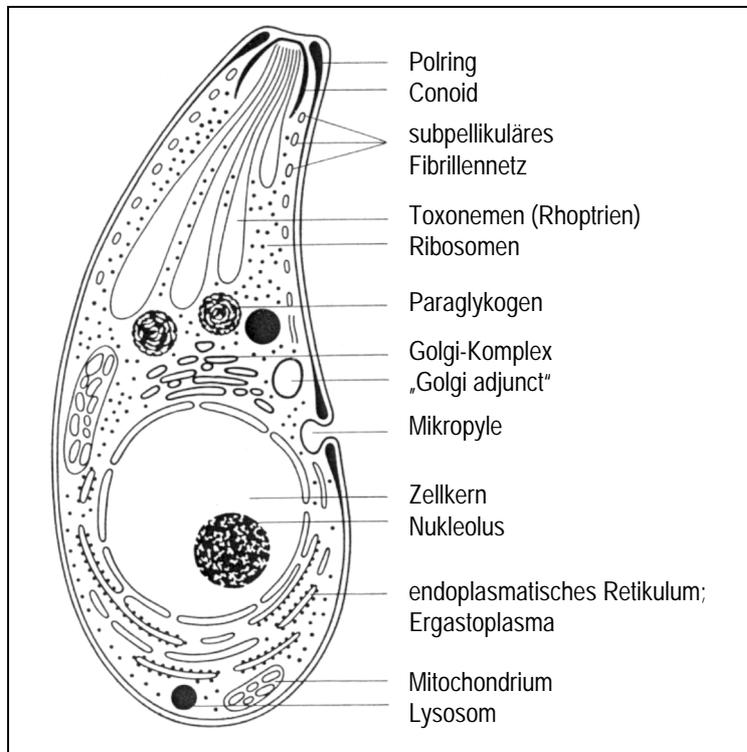


Abbildung 1: *Toxoplasma gondii*: Schematische Darstellung eines Tachyzoiten (nach 407)

Die Tachyzoiten erreichen eine Länge von 5 bis 9 µm und eine Breite von 1 bis 4 µm (273, 407). In Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium variieren Größe und Form erheblich, wobei intrazelluläre Trophozoiten meist kleiner sind als extrazelluläre und ihre ursprünglich halbmondförmige Gestalt eher plump-oval erscheint. Die Einwirkung von Antikörpern führt meist zu Pleomorphie, wodurch besonders die histologische Identifizierung erschwert wird (407).

Tachyzoiten sind gramnegativ und lassen sich entweder mit Giemsa- (273, 306, 407), Hämatoxylin-Eosin- (HE-) oder van-Gieson-Färbung (leuchtend gelb) mikroskopisch darstellen (273), die Vitalfärbung gelingt mit alkalischer Methylenblau-Lösung (273, 407). Im Phasenkontrastmikroskop erkennt man lebende Trophozoiten an der stahlblauen Farbe ihres Zytoplasmas, während abgestorbene Parasiten ein schmutzig-braunes Zytoplasma aufweisen. Auch der Einfluss von Antikörpern führt zu einer braunen Farbe (407).

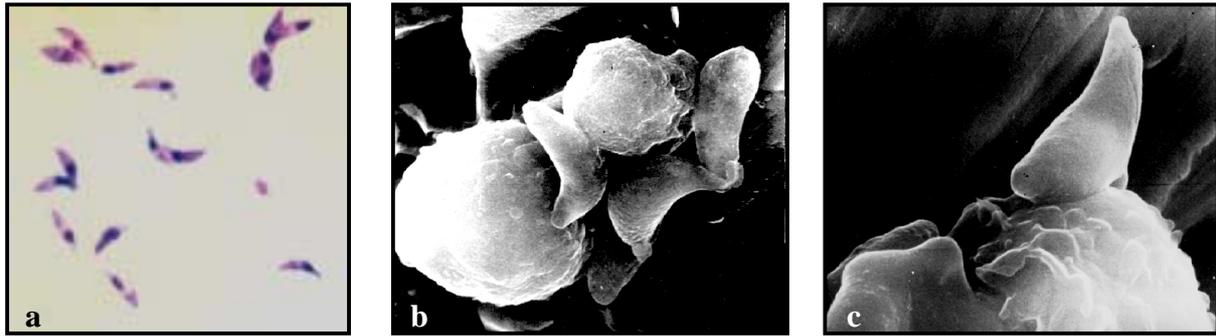


Abbildung 2a: Freie Tachyzoiten von *Toxoplasma gondii* (Peritonealexsudat Maus), Giemsa-Färbung (Prof. Dr. R. Disko, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der TU München)

Abbildungen 2b, 2c: *Toxoplasma gondii*. Tachyzoiten im Peritonealexsudat der Maus (elektronenmikroskopische Aufnahme).

(Dr. D. Steriu, Institutul Cantacuzino Splaiul Independentei 103, 70100, Sector 6, Bucuresti, Romania)

Die Parasiten können alle Warmblüterzellen mit Ausnahme kernloser Erythrozyten befallen. Nach dem Eindringen bilden sie eine parasitophore Vakuole, in der sie sich durch Endodyogenie (siehe Abbildung 3) schnell vermehren (306, 344, 407). Dabei entstehen aus einer Mutterzelle zwei Tochterzellen. Etwa alle fünf bis neun Stunden findet eine Teilung statt. Bei einer Zahl von etwa 256 Tachyzoiten platzt die Wirtszelle, und die Parasiten werden freigesetzt (344). Im Stadium der akuten Infektion sind sie im Gewebe nachweisbar. Durch Einfrieren und Auftauen, Austrocknung und Magensekretion werden sie zerstört (306). Die Anzüchtung gelingt in der Peritonealflüssigkeit von Mäusen, in Gewebekulturen oder in Hühnereiern (306), wobei die letztgenannte Methode heute kaum mehr angewandt wird.

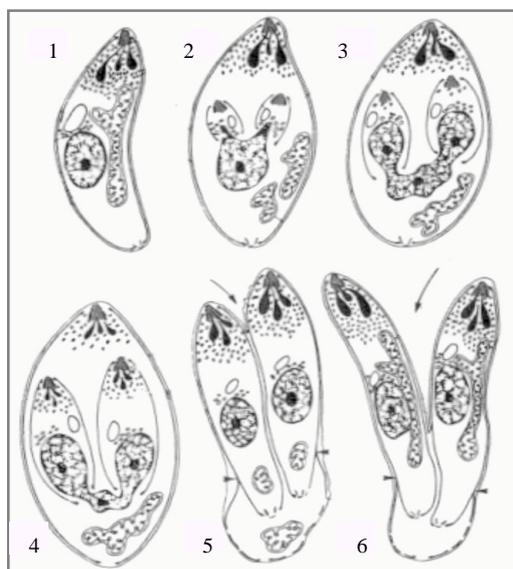


Abbildung 3: Schematische Darstellung der verschiedenen Stadien der Endodyogenie (nach 343a):

- (1) Trophozoit
- (2) beginnende Tochterzellbildung
- (3) + (4) fortschreitende Tochterzellbildung
- (5) + (6) Ausschlüpfen der Tochterzellen

2. Zysten

Gewebiszysten entwickeln sich innerhalb der Wirtszellen und können Tausende von Organismen enthalten, die sich langsamer vermehren als die Tachyzoiten und deshalb auch „Bradyzoiten“ genannt werden. Die Zysten sind Dauerformen und erreichen einen Durchmesser von 10 bis 300 μm (205, 306, 407). Die PAS-(Perjodsäure-Schiff-) Färbung eignet sich zum Nachweis. Die im Verhältnis zu den parasitophoren Vakuolen relativ derbe, zweischichtige Zystenwand lässt sich auch mit Silbernitrat färben (306). Ob die Zystenwand ein Produkt des Parasiten oder der Wirtszelle darstellt, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden (340, 344, 407).

Zysten haben eine wichtige Bedeutung bei der Übertragung der Toxoplasmose, da sie im Gewebe vorkommen und auf diese Weise Bestandteil der Nahrung fleischfressender Tiere und des Menschen sein können (306). Des weiteren scheinen sie die Ursache der rezidivierenden disseminierten Infektion sowohl bei immunsupprimierten Patienten als auch bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Retinochorioiditis zu sein (306).

Verdauungsflüssigkeiten vernichten die Zystenwand, doch die dabei frei werdenden Toxoplasmen können trotz der digestiven Enzyme mehrere Stunden überleben. Zerstört werden die Zysten durch Erhitzen auf 60°C , Einfrieren bei -20°C und anschließendes Auftauen sowie durch Austrocknung (306, 340).

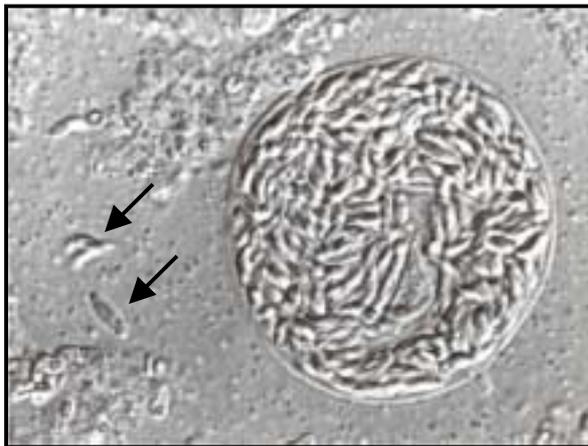


Abbildung 4: *Toxoplasma gondii*. Zyste und Einzelparasiten (Pfeile) aus dem Gehirn einer Maus. Zystendurchmesser ca. 70 μm . (343a)

3. Oozysten

Oozysten sind rund bis oval und haben einen Durchmesser von 9 bis 14 μm (183, 190, 306). Ausgeschieden werden sie ausschließlich von Mitgliedern der Katzenfamilie. Etwa 3 bis 24 Tage nach erfolgter Infektion beginnt eine Katze, Oozysten mit dem Kot auszuscheiden

(Präpatenz). Diese Phase dauert etwa 7 bis 20 Tage (306). An einem einzigen Tag können bis zu 2 Millionen Oozysten freigesetzt werden (344). Anschließend erfolgt die Sporulation, deren Dauer von der Außentemperatur abhängt. Die dabei entstehenden sporulierten Oozysten (Sporozysten) sind infektiös. Bei 24°C ist dieser Vorgang nach 2 bis 3 Tagen abgeschlossen, während er bei Temperaturen um 11°C 2 bis 3 Wochen dauern kann. Unter 4°C und über 37°C findet keine Sporulation statt (306). Unter warmen und feuchten Bedingungen bleiben die Oozysten mehrere Monate bis über ein Jahr lang infektiös (306, 344). Trockene Hitze (über 66°C) oder kochendes Wasser machen sie unschädlich (306).

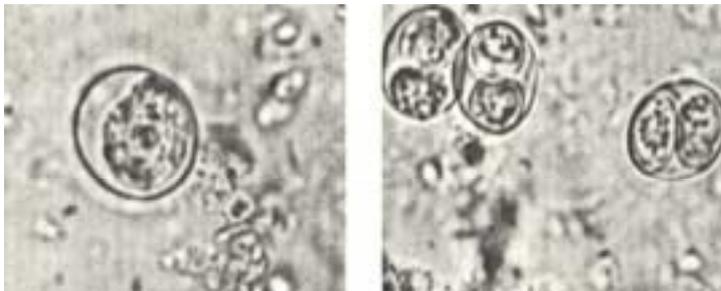


Abbildung 5: *Toxoplasma gondii*. Oozysten vor und nach der Sporulation (306)

3.2.2. Entwicklungs- und Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii*

Im Zwischenwirt durchlaufen die Parasiten im Anschluss an die orale Aufnahme von Zysten oder sporulierten Oozysten eine extraintestinale ungeschlechtliche Entwicklungsphase. Sie penetrieren die Darmwand, gelangen ins Blut oder in die Lymphe und von dort aus in das Zytoplasma kernhaltiger Wirtszellen vor allem in ZNS, Muskulatur und retikuloendotheliales System. Dort bilden sie eine parasitophore Vakuole, in der sie sich durch Endodyogenie vermehren (407). Dabei entstehen jeweils zwei Tochterindividuen (Endozoiten), die bei Ruptur der Zellwand des Mutter-Toxoplasma ins benachbarte Gewebe gelangen und dort wiederum Zellen befallen. Dieser Vorgang führt im Gewebe zu Nekrosen mit Entzündungsreaktionen (183).

Das intakte menschliche Immunsystem beendet die intrazelluläre Vermehrung früher oder später, und die Erreger kapseln sich in Gewebszysten ab, um sich dort als Zystozoen oder Bradyzoiten sehr viel langsamer zu entwickeln. Solche Zysten können einen Durchmesser von bis zu 300 µm erreichen und jahrzehntelang überleben. Solange sie vorhanden sind, bleibt in der Regel die Immunität gegen Toxoplasmen erhalten. Ist das gesamte Immunsystem geschwächt oder irreparabel geschädigt, kann die Ruptur einer Zyste die chronische Infektion reaktivieren (205).

Toxoplasmosezysten sind hauptsächlich im ZNS, in der Retina sowie in Herz- und Skelettmuskulatur zu finden; sie kommen jedoch auch in anderen Organen vor (143a, 183, 190, 205, 306, 344). Die besondere Affinität zum ZNS ließ sich durch experimentelle Untersuchungen an Mäusen eindeutig nachweisen. Im Gehirn fanden sich etwa zehnmals so viele Zysten wie in den übrigen Organen (143a).

Als Endwirte fungieren ausschließlich Katzen (v. a. die Hauskatze, aber auch Raubkatzen) oder Katzenartige, die sich entweder durch die Aufnahme sporulierter Oozysten aus der Umwelt oder durch rohes zystenhaltiges Fleisch infizieren (122, 183, 344). In ihrem Dünndarmepithel findet die geschlechtliche Differenzierung und Vermehrung der Parasiten (Gamogonie) statt. Sie beginnt mit dem Eindringen der Parasiten in die Epithelzellen des Dünndarms, wo sich sexuell differenzierte Formen bilden. Nach mehreren Befruchtungsvorgängen entstehen Zygoten, die in sogenannten Oozysten enthalten sind und als solche mit dem Kot ausgeschieden werden. Diese Oozysten gelten erst dann als infektiös, wenn durch Sporulation aus der Zygote zwei Sporozysten mit je vier Sporozoiten entstanden sind (205, 344). Ihre Widerstandsfähigkeit lässt sie bei ausreichender Feuchtigkeit mehrere Jahre lang überleben.

Gleichzeitig kann jedoch wie im Zwischenwirt auch eine ungeschlechtliche Entwicklung (Schizogonie) stattfinden. Dabei entstehen ebenfalls Toxoplasmen-haltige Vakuolen, in denen sich die Parasiten im Unterschied zum Zwischenwirt durch Endopolygenie vermehren. Aus einer Mutterzelle bilden sich dabei nicht nur zwei, sondern 32 Tochterindividuen heraus (407), die bei Ruptur der Vakuole ins Gewebe gelangen. Es können auch Gewebszysten als Dauerstadium gebildet werden.

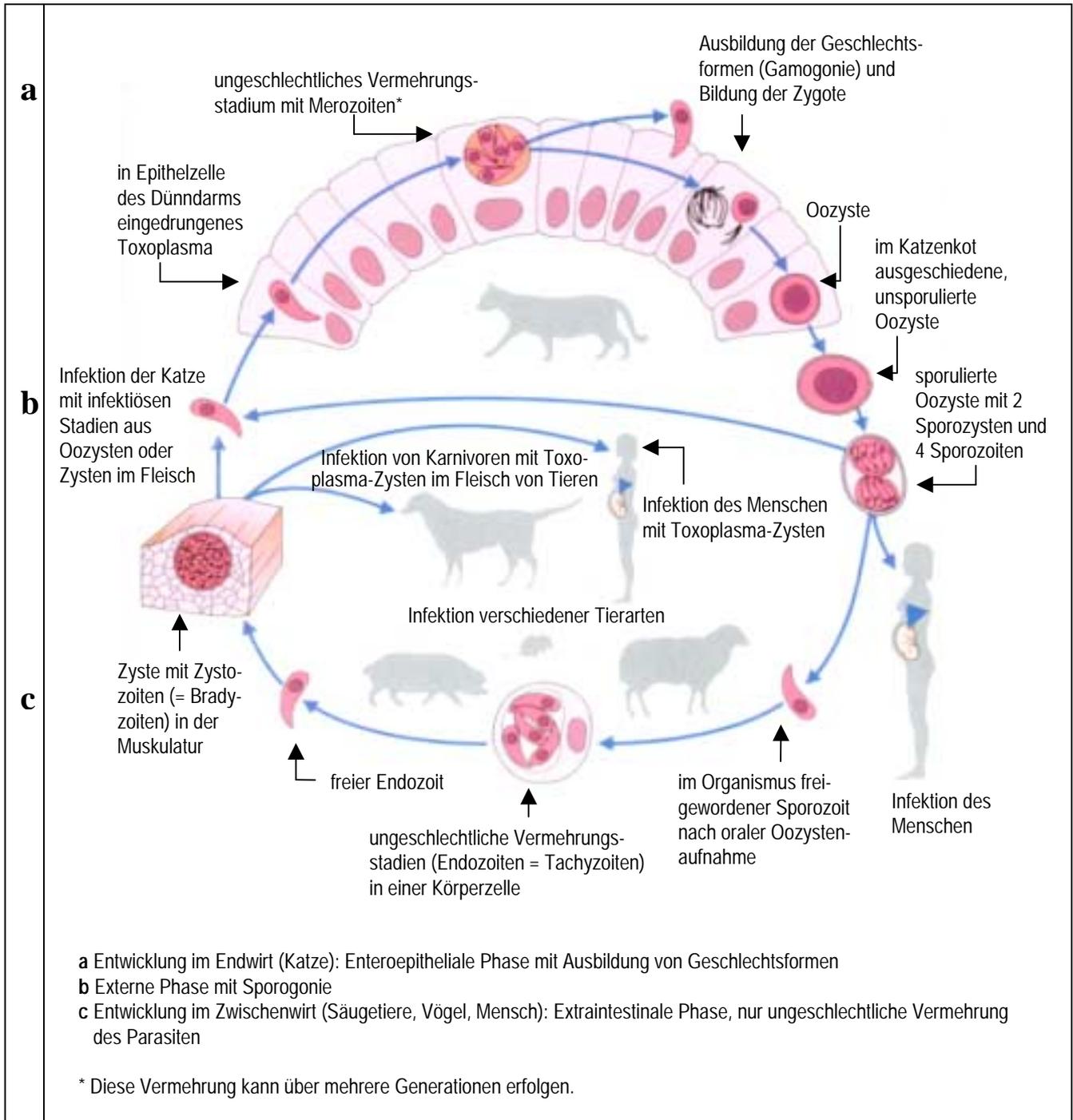


Abbildung 6: *Toxoplasma gondii*: Entwicklungszyklus (nach 205)

3.2.3. Übertragungswege und Infektionsquellen für den Menschen

Eine Toxoplasmen-Infektion des Menschen kann auf verschiedene Arten erfolgen:

1. durch die orale Aufnahme von Zysten aus rohem bzw. halbrohem Fleisch,
2. durch den Kontakt mit sporulierten Oozysten aus der Umgebung,
3. diaplazentar als einzige *direkte* Übertragungsform von Mensch zu Mensch,
4. über Bluttransfusionen und Transplantationen,
5. durch Laborinfektionen.

1. Orale Aufnahme von Zysten aus rohem/halbrohem Fleisch

Der Mensch infiziert sich hauptsächlich durch zystenhaltiges rohes oder ungenügend erhitztes Fleisch von Schwein, Schaf oder Ziege; seltener sind Rind und Geflügel Ursache einer Infektion (16, 46, 183, 190, 340). In Deutschland und anderen Industrienationen gilt zystenhaltiges Fleisch als häufigste menschliche Infektionsquelle (104, 115, 344). Auch bei Warmblütern kommt es durch die orale Aufnahme Toxoplasmen-haltigen Fleisches (z. B. Futterfleisch, Nagetiere) zur Infektion (190).

Da die Schweinehaltung inzwischen modernisiert wurde, ist die Gefahr einer Kontaminierung mit Toxoplasmen bedeutend gesunken. In der Literatur finden sich zur Durchseuchung bei Schweinen stark schwankende Angaben von 1 bis 65% bzw. 12 bis 98%. Beim Rind blieb die Kontaminationsrate im Vergleich dazu jedoch unverändert. Sie betrug 0 bis 66% bzw. 2 bis 35% (221, 266, 340). Rindfleisch scheint allerdings für den Menschen nicht infektiös zu sein, da bei Rindern nur in der Retina Parasiten nachgewiesen werden konnten, nicht jedoch in der Muskulatur (344). Man geht davon aus, dass Rinder die Toxoplasmen relativ rasch eliminieren können und deshalb als Infektionsquelle keinen hohen Stellenwert einnehmen (183). In Gebieten, wo Rindfleisch roh oder halbroh gegessen wird, kann jedoch eine Übertragung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Schafe dürften bei der Infektionsübertragung eine bedeutendere Rolle spielen. Gerade in Deutschland weisen sie eine sehr hohe Prävalenz für *Toxoplasma gondii* auf. 55 bis 88% der hiesigen Schafe sind mit Toxoplasmen infiziert (30, 122). Auch in Frankreich kommt ihnen als Infektionsquelle Bedeutung zu (344). Eine ähnlich hohe Durchseuchungsrate konnte bei Ziegen nachgewiesen werden (122). Kaninchenfleisch spielt als Infektionsquelle für den Menschen keine Rolle, da es für gewöhnlich nicht in rohem Zustand verzehrt wird (89, 224). Geflügel ist wahrscheinlich ebenfalls ohne wesentliche

epidemiologische Bedeutung (16, 266, 313). Die Übertragung durch Hühnereier und Milchprodukte kann weitgehend ausgeschlossen werden (89, 183, 224, 266). Eine Infektion durch rohe Milch, besonders Ziegenmilch, ist äußerst selten (266). Der Genuss von Eier- und Milchspeisen sowie Salat und anderen Gemüsesorten beeinflusste in einer Studie von *Stürchler et al.* das Infektionsrisiko nicht (374). Auch bei Fisch ist die Übertragung auszuschließen (183).

Im Zusammenhang mit rohem Fleisch kann es z. B. durch Finger-Mund-Kontakt bei der Verarbeitung zu Schmierinfektionen kommen. Auch über kontaminierte Küchenutensilien oder Arbeitsflächen sowie durch das Rauchen von Zigaretten beim Umgang mit rohem Fleisch ist eine Infektion möglich (183).

Alle tiefgekühlten (unter -18°C) oder auf eine Kerntemperatur von mindestens 70°C erhitzten Lebensmittel sind im Hinblick auf eine mögliche Toxoplasmose ebenso ungefährlich wie lang gereifte, gepökelte oder getrocknete rohe Fleischwaren (Salami etc.) (183).

In wechselwarmen Tieren wie Schlangen, Fröschen und Reptilien erfolgt keine Vermehrung von *Toxoplasma gondii*. Bei ihnen wurden zwar weitere verwandte Arten nachgewiesen, diese haben jedoch keine humanmedizinische Bedeutung. Somit scheiden diese Tiere als Infektionsquelle aus (16).

2. Kontakt mit sporulierten Oozysten aus der Umgebung

Während Säugetiere (wie z. B. Schwein, Rind, Schaf, Hund, Katze; Wildtiere), viele Vogelarten und der Mensch nur als Zwischenwirte fungieren, stellen Katzen (Feliden) die einzigen Endwirte für Toxoplasmen dar (190, 205). Sie infizieren sich entweder durch die Aufnahme sporulierter Oozysten aus der Umgebung oder beim Genuss rohen Fleisches, das Toxoplasma-Zysten enthält (183).

Im Dünndarm der Katze kommt es nach der Infektion zu einer geschlechtlichen Vermehrung der Toxoplasmen und kurze Zeit später zur Ausscheidung von Oozysten im Katzenkot (183, 190). Bei einer Infektion aufgrund von Zysten sind die Oozysten in Abhängigkeit von Feuchtigkeit und Wärme frühestens 2 bis 7 Tage nach der Ausscheidung infektiös. Bei einer Oozysten-Infektion verlängert sich dieser Zeitraum auf bis zu 24 Tage (414). Da die perorale Aufnahme der ausgeschiedenen Oozysten für den Menschen eine Infektion nach sich ziehen kann, gilt der Kontakt zu Katzen als bedeutender Risikofaktor im Erwerb einer Toxoplasmose (340).

Der Mensch kann sich besonders beim Umgang mit Katzenklos und anderen Katzenutensilien infizieren (183). Bei täglicher Reinigung der Katzentoilette besteht allerdings keine Infektionsgefahr, da die Oozysten ihre Infektiosität erst nach einigen Tagen erlangen (414). Auch über Katzenkot-verunreinigte Erde bei Gartenarbeit und in der Landwirtschaft sind perorale Schmutz- und Schmierinfektionen möglich (124, 190). Katzenexkrementen in Sandkästen stellen ein großes Problem dar, da Kinder gerne alles in den Mund stecken und so ständig der Infektionsgefahr ausgesetzt sind (183, 190, 340). Weiterhin kann eine Infektion über organisch gedüngte oder mit Exkrementen kontaminierte Nahrungspflanzen (Salat, Obst, Gemüse) erfolgen, wenn diese nicht ausreichend gewaschen werden (124, 183, 266). Fliegen, Küchenschaben und möglicherweise andere Insekten können Oozysten auf Lebensmittel übertragen (306). In seltenen Fällen ist auch Wasser, das vermutlich Oozysten enthielt, als Übertragungsweg beschrieben worden (23, 124, 265, 306). Die Möglichkeit einer aerogenen Oozysten-Aufnahme wurde bisher noch nicht eindeutig geklärt (266). Der direkte Katzenkontakt stellt wahrscheinlich im Gegensatz zu o. g. Punkten eine geringere Infektionsgefahr dar (183).

In Deutschland sind schätzungsweise 55 bis 59 Prozent der Katzen mit Toxoplasmen infiziert (94). Die Zahl der Oozystenausscheider liegt dagegen nur zwischen 1,4 und 2 Prozent (192, 208, 209). Eine akut infizierte Katze kann zwei bis drei Wochen lang täglich bis zu 2 Millionen Oozysten ausscheiden. Nach dieser Akutphase ist ein erneutes Ausscheiden von Oozysten („reshedding“) sehr selten und lässt sich epidemiologisch vernachlässigen (265, 344).

3. Diaplazentare Übertragung

Infiziert sich eine seronegative Frau während einer Schwangerschaft erstmals mit Toxoplasmen, dann können die Erreger diaplazentar auf den Feten übertragen werden. Eine schicksalhafte Gefährdung des Kindes ist damit jedoch nicht zwangsläufig verbunden (284a). Eine rechtzeitig eingeleitete Therapie der Mutter kann die Infektion des Kindes in 70 bis 80% der Fälle verhindern oder zumindest die Symptome der konnatalen Toxoplasmose mildern (88, 345).

Das Risiko einer Primärinfektion bewegt sich bei Schwangeren zwischen 0,2 und 2,2% und liegt somit nicht höher als bei gleichaltrigen Frauen. In etwa 50% der Fälle kommt es dabei zu einer fetalen Infektion. Das Übertragungsrisiko steigt allerdings im Verlauf der Schwangerschaft und beträgt im letzten Trimenon etwa 60 bis 70% (siehe Tabelle 8). Für

Mitteleuropa ergibt sich damit im Durchschnitt eine konnatale Infektionshäufigkeit von 0,1 bis 0,2%. Genauere Zahlen sind im Kapitel „Epidemiologie“ angegeben.

Auch bei immunkompetenten Frauen, die sich weniger als 6 Monate vor Beginn der Schwangerschaft mit Toxoplasmen infizieren, besteht ein gewisses Risiko, die Infektion zu übertragen (80, 88, 238, 306). *Pons et al.* beschreiben einen Fall von konnataler Toxoplasmose bei einem Feten, dessen Mutter sich etwa 2 Monate vor Schwangerschaftsbeginn erstmals infiziert hatte (296). In der 30. Schwangerschaftswoche wurde aufgrund einer ausgeprägten ZNS- und Herzbeteiligung des Feten bei serologisch nachgewiesener kongenitaler Toxoplasmose eine Interruptio durchgeführt. Bei der Autopsie fanden sich multifokale periventrikuläre und kortikale Toxoplasmoseherde mit bilateralen Ventrikelerweiterungen, eine Myokarditis sowie Veränderungen im Sinne einer interstitiellen Pneumonie, die sich mit einer Toxoplasmose in Zusammenhang bringen ließen. Organische Toxoplasma-Zysten konnten nicht nachgewiesen werden (296).

Von einigen Autoren wurden Fälle kongenitaler Toxoplasmeninfektionen bei Kindern chronisch infizierter Mütter beschrieben. *Gavinet et al.* berichten von einem 9 Monate alten Kind mit makulärer Retinochorioiditis und positivem spezifischem IgM-Titer, bei dessen latent infizierter Mutter vermutlich eine erneute Infektion durch Katzenkontakt zwischen der 11. und 28. Schwangerschaftswoche stattfand (128).

Ein weiterer Fall der Reinfektion bei einer chronisch infizierten Mutter mit stabilen Anti-Toxoplasma-IgG-Titern bis zur 10. Schwangerschaftswoche wird von *Dollfus et al.* beschrieben (88). Das Kind kam mit hohen spezifischen IgG-Werten und positiven IgM- und IgA-Titern sowie einer Cataracta congenita und einer atrophischen Makulaläsion zur Welt. Zum Zeitpunkt der Geburt wies die Mutter stark erhöhte IgG- und IgA-Level auf. Spezifische IgM-Antikörper waren nicht nachzuweisen.

In einem anderen Fall kam es trotz latenter Infektion der Mutter zum Spontanabort aufgrund einer erneuten Infektion, die sich anhand steigender spezifischer IgG-Spiegel und primär hoher IgA-Titer belegen ließ (110). Auch dabei scheint der Kontakt zu einer jungen Katze von Bedeutung gewesen zu sein. Eine Immundefizienz bestand nicht. Fünf weitere Fälle, bei denen trotz chronischer Infektion eine kongenitale Toxoplasmose auftrat, werden von *Desmonts* und Mitarbeitern geschildert (80). Dabei wiesen 4 von 5 Frauen eine Immunmangelerkrankung auf. In einem Fall kam es bei intaktem Immunsystem zwei Monate vor der Konzeption zu einer toxoplasmotisch bedingten Lymphadenopathie der Mutter als Manifestation einer Primärinfektion. Die serologische Diagnostik sechs und zwölf Wochen nach Beginn der Schwangerschaft ergab leicht erhöhte spezifische IgG-Titer (IFT 1:200) und negative IgM-

Titer. Daraufhin wurde auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet. Das Kind entwickelte im Alter von 3 Monaten eine bilaterale Toxoplasmose-Retinochorioiditis, und wenige Monate später konnten intrakranielle Verkalkungen sowie ein Hydrozephalus diagnostiziert werden (80).

Obwohl diese Fälle kongenitaler Toxoplasmeninfektionen bei Kindern chronisch infizierter Mütter in der Literatur erwähnt werden, kann man grundsätzlich davon ausgehen, dass bei einer chronisch infizierten immunkompetenten Schwangeren für den Feten keine Infektionsgefahr besteht. Die überwiegende Mehrheit der Autoren ist der Ansicht, dass die fetale Infektion ausschließlich im Falle einer mütterlichen Primärinfektion während der Schwangerschaft auftritt (46, 85, 144, 284a, 390a).

Eine Schweizer Forschungsgruppe fand bei infizierten Müttern signifikant niedrigere mittlere Konzentrationen an β -Carotin (Vitamin A) und α -Tocopherol (Vitamin E) im Serum. Ob der Mangel an diesen Vitaminen einen Einfluss auf die Infektionsbereitschaft hat, konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden (374).

4. Übertragung durch Bluttransfusionen und Transplantationen

Das Vorhandensein von Gewebszysten in Transplantaten kann nicht immer ausgeschlossen werden. Daher ist auch eine akute Infektion über diesen Weg möglich (68, 306, 327, 360). *Blanc-Jouvan et. al.* schildern die Übertragung im Rahmen einer Lebertransplantation, wobei die zuvor seronegative Empfängerin innerhalb von 50 Tagen nach der Operation eine fokal nekrotisierende Retinochorioiditis sowie Zeichen einer Infektion aufwies (28). Im Serum des Spenders konnten spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen werden.

Auch Blutkonserven können kontaminiert sein. Toxoplasmen ließen sich vor allem in kernhaltigen Hämatocyten nachweisen (265).

5. Übertragung durch Laborinfektionen

Laborinfektionen sind relativ selten und entstehen meist durch spritzende infektiöse Flüssigkeiten, woraus sich bei Augenkontakt eine schwere Konjunktivitis ergeben kann (365). Auch Druckempfindlichkeit des Auges und Ödembildung der betroffenen Gesichtshälfte mit anschließender Lymphadenitis wurden nach okulärer Toxoplasmeninfektion beschrieben (164). Der Umgang mit kontaminierten Injektionsnadeln stellt für Labormitarbeiter ebenfalls ein potentiell Risiko dar (164). *Wildführ* und *Wildführ* beschreiben 4 Laborinfektionen; zwei

davon traten nach Verletzung an Injektionskanülen auf (406). In beiden Fällen entwickelte sich nachfolgend eine generalisierte Toxoplasmose mit hohen SFT-Titern.

Eine Übertragung durch Bisse infizierter Labortiere kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (408). In einem Toxoplasmose-Labor sollten deshalb neben der strikten Einhaltung der geltenden Arbeitsschutzvorschriften zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um das Infektionsrisiko so gering wie möglich zu halten. Dazu zählt z. B. das Tragen von Schutzbrille und Gummihandschuhen beim Umgang mit infizierten Tieren. Toxoplasma-seronegative Personen sollten möglichst nicht im Labor eingesetzt werden (408).

3.3. Epidemiologie der Toxoplasmose

3.3.1. Durchseuchungsrate

Weltweit sind schätzungsweise 30% der Bevölkerung mit Toxoplasmen infiziert (89). Dabei gibt es starke regionale Unterschiede. Die Ausbreitung von *Toxoplasma gondii* hängt von den vorherrschenden Klimabedingungen ab (370). Einer Literaturstudie von *Zuber* und *Jacquier* zufolge trifft man in Mitteleuropa auf eine höhere Seroprävalenz als in Großbritannien oder Skandinavien (418). In Norwegen herrscht z. B. ein relativ niedriges Infektionsrisiko. Nur wenige Menschen haben sich dort bis zur Pubertät bereits infiziert. Die Erstinfektionsgefahr für schwangere Frauen ist daher besonders hoch (370). Auch in Nordamerika, Südostasien und Ozeanien wurden geringere Toxoplasmoseprävalenzen ermittelt, während Lateinamerika und Äquatorialafrika ähnliche Durchseuchungsraten wie Mitteleuropa aufwiesen (418). Innerhalb Europas ist die Seroprävalenz in Frankreich am höchsten, was sich vermutlich durch den vermehrten Genuss von rohem oder halbrohem Fleisch erklären lässt (siehe Tabelle 2) (61, 74). Die Durchseuchung steigt in der Regel mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10% und erreicht bei 60-65jährigen bis zu 70% (190). In den Tabellen 3, 4 und 5 lässt sich ebenso wie in Abbildung 7 die Altersabhängigkeit erkennen.

<i>Land</i>	<i>untersuchte Gruppe/Alter</i>	<i>seropositiv</i>	<i>Quellen</i>
Deutschland (1994)	Frauen im gebärfähigen Alter	34-42%	25, 96, 316
Schweiz (1995)	Frauen im gebärfähigen Alter	40%	185
Frankreich (Raum Paris 1986)	Frauen im gebärfähigen Alter	80-96%	53
Frankreich (1987/88)	Frauen im gebärfähigen Alter	60-70%	74
Jugoslawien (1988-91)	Frauen im gebärfähigen Alter	78%	85
Norwegen (1980)	Frauen im gebärfähigen Alter	12%	366
Kanada (1988)	Frauen im gebärfähigen Alter	20-40%	318
Nigeria	Frauen im gebärfähigen Alter	43,7%	269a
Deutschland (Berlin 1988)	schwangere Frauen	53,8%	191
Deutschland (Bad.-Württ. 1991)	schwangere Frauen	36%	121
Österreich (1983)	schwangere Frauen (20/45 J.)	41%/61%	241
Jugoslawien (1988-91)	schwangere Frauen (28 J.)	86%	85
Slowenien (1992)	schwangere Frauen	50,9%	227
Norwegen (1979)	schwangere Frauen (20/40 J.)	10%/20%	371
Oslo (Mitte der 70er Jahre)	schwangere Frauen	13%	368
USA (1988)	schwangere Frauen	38,7%	346
Australien (1983)	schwangere Frauen	45%	347
Schweiz (1990-91)	Gebärende	46,1%	184
Norwegen (1979)	20jährige Rekruten	12%	372
Costa Rica	15-26jährige Patienten	61,4%	117a
Nigeria	15-18jährige Patienten	25%	269a
Nigeria	39-42jährige Patienten	71,4%	269a
Deutschland (Westberlin 1974)	40jährige Patienten	bis 73%	4
Schweiz (1995)	40-70jährige Patienten	68,7%	185
Großbritannien (1969/83)	60jährige Patienten	>50%	107, 152
Deutschland (1973)	Frauen über 66 Jahre	92%	39
ehemalige DDR	Patienten aller Altersgruppen	50%	265
Frankreich (Raum Paris 1988)	Patienten aller Altersgruppen	ca. 90%	245
Schweiz (1995)	Patienten aller Altersgruppen	52,4%	185
USA (1988)	Patienten aller Altersgruppen	bis zu 50%	245

Tabelle 2: Toxoplasmose-Seroprävalenz in verschiedenen Ländern

<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Prävalenz [%]</i>
20	27
30	33
40	45
>40	>50

Tabelle 3: Altersabhängige Seroprävalenz bei Frauen in Deutschland 1987 (97)

<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Prävalenz [%]</i>
20 (Schwangere)	ca. 10
40 (Schwangere)	20
45 (alle Patienten)	23
85 (alle Patienten)	46

Tabelle 4: Altersabhängige Seroprävalenz bei Frauen in Norwegen 1979/80 (370)

<i>Alter [Jahre]</i>	<i>Prävalenz [%]</i>
0-4	6,9
5-9	11,3
10-14	13,8
15-29	17,8
30-49	22,5
≥50	34,9

Tabelle 5: Altersabhängige Seroprävalenz bei Frauen und Männern in Niamey, Niger 1992 (203)

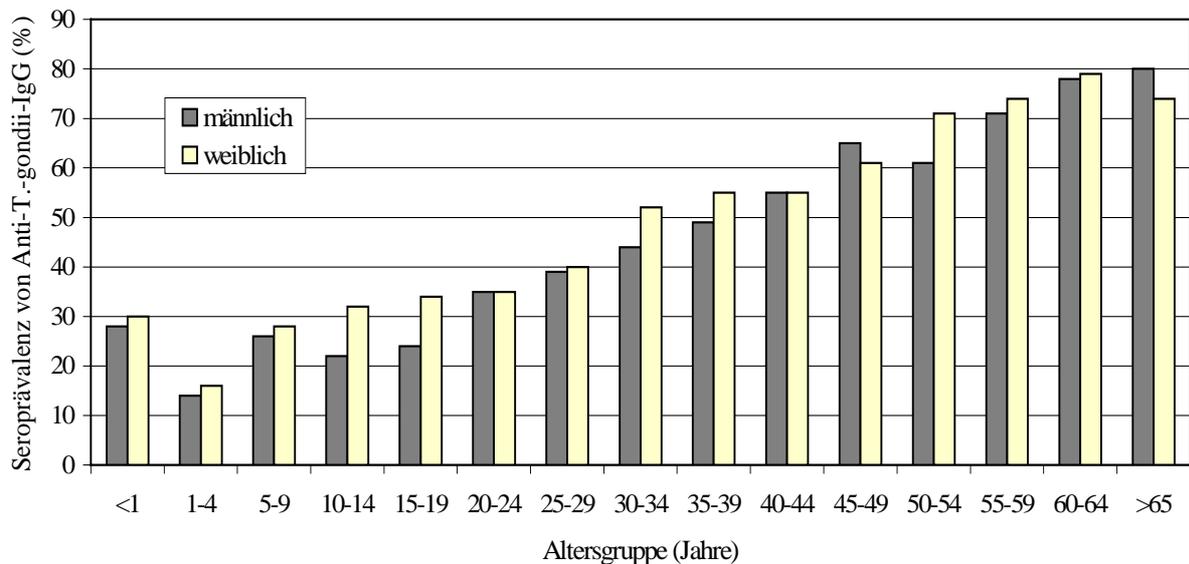


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Seroprävalenz von Anti-T.-gondii-IgG nach Altersgruppe und Geschlecht (185)

Besonders in Bezug auf den Fleischgenuss spielen Ernährungsgewohnheiten bei der Infektionsgefahr eine große Rolle (183). *Janitschke* berichtet über den Nachweis lebender Toxoplasmen in 6-12% von Hackfleischproben (189). In Ländern, wo Fleisch in rohem oder halbrohem Zustand gegessen wird, findet sich eine wesentlich höhere Durchseuchungsrate. Bei Personen, die regelmäßig Schaffleisch zu sich nahmen, ließ sich in einer Studie der Basler Arbeitsgruppe für Toxoplasmose ein 1,8-fach erhöhtes Toxoplasmose-Risiko nachweisen, während durch den Genuss von Hühnerfleisch anstelle anderer Fleischsorten das Risiko einer Infektion um das 1,9-fache reduziert werden konnte. Der Genuss von Fleisch, das tiefgekühlt aufbewahrt wurde, senkte das Risiko um das 2,4-fache. Ein 1,9-fach erhöhtes Toxoplasmoserisiko ergab sich durch den Besitz von Katzen, unabhängig von deren Anzahl und entsprechenden Hygienemaßnahmen. Garten- bzw. Feldarbeit sowie der Kontakt zu Zimmerpflanzen hatten keinen Einfluss auf das Infektionsrisiko (374). *Braveny et al.* (39) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Infektionsraten bei Hausfrauen und berufstätigen Frauen feststellen. Im Vergleich zu anderen Berufsgruppen ließen sich bei Metzgern, Landwirten und Tierärzten zwar etwas seltener negative Werte nachweisen, die Unterschiede waren jedoch ebenfalls nicht signifikant. Laut *Stürchler et al.* zählen Landwirte, Gärtner und Beschäftigte in der Lebensmittelbranche zu den vermehrt infektionsgefährdeten Berufsgruppen (374).

Das Wohnen in ländlichen Gebieten scheint zum Teil Einfluss auf die Infektionshäufigkeit zu haben (99, 374, 406). Allerdings konnte diese Tatsache nicht übereinstimmend nachgewiesen werden (39, 265). In den Winter- und Frühjahrsmonaten treten akute Toxoplasma-Infektionen deutlich häufiger auf als im Sommer und Herbst (39). Ebenso konnte in feuchten Klimaregionen eine höhere Prävalenz gefunden werden als in trockenen Wüstengebieten (203, 265). Warme Zonen sind eher betroffen als kühle Gebiete (265).

Zur Geschlechtsabhängigkeit der Durchseuchung existieren verschiedene Meinungen. Für das Gebiet der ehemaligen DDR konnte in den Jahren 1975-1984 anhand einer Prävalenzstudie bei weiblichen und männlichen Patienten ein Titer-Verhältnis von 2,4 zu 1 festgestellt werden (266). Auch *Braveny* und Mitarbeiter fanden bei Frauen ab dem 18. Lebensjahr eine etwas höhere Durchseuchungsrate. Die Werte waren jedoch nicht signifikant (39). Anderen Untersuchungen zufolge korreliert die Seroprävalenz nicht mit dem Geschlecht (139, 185, 186, 203).

3.3.2. Serokonversionsrate in der Schwangerschaft

Nach Angaben der Basler Arbeitsgruppe für Toxoplasmose kommt es in der Region Basel jährlich bei 2% aller Schwangeren zur Primärinfektion (374). Laut *Friese* und *Janitschke* beträgt die Erstinfektionsrate während der Schwangerschaft in Deutschland 0,7% (123). *Enders* geht von 0,4 bis 0,8% aus (96). In der ehemaligen DDR wurden seit 1975 Werte zwischen 0,19 und 2,18% ermittelt (265, 161). Für den Raum Halle konnte bei Schwangeren eine Inzidenz von 1,5% festgestellt werden (337). Im gesamteuropäischen Raum beträgt das Serokonversionsrisiko etwa 0,2-0,7% (208a). Weitere Angaben sind in Tabelle 6 enthalten.

<i>Land/Stadt</i>	<i>Serokonversionsrate [%]</i>	<i>Quellen</i>
Deutschland	0,7	123
Frankreich (1986)	0,54-1,65	274
Großbritannien (1972-92)	0,2-0,26	3, 200, 202, 326, 410, 411
Norwegen (1980)	0,2	370
Österreich	0,5-0,7	208a
Schweiz	1,21	184

Tabelle 6: Serokonversionsrate in der Schwangerschaft

3.3.3. Transplazentare Übertragungsrate

Infiziert sich eine seronegative schwangere Frau erstmals mit Toxoplasmen, kann sie die Infektion auf den Feten übertragen. Nach *Remington* und *McLeod* haben ungefähr ein Drittel aller Kinder, deren Mutter sich in der Schwangerschaft akut infizierte, eine konnatale Toxoplasmeninfektion (306). *Desmots* (76) und *Hlobil* (166) gehen von 50% aus. In Deutschland sind es der Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ des Bundesgesundheitsamtes zufolge ebenfalls etwa 50% (siehe Tabelle 7).

<i>Land</i>	<i>transplazentare Übertragungsrate [%]</i>	<i>Quellen</i>
Deutschland	50	123, 208a
Schweiz	33	336
Großbritannien	40	51, 118
Norwegen	46	366, 367

Tabelle 7: Transplazentare Übertragungsrate in verschiedenen Ländern

Demnach beträgt die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmeninfektion etwa 0,1 bis 0,2% (121, 207, 265, 366, 367, 374, 405). Das bedeutet, dass in Deutschland bei 800 000 Geburten pro Jahr 800 bis 1600 Kinder zum Zeitpunkt der Geburt mit Toxoplasmen infiziert sind (124). In Schottland lag die Inzidenz bei 0,05% (411), während sie in Österreich und Frankreich durch obligatorische Screening-Maßnahmen und den frühzeitigen Einsatz einer adäquaten Therapie auf 0,01% gesenkt werden konnte (17, 340).

3.3.4. Fetale Schäden in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt

Der Zeitpunkt der mütterlichen Infektion beeinflusst sowohl die Wahrscheinlichkeit bzw. Häufigkeit der Übertragung auf den Feten als auch die Schwere der klinischen Erscheinungen. Die Übertragungsrate steigt im Verlauf der Schwangerschaft, während die schweren Schädigungen eher abnehmen (85, 305). Tabelle 8 und Abbildung 8 enthalten prozentuale Angaben zum Übertragungsrisiko.

<i>1. Trimenon</i>	<i>2. Trimenon</i>	<i>3. Trimenon</i>	<i>wenige Wochen vor der Geburt</i>	<i>Quellen</i>
25%	54%	65%		78
17%		65%		306
15%	30%	60%		208a
15%	25%	60%	bis 90%	77, 369
4-15%		60%		383

Tabelle 8: Übertragungsrisiko einer erstinfizierten Schwangeren in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt

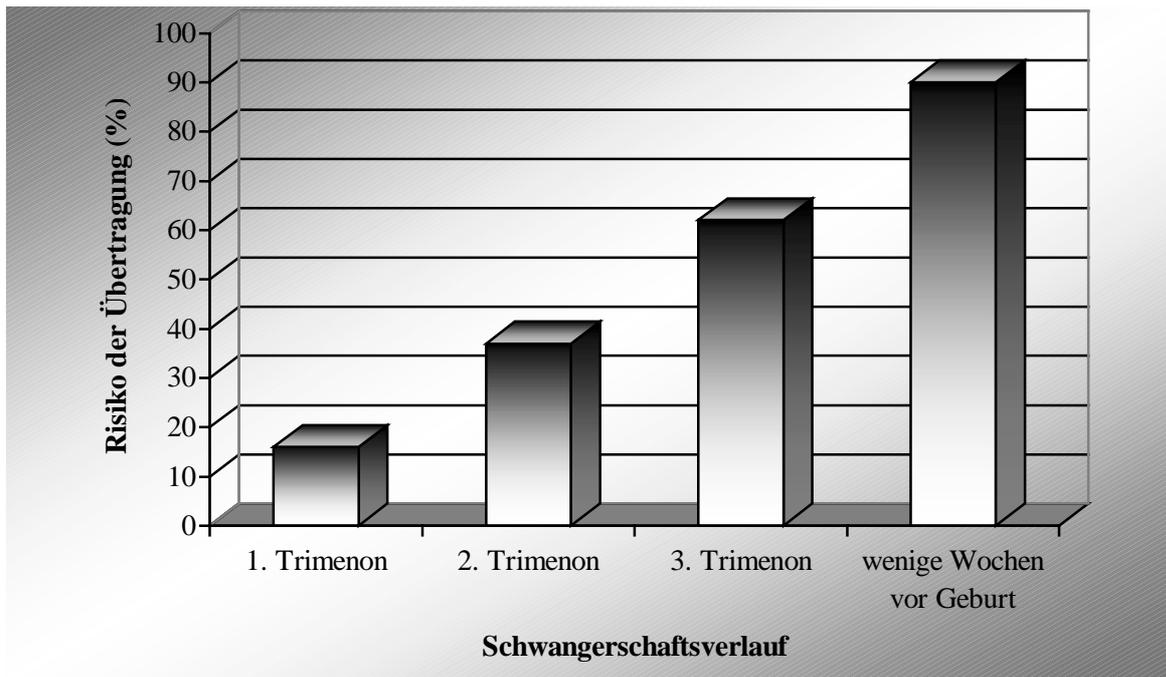


Abbildung 8: Übertragungsrisiko einer erstinfizierten Schwangeren in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt (graphische Darstellung)

Tritt die fetale Infektion im ersten Trimenon auf, so resultiert ein schwerer Gewebeschaden, der oft mit dem Leben nicht vereinbar ist. Es kann zum intrauterinen Fruchttod mit Spontanabort oder auch zur Geburt schwerstgeschädigter Kinder kommen (85). Etwa 75% der im ersten Trimenon infizierten Neugeborenen werden mit schweren Schädigungen geboren (60, 318).

Eine Infektion im zweiten Trimenon führt zu Hydro- oder Mikrozephalus sowie zu okulären und neurologischen Schäden. Die klassische Trias der kongenitalen Toxoplasmose mit Hydrozephalus, Retinochorioiditis und intrazerebralen Verkalkungen entsteht zu diesem Infektionszeitpunkt (85). Bei Infektionen im 2. oder 3. Trimenon kommt es bei bis zu 10% der Kinder zu unklaren Krankheitsbildern mit floriden Entzündungszeichen (Fieber, Spleno-, Hepatomegalie, Lymphadenitis, Retinochorioiditis, Anämie, Ikterus) (122). Auf weitere Schäden wird im Kapitel „Diagnostik“ genauer eingegangen.

Kinder, die sich im letzten Drittel der Schwangerschaft infiziert haben, kommen oft zu früh zur Welt oder werden für ihr Alter zu klein geboren. Sie sind meist latent infiziert und zum Zeitpunkt der Geburt asymptomatisch (60, 85, 318). In den folgenden Monaten oder Jahren, oft auch erst im jungen Erwachsenenalter, entwickeln sie in 65 bis 95% die typischen Symptome einer Retinochorioiditis (256).

Insgesamt weisen etwa 10 bis 20% der kongenital infizierten Kinder bei der Geburt Symptome auf (306). Zu schweren Schädigungen kommt es in 8 bis 10% der Fälle (340, 123). Laut *Friese* und *Janitschke* treten bei subklinisch infizierten Kindern in 45,2% Spätschäden auf (123). Im Rahmen einer Schweizer Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasmose entstand das in Abbildung 9 dargestellte Schema.

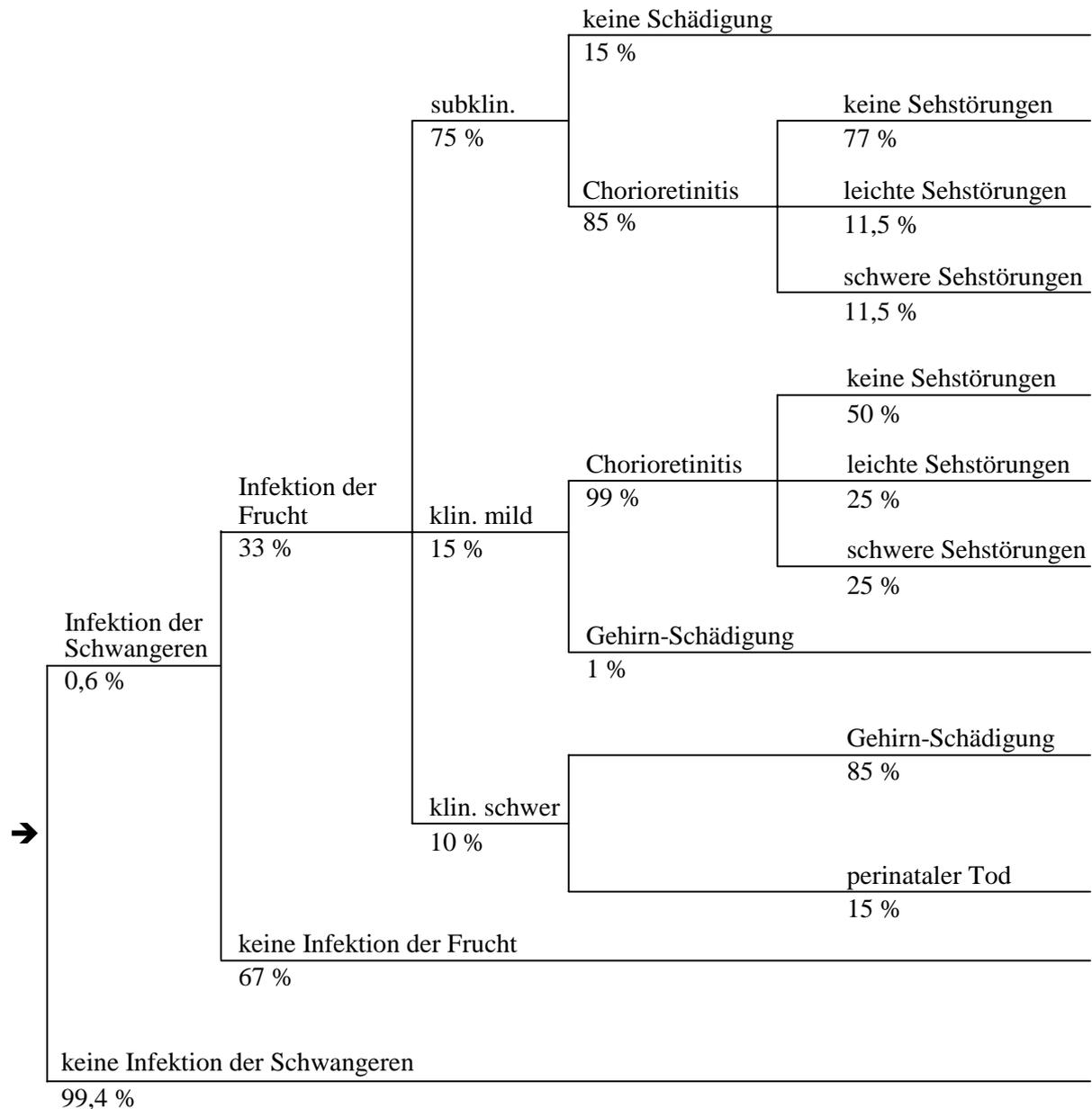


Abbildung 9: Infektionsrisiken und mögliche klinische Verläufe, geschätzt für die Schweiz 1990 (nach 336)

3.4. Klinik der Toxoplasmose

3.4.1. Klinik der erworbenen Toxoplasmose

3.4.1.1. Allgemeine Symptome

Bei immunkompetenten Patienten verläuft eine Toxoplasmen-Infektion meist unbemerkt. Symptome treten nur bei etwa 10 bis 20% der Infizierten auf und erinnern am ehesten an einen grippalen Infekt. Nach einer Inkubationszeit von etwa 1-3 Wochen kann es zu Abgeschlagenheit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen kommen; mitunter klagen die Patienten über Fieber und Diarrhoe, und in einzelnen Fällen treten Exantheme auf (122, 190, 306, 340, 382). Weitere Symptome sind in Tabelle 9 enthalten.

- Abgeschlagenheit
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Myalgien
- Nachtschweiß
- Arthralgien
- Diarrhoe
- makulopapulöses Exanthem
- Urtikaria
- Nackensteifigkeit
- Ikterus
- Hepatosplenomegalie
- Halsentzündung

Tabelle 9: Symptome bei Toxoplasma-Primärinfektion (122, 190, 250, 306, 340, 382)

Die häufigste Manifestation der Primärinfektion bei immunkompetenten Patienten ist eine Lymphadenopathie in verschiedener Ausprägung, die sogenannte subakute Lymphadenitis Piringer-Kuchinka (167, 293). Sie wird bei ca. 20% der Patienten mit akuter Toxoplasmose gefunden (220). Die Größe der betroffenen Lymphknoten ist dabei sehr unterschiedlich und liegt etwa zwischen 0,5 und 2 cm Durchmesser. Auch Ort und Anzahl variieren stark. Oft ist nur ein einzelner posteriorer zervikaler Lymphknoten vergrößert (305, 306). Obwohl der Befall am häufigsten zervikal auftritt, können auch alle anderen Lymphknotenstationen

betroffen sein. Sogar ein Befall der mesenterialen, mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten ist möglich. Die beiden letztgenannten Manifestationen gehen meist mit Abdominalschmerzen und Fieber bis 40°C einher. Ein pectoraler Lymphknotenbefall kann besonders bei Frauen den Verdacht auf ein Mammakarzinom nahelegen. Die Festigkeit der Lymphknoten ist unterschiedlich (306). Sie sind für gewöhnlich nicht schmerzempfindlich.



Abbildung 10: Lymphadenopathie bei Toxoplasmose (HNO-Klinik der TU München).

Neben den Lymphknotenschwellungen, die manchmal noch Jahre nach der Primärinfektion vorhanden sind, lässt sich oft auch eine vergrößerte Leber tasten (340). Selten entwickeln immunkompetente Patienten schwerwiegende Symptome wie Myo- oder Perikarditis, Perikarderguss, Polymyositis, Hepatitis, Pneumonie, Enzephalitis oder Meningoenzephalitis, die einzeln oder kombiniert auftreten können und nicht Toxoplasmose-spezifisch sind (306).

4.3.1.2. Augensymptome

Okuläre Manifestationen sind bei immunkompetenten Patienten mit akut erworbener Toxoplasmose sehr selten, sie kommen jedoch gelegentlich vor (27, 137, 239, 256, 258, 283, 329, 403). In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 1 und 3% (53, 283, 305, 306).

In letzter Zeit wurden mehrere Studien und Fallbeispiele veröffentlicht, bei denen die Augentoxoplasmose als Folge einer postnatal erworbenen Infektion auftrat. *Wenkel* und *Schönherr* berichten von einem 53jährigen immunkompetenten Patienten, bei dem die Diagnose einer erworbenen generalisierten Toxoplasmose primär durch den ophthalmoskopischen Nachweis der typischen toxoplasmotisch bedingten Retinochorioiditis gestellt wurde (403). *Marx-Chemla* und Mitarbeiter beschreiben einen weiteren Fall, bei dem eine junge Frau 15 Monate nach einer serologisch bestätigten erworbenen Toxoplasmose eine

akute chorioretinale Läsion mit peripapillären Hämorrhagien und mäßiger Glaskörperbeteiligung aufwies (239). Auch *Saari* et al. berichten über einen Patienten, der 11 Tage nach Kontakt zu einer infizierten Kuh neben allgemeinen Krankheitserscheinungen einen toxoplasmotisch bedingten Retinochorioiditis-Herd entwickelte (329).

Eine niederländische Forschergruppe konnte bei 8 Patienten im Alter von 42 bis 75 Jahren einseitige fokale retinochorioidale Entzündungsherde feststellen. Vorbestehende retinale Narben waren nicht vorhanden. Serologische Untersuchungen bestätigten jeweils den Verdacht auf eine erworbene Toxoplasmen-Infektion (314).

In einer Studie konnten *Montoya* und *Remington* zeigen, dass die postnatal erworbene Toxoplasmose-Retinochorioiditis in den USA häufiger auftritt als bisher angenommen wurde (258). Die betroffenen Patienten waren im Durchschnitt älter und hatten keine vorbestehenden retinochorioidalen Narben. Die Entzündungsherde traten bei ihnen meist einseitig und nicht in der Nähe der Makula auf.

Einer Untersuchung in Sierra Leone (Westafrika) zufolge infizierten sich mindestens 15% der Augentoxoplasmose-Patienten erst postnatal (315).

Perkins veröffentlichte 1973 eine Untersuchung zur erworbenen Augentoxoplasmose und stellte eine höhere Inzidenz okulärer Komplikationen bei gleichzeitiger ZNS-Beteiligung fest (283). Patienten mit Lymphadenopathie wiesen dagegen seltener eine Augentoxoplasmose auf. Die Retinochorioiditis gilt allerdings nach wie vor bis auf wenige Ausnahmen als Rezidiv einer kongenital erworbenen Infektion, wenn der Patient keine Immundefizienz aufweist (255, 137). Außer einer herdförmigen, in 80% der Fälle (308) einseitig verlaufenden Retinochorioiditis können Optikusneuritiden, Iridozyklitiden und Konjunktivitiden auftreten (siehe Tabelle 10) (229, 382). Bei ZNS-Beteiligung sind auch Augenmuskellähmungen beobachtet worden (229).

- herdförmige Chorioretinitis	63,8%
- Papillitis und Optikusatrophie	11,6%
- Panuveitis	11,6%
- Konjunktivitis	3,0%
- andere	10,1%

Tabelle 10: Typische Augenmanifestationen bei erworbener Toxoplasmose (283)

Die genannten Symptome bei erworbener Toxoplasmose verschwinden meistens innerhalb einiger Wochen oder Monate; sehr selten persistieren sie über mehrere Jahre aufgrund einer chronisch aktiven Infektion (267, 306).

3.4.2. Klinik der konnatalen Toxoplasmose

Neugeborene mit konnataler Toxoplasmose weisen zum Zeitpunkt der Geburt fehlende bis schwerwiegende Infektionssymptome auf. Der Ausprägungsgrad dieser Symptome hängt im wesentlichen vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft ab. Eine Infektion im ersten Trimenon kann zu schweren Schädigungen bis hin zum intrauterinen Fruchttod führen. Später erworbene Infektionen gehen mit weniger schwerwiegenden Symptomen einher. Etwa 80 bis 90 Prozent der Neugeborenen mit konnataler Infektion erscheinen zum Geburtszeitpunkt völlig gesund (122, 306). In 65 bis 95 Prozent der Fälle entwickeln sie jedoch im späteren Kindes- und Jugendalter die typischen Symptome einer mehr oder minder ausgeprägten Retinochorioiditis (60, 211, 253, 336). Die charakteristische Toxoplasmose-Retinochorioiditis tritt vor allem nach Infektionen im letzten Schwangerschaftsdrittel auf (255).

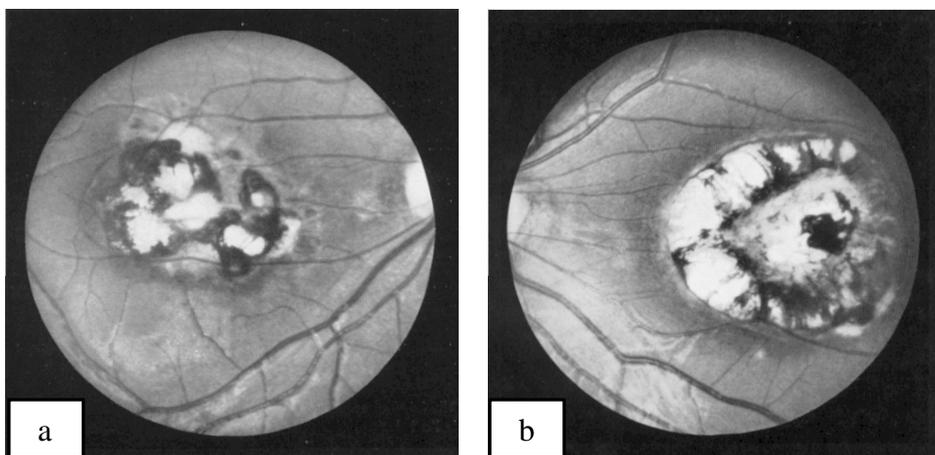


Abbildung 11: *Toxoplasmosis congenita*

Beidseitige Retinochorioiditis bei einem achtjährigen Mädchen (SFT-Titer 1:1024). Seit Geburt Nystagmus, seit frühester Kindheit Sehschwäche auf beiden Augen und Strabismus convergens rechts, intrakranielle Kalkschatten. a) rechtes Auge, b) linkes Auge (307).

Die typische Trias bei konnataler Toxoplasmose, die allerdings nur in etwa 1% der Fälle anzutreffen ist (122), besteht in Hydrozephalus, Retinochorioiditis und intrakraniellen Verkalkungen. Andere Schädigungen, wie z. B. geistige Retardierung, Enzephalitis, Myokarditis oder verschiedene Augenmanifestationen, werden ebenfalls beobachtet. Okuläre Komplikationen sind bei systemischen Toxoplasma-Infektionen häufiger zu finden, wenn das ZNS befallen ist (242, 248, 283).

Tabelle 11 enthält weitere wesentliche Symptome, die bei konnataler Toxoplasmose einzeln oder in Kombination auftreten können. Auf die Augenschäden und die entsprechende Diagnostik wird später genauer eingegangen.

<i>Neurologische Symptome</i>	<i>Augensymptome</i>	<i>Allgemeinsymptome</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Enzephalitis - psychomotorische Entwicklungsstörungen - geistige Retardierung - epileptische Anfälle, Krämpfe - Rigor - Hydro-/Mikrozephalus - Schwerhörigkeit bis Taubheit - Paresen 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinochorioiditis - Mikrophthalmus, Anophthalmus, Phthisis bulbi - Optikusatrophie - Strabismus - Nystagmus - Glaskörperveränderungen - Katarakt - Glaukom - Iridozyklitis mit Hornhaut-Degenerationen und hinteren Synechien - persistierende Pupillarmembran - Augenmuskellähmungen - Kolobome 	<ul style="list-style-type: none"> - Fieber - Hypothermie - Apathie - Anämie, Blutbildveränderungen - Lymphadenopathie - Erbrechen, Diarrhoe - Hepatosplenomegalie, teilweise mit Ikterus - Myokarditis - respiratorische Störungen, Pneumonie - Myositis - Exantheme, Erytheme, petechiale Hautblutungen - Atem- und Kreislaufstörungen - Ödeme - Zyanose

Tabelle 11: Typische Symptome bei konnataler Toxoplasmose (20, 27, 122, 153, 211, 247, 248, 253, 256, 283, 306, 340, 382)

3.5. Augentoxoplasmose

3.5.1. Epidemiologie

Die Uveitis posterior wird beim Menschen vor allem durch *Toxoplasma gondii* verursacht (240, 341). Etwa 30 bis 50% aller posterioren intraokulären Entzündungen lassen sich auf eine Toxoplasmose zurückführen (341). In Sierra Leone (Westafrika) gilt die Toxoplasmen-Infektion mit 43% als Hauptursache der Uveitis (315). In den USA und Mitteleuropa sind schätzungsweise 16 bis 35% aller Retinochorioiditiden durch Toxoplasmose bedingt (53, 306). Die Prävalenz der Augentoxoplasmose wird in den USA auf etwa 0,6% geschätzt (234). In Südbrasilien konnte dagegen eine Gesamtprävalenz von 17,7% festgestellt werden (siehe Tabelle 12). Dort kommt die okuläre Toxoplasmose also >30 x häufiger vor als in anderen Ländern. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Nur in der Gruppe der 13-16jährigen kam es bei 22,9% der Mädchen und nur bei 4,7% der Jungen zu Veränderungen im Sinne einer Augentoxoplasmose. Die relativ niedrige Prävalenz bei kleineren Kindern spricht mehr für eine postnatale Infektion als Ursache der Retinochorioiditis. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem sozioökonomischen Status konnte nicht nachgewiesen werden (139).

<i>Alter der Patienten</i>	<i>Prävalenz der Augentoxoplasmose</i>
1-8 Jahre	0,9%
9-12 Jahre	4,3%
13-16 Jahre	14,3%
17-20 Jahre	24,6%

Tabelle 12: Prävalenz der Augentoxoplasmose in Abhängigkeit vom Alter (Südbrasilien) (139)

Chapman et al. konnten bei Frauen unter 30 Jahren eine 2,5 x höhere Prävalenz aktiver Retinochorioiditisherde feststellen als bei männlichen Patienten derselben Altersgruppe. Diese Ergebnisse könnten auf eine höhere Anfälligkeit für Augentoxoplasmose bei Mädchen und Frauen hindeuten (50).

In Großbritannien beträgt die Inzidenz der akuten symptomatischen Toxoplasma-Retinochorioiditis etwa 0,4/100000/Jahr (137). In Schottland und Nordirland liegt sie bei 0,35 bzw. 0,63/100000/Jahr (173).

In einer Studie konnten *Gilbert* et al. zeigen, dass die Inzidenz der Toxoplasmose-bedingten symptomatischen Retinochorioiditis in der Altersgruppe der 10- bis 44-jährigen bei den Briten etwa 100 x niedriger ist als bei Schwarzen, die in Westafrika geboren wurden und in Großbritannien leben (137).

3.5.2. Klinik

Die okuläre Toxoplasma-Infektion manifestiert sich meistens in Form einer Retinochorioiditis. In der Literatur wird auch oft von einer Chorioretinitis gesprochen, die sich genaugenommen jedoch durch einige Unterschiede von der Retinochorioiditis abgrenzen lässt (siehe Tabelle 13).

	Retinochorioiditis	Chorioretinitis
Ätiologie	Toxoplasmose	andere Ursache
Ausgangspunkt	Retina	Chorioidea
Nervenfaserschicht	zerstört	intakt
Sklera	scheint weiß durch	scheint orangefarben durch
Begleitvaskulitis	ausgeprägt	wenig ausgeprägt
Pigmentepithelproliferation an den Rändern	stark ausgeprägt	wenig ausgeprägt
absolute Skotome und sichtbare Nervenfaserverluste	vorhanden	nicht vorhanden

Tabelle 13: Unterschiede zwischen Retinochorioiditis und Chorioretinitis (27)

Unter einer Retinochorioiditis versteht man eine fokal nekrotisierende Entzündung von Netz- und Aderhaut, die von den inneren Schichten der Retina ausgeht und zu einer Koagulationsnekrose beider Gewebe führt (255). Typisch sind frische grauweiß-gelbliche Herde mit unscharfer Begrenzung, die nach dem Abheilen dunkel pigmentierte Narben zurücklassen (siehe Abbildungen 12 und 18). Bei der juxtapapillären Retinochorioiditis befinden sich die Herde in Papillennähe (siehe Abbildung 13). Aus den daraus resultierenden Nervenfaserverlusten ergeben sich sektorförmige Gesichtsfeldausfälle. Differentialdiagnostisch

sind primäre Optikuserkrankungen wie z. B. Papillitis, ischämische Optikusneuropathie oder Papillophlebitis abzugrenzen (32).

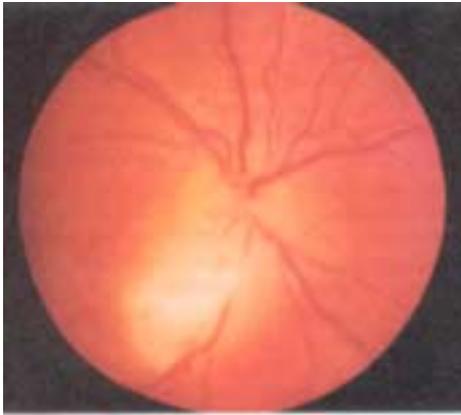


Abbildung 12: Frischer Retinochoroiditisherd (250)

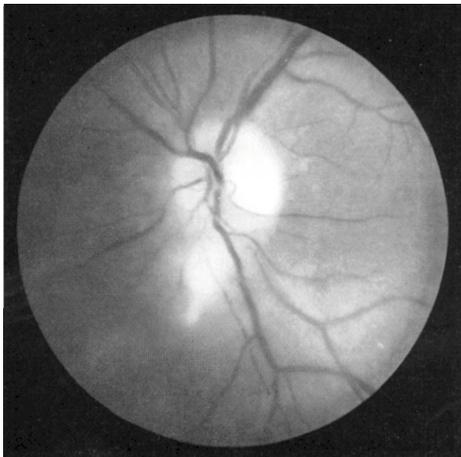


Abbildung 13: Retinochoroiditis juxtapapillaris bei einer 30jährigen Patientin mit erworbener Toxoplasmose. SFT-Titer 1:1024 (307).

Ursache der Toxoplasmose-Retinochoroiditis ist fast immer eine intrauterine Infektion, die sich aus bisher ungeklärten Gründen erst im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt in Form einer fokal nekrotisierenden, exsudativen Entzündung der Netz- und Aderhaut bemerkbar macht (33, 50, 255). Meist liegt eine Infektion im 3. Trimenon zugrunde (255). Einige Autoren berichten von einzelnen Fällen einer Augentoxoplasmose als Folge einer postnatal erworbenen Infektion. Darauf wurde bereits im Kapitel „Klinik der erworbenen Toxoplasmose“ näher eingegangen. Die Erstmanifestation einer okulären Infektion ist durch freie Toxoplasmen bedingt (26), während sich die rezidivierende Toxoplasmose-Retinochoroiditis in der Regel auf zwei Mechanismen zurückführen lässt: 1. die Reaktivierung der Infektion durch starke lokale Proliferation freier Parasitenformen nach Zystenruptur, oder 2. eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, die entweder durch den Zysteninhalt oder durch Gewebeerfallsprodukte ausgelöst wird (117, 135, 340).

Symptome:

Patienten mit einer aktiven Toxoplasmose-Retinochorioiditis klagen über akut auftretende Sehstörungen (Verschwommensehen, Skotome, Flocken, Metamorphopsien etc.) (27, 100, 254, 306, 361), Schmerzen und erhöhte Lichtempfindlichkeit (Photophobie) mit verstärktem Tränenfluss (Epiphora) (27, 100, 156, 254). Ist die Makula betroffen, kommt es zu einer Visusminderung. Auch Glaskörpertrübungen und Hornhautpräzipitate können eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bewirken (33, 100, 225). Je nach Lokalisation der Herde treten Gesichtsfeldausfälle auf (27, 100), wobei im befallenen Bereich immer ein absolutes Skotom vorliegt (27). Besonders bei Kindern kann ein Strabismus auf den Befall der Makula hinweisen (306).

Befunde:

Im Falle einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis finden sich frische weiß-graue bis gelbliche, leicht erhabene, flauschige Entzündungsherde meist direkt neben einer alten chorioretinalen Narbe. Im Vergleich zu anderen Retinitisformen sind die Herde bei der Toxoplasmose-Retinochorioiditis relativ klein (meist 1-4 Papillendurchmesser) und rundlich begrenzt. Unschärf erscheinen sie aufgrund der Glaskörpertrübungen und präretinalen Exsudate (100).

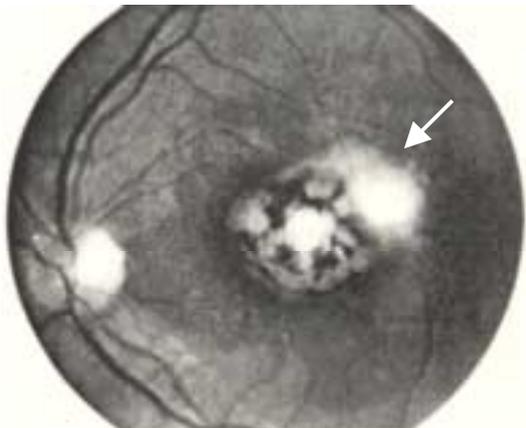


Abbildung 14: Aktiver Retinochorioiditisherd (Pfeil) direkt neben einer alten Narbe (135)

Bei der histologischen Untersuchung finden sich multiple Nekroseherde der Netz- und Aderhaut, die von entzündlichen Infiltraten umgeben sind. Diese bestehen hauptsächlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und mononukleären Phagozyten. Intra- und extrazelluläre Trophozoiten sowie zahlreiche Zysten können ebenfalls vorhanden sein (306). Als Zeichen der

granulomatösen Entzündung lassen sich in der Retina und Chorioidea teilweise auch epitheloidzellige Histozyten und Riesenzellen nachweisen (341).

Entzündungsherde findet man besonders häufig am hinteren Augenpol (279, 340), meist innerhalb der großen Gefäßbögen im zentralen Fundusbereich (254). Ein disseminierter Befall ist selten; meist treten fokale Herde auf (340). Sie greifen oft auf die Makula über. Die Ursache dafür ist noch ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass die Organismen über den Sehnerv oder die hinteren Ziliararterien Zugang zum Auge erhalten (24, 159). Eine Beteiligung des Sehnerven in Form einer Papillitis oder Retrobulbärneuritis ist eher selten (siehe Abbildung 15) (100, 108, 409). Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen kann es zu einer Optikusatrophie kommen (310, 409).

Eine toxoplasmotisch bedingte einseitige Neuroretinitis wurde von *Fish* et al. bei 5 Patienten im Alter von 9 bis 38 Jahren beschrieben (106). Neben einem Visusverlust kam es bei den betroffenen Patienten zu Glaskörperentzündung, Papillenödem und sternförmigen Makulaexsudaten. Aktive Retinochorioiditisherde traten nicht auf.

Als Folge einer Reaktion zwischen lokalen Antigenen und zirkulierenden Antikörpern wird in einigen Fällen eine Perivaskulitis der retinalen Gefäße beobachtet, die durch Gefäßeinscheidungen und -verschlüsse zu einer Störung der Blut-Retina-Schranke und damit zu einer heftigen zellulären Reaktion des Glaskörpers führen kann (siehe Abbildung 16) (34, 100, 131, 156, 255, 348).

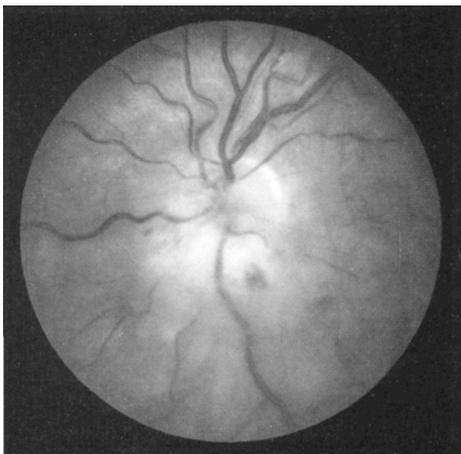


Abbildung 15: Papillitis des linken Sehnerven bei einem 22-jährigen Patienten mit erworbener Toxoplasmose. SFT-Titer 1:2048 (307).

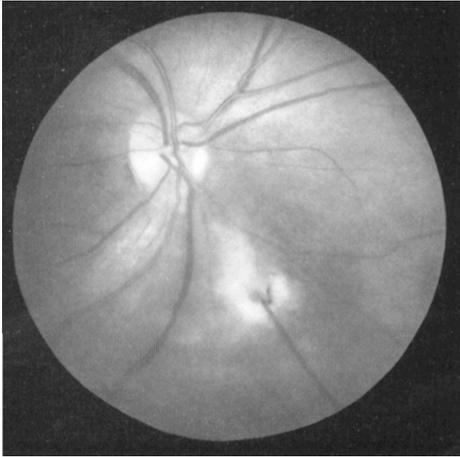


Abbildung 16: Periphlebitis retinae bei einer 28jährigen Patientin mit erworbener Toxoplasmose. SFT-Titer 1:512 (307).

Für die oft sehr ausgeprägte Vitritis scheint vor allem der Befall der inneren Netzhautschichten verantwortlich zu sein. *Matthews* und Mitarbeiter beschreiben dagegen anhand von fünf Fallbeispielen die Manifestation der Augentoxoplasmose an den äußeren, tiefen Schichten der Retina (240). Sie fanden nur bei einem der Patienten eine Beteiligung der vorderen Augenabschnitte in Form von Hornhautpräzipitaten und Zellen in der Vorderkammer. Der Glaskörper wies jeweils nur eine geringe Anzahl an Zellen auf. In Tabelle 14 sind die Befunde bei typischer okulärer und tiefer retinaler Toxoplasmose gegenübergestellt.

	Typische okuläre Toxoplasmose	Tiefe retinale Toxoplasmose
befallenes Gewebe	Chorioidea, alle Schichten der Retina, Glaskörper	innere Retina, retinales Pigmentepithel
Glaskörperreaktion	„Headlight-in-fog“, Glaskörpermembranen	wenig bis fehlend
Lokalisation der Herde	posteriorer Pol bis Äquator	nahe der Makula
Alter der Patienten	jede Altersgruppe	vor allem jüngere Patienten
Größe der Läsionen	groß, >1 Papillendurchmesser	klein, 50-1000 µm

Tabelle 14: Okuläre Toxoplasmose und tiefe retinale Toxoplasmose im Vergleich (240)

Die Kyrieleis-Arterialitis, benannt nach Werner Kyrieleis aus Hamburg (218), ist eine segmentale retinale Periarteriitis mit refraktilen Ablagerungen (Kyrieleis-Plaques) innerhalb der

Arteriolenwand, die bei Toxoplasmose-Retinochorioiditis auftreten kann. Die Ablagerungen behindern den Blutstrom nicht und sind auch nicht Fluoreszein-durchlässig. Sie müssen nicht unmittelbar neben einem aktiven Entzündungsherd liegen. Die Ätiologie der Plaques konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Man vermutet eine Immunantwort als Ursache (343).

Auch Anastomosen zwischen chorioidalen und retinalen Gefäßen sowie perifokale Blutungen können bei einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis auftreten (87, 100, 131). Teilweise sind die vorderen Augenabschnitte in Form von Hornhautpräzipitaten und einer mehr oder weniger ausgeprägten Iridozyklitis mitbetroffen (27, 100, 156, 255, 310, 332, 348). Selten kommt es im Zusammenhang mit einer Toxoplasmose zu einer entzündlichen Beteiligung der Sklera. *Schuman* et al. berichten über fünf Patienten mit assoziierter Skleritis, die sich in 3 Fällen histologisch als nicht-granulomatöse Entzündung darstellen ließ und nur das äußere Viertel bzw. maximal die äußere Hälfte der Sklera betraf (341).

In einem Fallbericht von *Hayashi* et al. (156) werden erstmals multiple retinale Hämorrhagien mit weißem Zentrum in der Nervenfaserschicht der Retina bei gleichzeitiger Augentoxoplasmose beschrieben. Sie kommen bei verschiedenen Erkrankungen vor und bestehen aus Ansammlungen von Entzündungszellen, geschwollenen degenerierten Nervenfasern, koagulierte albuminösem Material und Fibrinablagerungen. Tabelle 15 enthält weitere Augenbefunde bei konnataler Toxoplasmose.

Bei Neugeborenen mit florider Retinochorioiditis sind häufig beide Augen betroffen, während spätere Manifestationen in der Regel einseitig verlaufen (115, 306, 311). Je nach Lokalisation der Herde weisen die Patienten eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung des Sehvermögens auf. Peripher gelegene Toxoplasmoseherde heilen oft unbemerkt ab, während es beim Befall der Makula in schweren Fällen sogar zur völligen Erblindung kommen kann. Genauere Angaben zur Häufigkeit der Erblindung sind in der Literatur nicht zu finden. Unter Umständen ist nach dem Abklingen der akuten Entzündung eine Visusverbesserung festzustellen, wobei die volle Sehschärfe jedoch nur selten wieder erreicht wird. Eine begleitende Panuveitis kann das Krankheitsbild erschweren (340).

Oftmals ist bei fetal infizierten symptomatischen Neugeborenen die Makula bereits narbig verändert (340). *M. B. Mets* et al. konnten jedoch bei Kindern, die während ihres ersten Lebensjahres therapeutisch behandelt wurden, trotz großer Makulanarben teilweise ein überraschend gutes Sehvermögen feststellen. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Teile der Makula von den Entzündungsherden verschont geblieben sind (248).

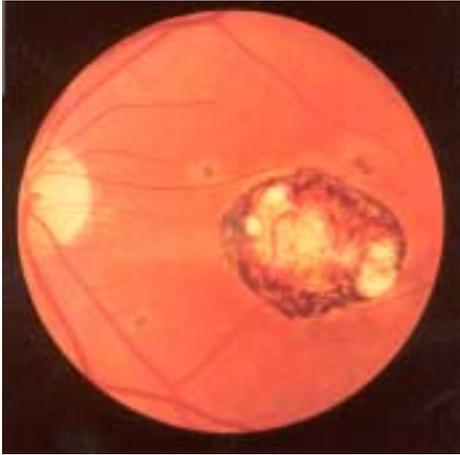


Abbildung 17: *Toxoplasmosis congenita*. Toxoplasmose-Narbe im Bereich der Makula. Schwachsichtigkeit seit frühester Kindheit (307).

- Mikrophthalmus (siehe Abbildung 28)
- Mikrokornea
- Optikusatrophie
- Strabismus (bei Befall der Augenmuskeln oder bei ZNS-Beteiligung)
- Nystagmus (bei Narben im Makulabereich oder bei ZNS-Beteiligung)
- Leukokorie
- Irisatrophie mit Lichtdurchlässigkeit, Irisheterochromie, Irisverwachsungen, Aniridie
- degenerative Corneaveränderungen (Bandkeratopathie, Sklerokornea)
- juvenile Cataract
- Anisometropie
- flache Vorderkammer wegen geschwollener Linse
- erhöhter Augeninnendruck
- Ophthalmoplegie
- Ptosis
- persistierende Pupillarmembran
- Keratouveitis
- Glaskörperinfiltration
- Vorderkammer-Reizung bei schweren Entzündungen
- Kolobome

Tabelle 15: Weitere typische Befunde bei kongenital erworbener Augentoxoplasmose (27, 31, 247, 248, 250, 306, 310)

Verlauf:

Die akute Entzündung klingt in der Regel innerhalb von zwei bis vier Monaten ab. Durch die heftige Proliferation des retinalen Pigmentepithels entstehen charakteristische dunkel pigmentierte Narben, in deren Mitte die weiße Sklera sichtbar wird (siehe Abbildung 18) (254).



Abbildung 18: Typische dunkel pigmentierte zentrale Narben bei Toxoplasmose-Retinochorioiditis (250).

Subretinale Gefäßneubildungen am Rand der retinochoroidalen Narben können als Spätkomplikationen auftreten (129, 131, 132, 357, 409). Bei starker Proliferation führen sie zu Glaskörperblutungen. Durch deren bindegewebige Organisation kann es zu einer Traktionsablatio kommen. Über Netzhautablösungen als seltene Folge der Augentoxoplasmose wird in der Literatur immer wieder berichtet (332, 341). *Bodanowitz et al.* beschreiben einen Netzhautriss bei Retinochorioiditis toxoplasmotica (31). Auch eine progrediente Nekrose der Retina mit nachfolgender Erblindung kann als Komplikation auftreten (255, 341). *Shaikh et al.* berichten von einer 73jährigen Patientin mit schwerer disseminierter chorioretinaler Atrophie und Anti-Toxoplasma-IgG-Titern von >1:16384 im IIFT, bei der gleichzeitig ein Thymom diagnostiziert wurde (348). Es wird angenommen, dass das Thymusepithel die Fähigkeit besitzt, T-Zellen und möglicherweise auch andere hämatologische und nicht-hämatologische Gewebe zu stimulieren, und so die Voraussetzung zur Entstehung von Neoplasien liefern kann (119). Die erstaunlich hohen spezifischen IgG-Titer könnten durch diese Tatsache erklärt werden. Der progrediente Verlauf bei dieser Patientin lässt sich vermutlich auf die hohen Antikörper-Level zurückführen, die einer Studie von *Pelloux et al.* zufolge die TNF- α -Sekretion der Toxoplasma-Wirtszellen induzieren (282).

Eine weitere seltene Komplikation der akuten Toxoplasmose-Retinochorioiditis stellt der retinale Gefäßverschluss dar (38, 129, 240, 409, 412). *Gentile* und Mitarbeiter (131) berichten von zwei Patienten, bei denen jeweils ein die retinochoroidale Läsion durchquerender Ast der

oberen Temporalarterie verschlossen war. Auch Astvenenverschlüsse lagen vor. In einem Fall kam es sogar zum Zentralvenenverschluss, der sich jedoch innerhalb von vier Wochen zurückbildete. Die arteriellen Verschlüsse blieben im Gegensatz dazu bestehen und führten zu segmentalen Defekten der Nervenfaserschicht mit entsprechenden Gesichtsfeldausfällen.

Bei einer progredient verlaufenden Entzündung des vorderen Segmentes können hintere Synechien beobachtet werden (310, 332).

Bei etwa 30% der Patienten kommt es meist zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr zu Rezidiven, wobei mehr als 3 Schübe nur bei 20% der Betroffenen auftreten (254, 255). Die Ursachen der Rezidiventstehung beim Immunkompetenten sind unbekannt. Stresssituationen als mögliche Auslöser werden diskutiert. Die einzelnen Rezidive treten oft im Abstand von mehreren Jahren auf und sind nur selten an beiden Augen gleichzeitig zu finden (255).

Die frischen Rezidivherde liegen meist als Satelliten direkt neben einer alten Narbe (33, 254). Oft findet man sie nahe der Makula, wo sie das Sehvermögen akut gefährden (254).



Abbildung 19a: *Toxoplasmosis congenita*. Rezidivierende Retinochorioiditis bei einer 33jährigen Patientin (307).

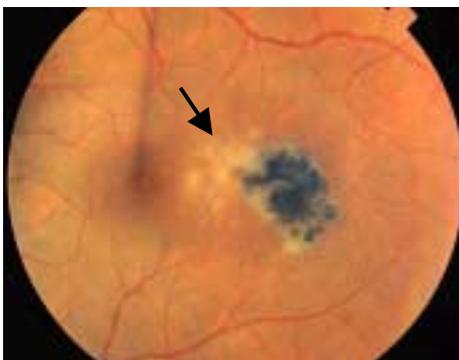


Abbildung 19b: Reaktivierte Toxoplasmose-Retinochorioiditis. Der frische Herd (Pfeil) befindet sich direkt neben einer alten Narbe temporal der Makula des linken Auges (13a).

3.6. Manifestationen der Toxoplasmose bei AIDS-Patienten

Durch ihr geschwächtes Immunsystem sind HIV-infizierte Patienten besonders anfällig für opportunistische Infektionen. Neben dem therapiebedingten Rückgang der Pneumocystis-carinii-Pneumonie hat sich zwar auch eine signifikante Abnahme der toxoplasmotisch bedingten Infektionen bei HIV-Infizierten gezeigt (345a), allerdings darf die Gefahr einer Infektion mit Toxoplasmen nicht unterschätzt werden.

Die ZNS-Toxoplasmose stellt die häufigste Ursache fokaler Läsionen des zentralen Nervensystems dar (40, 174). Zwischen 50 und 70% aller HIV-positiven Patienten sind in Deutschland mit *Toxoplasma gondii* infiziert. Davon erkranken im Spätstadium der HIV-Infektion etwa 30% an einer Toxoplasmose des ZNS, wenn sie nicht rechtzeitig prophylaktisch behandelt werden (40). Nach der CMV-Retinitis, die bei etwa 25% der HIV-Patienten auftritt, gilt die Augentoxoplasmose mit ca. 3% im allgemeinen als zweithäufigste retinale Infektionskrankheit bei AIDS (40, 56). Es gibt drei verschiedene Manifestationsmöglichkeiten der Toxoplasma-Infektion bei AIDS-Patienten:

1. Primärinfektion,
2. lokale Reaktivierung einer postnatal erworbenen Toxoplasmose mit möglichem parasitärem Befall weiterer Organe,
3. Reaktivierung einer pränatalen Organtoxoplasmose.

Der letzte Punkt umfasst im wesentlichen die kongenital erworbene Retinochorioiditis, deren Rezidive bei Immunsupprimierten besonders häufig auftreten und schwer verlaufen können (293).

3.6.1. Primärinfektion

Die Toxoplasmose-Enzephalitis ist die häufigste Manifestation der erworbenen Toxoplasmeninfektion bei immunkomprimierten Patienten (133). In den USA findet sich bei AIDS-Patienten eine Inzidenz von etwa 5 bis 10%, in Deutschland liegt sie bei 30 bis 40% (40, 292, 293). Im Obduktionsgut lässt sich sogar in bis zu 50% ein ZNS-Befall nachweisen (294). Bei AIDS-Patienten kommt die primäre Toxoplasmose eher selten vor. Dabei entwickelt sich meist ein schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber und einer akuten Meningoenzephalitis. In

der Regel sind mehrere Organsysteme mitbetroffen (siehe Tabelle 16). Augenbeteiligungen treten oft bilateral auf. Die Letalität bei einer Primärinfektion ist hoch (293).

Je nach Lokalisation der Toxoplasmoseherde kommt es zu verschiedenen Symptomen, die jedoch auch lange Zeit fehlen können. Das Ausmaß neurologischer Störungen reicht von diskreten Paresen im Gesichtsbereich oder leichten Sensibilitätsstörungen bis hin zu schwerwiegenden Persönlichkeitsveränderungen und Tetraplegien (siehe Tabelle 17). Ein perifokales Hirnödem kann zu Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen und Stauungspapille führen (101).

Mittels Computer- und Kernspintomographie des Schädels lassen sich einzelne bis zahlreiche Herde nachweisen. Sie sind durch ringförmige Kontrastmittelanreicherungen in multifokalen Aufhellungszonen gekennzeichnet (siehe Kapitel „Diagnostik“) (97a, 101).



Abbildung 20: Toxoplasmose-Enzephalitis bei einem Patienten mit AIDS. Das kraniale CT zeigt nach KM-Gabe eine ringförmige Läsion im Bereich des Thalamus mit peripherem Ödem und Ventrikeldilatation (Pfeil) (13a).

Differentialdiagnostisch muss besonders bei Einzelherden ein Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS ausgeschlossen werden (101). Bei uneindeutigen radiologischen Befunden sollte zusätzlich eine CT-gestützte Hirnbiopsie durchgeführt werden (293), bei der sich zu etwa 75% Toxoplasmen nachweisen lassen (306).

Sowohl die serologischen Nachweismethoden als auch die Liquoruntersuchung liefern bei AIDS-Patienten kaum brauchbare Ergebnisse (101).

<i>Organ</i>	<i>Manifestation der Toxoplasmose</i>
Herz	Myokarditis
Lunge	nekrotisierende interstitielle Pneumonie
Leber/Milz	Hepatosplenomegalie
Pankreas	Pankreatitis
ZNS	akute hochfieberhafte Meningoenzephalitis, Panenzephalitis, diffuse Enzephalopathie
Auge	bilaterale Augenbeteiligung
Lymphknoten	generalisierte Lymphadenitis
Muskulatur	Polymyositis
Haut	makulopapulöses Exanthem

Tabelle 16: Organbeteiligung bei immunsupprimierten Patienten mit Primärttoxoplasmose (293, 306)

- dumpfe Kopfschmerzen
- Sensibilitätsstörungen
- Parästhesien
- Fazialisparese
- Lidheberschwäche
- Wesensveränderungen
- hirnorganisches Psychosyndrom
- Aphasien
- Mono- oder Hemiparesen
- Krampfanfälle

Tabelle 17: Neurologische Symptome bei Hirntoxoplasmose (40, 101, 293, 306)

3.6.2. Lokale Reaktivierung einer chronischen Toxoplasmose

Bei Immunsupprimierten einschließlich HIV-Infizierten kommt es oftmals zur lokalen Reaktivierung einer latenten Toxoplasmoseinfektion. Ausgehend von einer Gewebszyste können die Parasiten auf dem Blutweg in andere Organe gelangen und dort zu Entzündungen und Nekrosen führen. Auch dabei ist in erster Linie das ZNS betroffen (293). Über 95% aller Toxoplasmose-Enzephalitiden lassen sich auf die Reaktivierung einer früher erworbenen,

latentem Toxoplasmeninfektion zurückführen (143, 182, 309). Seltener findet sich ein sekundärer Retinabefall mit Netzhautrissen und -ablösungen, der vom Patienten relativ frühzeitig bemerkt werden kann (293).

Durch Dissemination kann es im fortgeschrittenen Stadium auch zum Befall anderer Organe kommen. Besonders häufig sind Herz und Lunge betroffen. Aber auch abdominale Organe und das Knochenmark können beteiligt sein (5, 56, 101, 306). *Chemlal* et al. berichten von einem Patienten, bei dem ein toxoplasmotisch bedingter Blasentumor zur Erstdiagnose einer HIV-Infektion führte (52).

Nahezu 90% aller Toxoplasmen-infizierten HIV-Patienten weisen T₄-Lymphozyten-Werte von <100/μl auf (siehe Abbildung 21) (5, 40, 160a, 293). Daraus geht hervor, dass die reaktivierte Toxoplasmose als opportunistische Infektion bevorzugt im Spätstadium der Immunschwäche auftritt. Bei Patienten mit CD₄-Zell-Zahlen unter 100/μl und positiver Toxoplasmose-Serologie steigt das Risiko einer Reaktivierung auf 20 bis 34% innerhalb von 12 Monaten und nach 18 Monaten auf 35 bis 40%, sofern keine Prophylaxe erfolgt (138, 269, 270). Nach einer Studie von *Hellerbrand* et al. geben relativ hohe Toxoplasma-IgG-Titer bei einer CD₄-Zell-Zahl von <150/μl einen frühzeitigen Hinweis auf eine Toxoplasmose-Enzephalitis (160a).

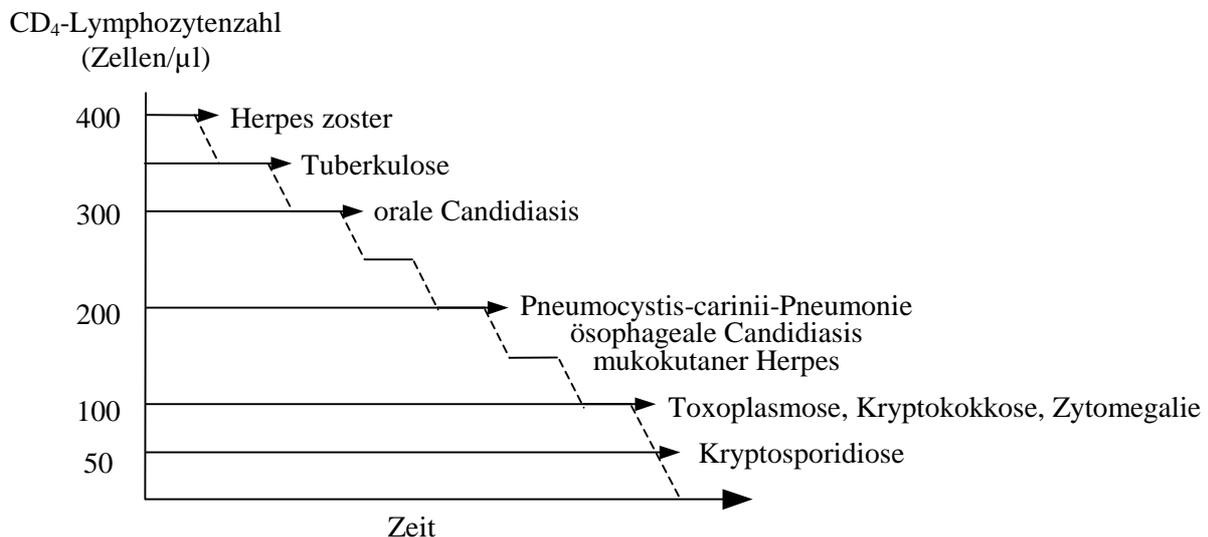


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen opportunistischen Infektionen und CD₄-Zell-Zahl (nach 13a)

3.6.3. Reaktivierung einer pränatalen Organtoxoplasmose

Die Augentoxoplasmose bei Immunsupprimierten kommt sehr viel seltener vor als eine zerebrale Beteiligung, was sich vermutlich mit dem geringeren Anteil neuralen Gewebes im Auge erklären lässt (2, 56). Sie kann entweder aus der Reaktivierung kongenital erworbener retinaler Zysten hervorgehen, als Folge einer neu erworbenen Toxoplasmen-Infektion auftreten oder das Resultat einer Dissemination extraokulärer Herde sein (170). Bei HIV-Infizierten handelt es sich meist um die Reaktivierung einer kongenital (13) oder im Laufe des Lebens (13, 324) erworbenen Infektion.

Pränatal erworbene Toxoplasmosen äußern sich bei immunkompetenten Patienten oft durch rezidivierende Retinochorioiditiden im Kindes- bzw. jungen Erwachsenenalter. Bei HIV-Patienten gilt die Toxoplasmose nach der Zytomegalie als zweithäufigste Ursache einer nekrotisierenden Retinitis, wobei die okuläre Prognose der CMV-Retinitis ungünstiger ist (56). Immunsupprimierte müssen damit rechnen, dass eventuell vorhandene toxoplasmotisch bedingte Retinitisherde eine stärkere Tendenz zu Rezidiven aufweisen und die Entzündung schwerwiegender verläuft (293). Im Vergleich zur Toxoplasmose-Retinochorioiditis bei Immunkompetenten treten bei AIDS-Patienten ausgedehntere Nekroseherde auf (259).

Je höher die CD₄-Lymphozytenzellzahl, desto ausgeprägter zeigt sich die Entzündungsreaktion (259). Mitunter wird die Diagnose AIDS erstmals durch das Auftreten einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis gestellt (315). Auch eine toxoplasmotisch bedingte Papillitis wurde bereits als Erstmanifestation beschrieben (103).

Zur Diagnostik eignet sich neben der klinischen Untersuchung auch der direkte Erregernachweis im Tierversuch. Toxoplasmen werden am lebenden Auge aus Glaskörpergewebe, Kammerwasser oder subretinaler Flüssigkeit gewonnen und intraperitoneal auf junge SPF(specific pathogene free)-Mäuse übertragen (100, 160). Die Inokulation in Zellkulturen ist dagegen weniger erfolgversprechend (275). Da bei AIDS-Patienten eine Störung der zellulären Immunität und der humoralen Antikörperbildung vorliegt, kommt der serologischen Diagnostik nur geringe Bedeutung zu. Trotz akuter Toxoplasmose können sowohl anti-Toxoplasma-IgM-Antikörper als auch spezifische IgG-Antikörper völlig fehlen oder nur geringe Werte aufweisen (100, 258). Auch der Goldmann-Witmer-Koeffizient (siehe Kapitel 3.7.2.3.) liefert bei HIV-Patienten nicht immer eine zuverlässige Aussage (56). Welche Rolle in Zukunft der PCR zukommen könnte, ist zur Zeit noch nicht eindeutig geklärt.

Arevalo et al. stellten in einer Studie fest, dass die retinochorioidalen Narben bei AIDS-Patienten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mit einer signifikant niedrigeren

Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels einhergehen (13). Diese Tatsache lässt sich wahrscheinlich mit der reduzierten Immunantwort begründen, die auch für die geringere Entzündungsreaktion bei opportunistischen Augeninfektionen verantwortlich ist. Eine nur wenig pigmentierte Narbe sollte also den Untersucher bereits an eine mögliche HIV-Infektion denken lassen (13).

Auf die therapeutische Behandlung der Augentoxoplasmose bei HIV-Patienten wird im Kapitel 3.9.3. eingegangen.

3.6.4. Differentialdiagnosen der Retinochorioiditis bei AIDS-Patienten

Zwischen 20 und 45% aller AIDS-Patienten erkranken im Laufe ihres Lebens an einer CMV-Retinitis, die damit die häufigste opportunistische Infektion des Auges bei HIV-Infizierten darstellt (2, 95, 100, 102, 226, 324, 350). Sie gilt in dieser Patientengruppe gleichzeitig als häufigste Erblindungsursache (226). Je niedriger die CD₄-Lymphozytenzellzahl, desto höher ist das Risiko einer CMV-Retinitis (217). Sie ist durch einen schleichenden Beginn und einen chronisch-progredienten Verlauf gekennzeichnet (100). Am Augenhintergrund finden sich weiß-gelbliche retinale Trübungen, die zu Beginn ein flauschiges Aussehen haben können (100). Man unterscheidet eine granuläre, meist nicht-hämorrhagische Form von einer käsig-exsudativen, hämorrhagischen Form, die mit starken Blutungen einhergeht (100, 324). Auch die Papille kann betroffen sein, wobei es meistens zu einer Optikusatrophie kommt und sich die Visusprognose stark verschlechtert (324). Die vorderen Augenabschnitte sind in der Regel reizfrei, lediglich das Hornhautendothel kann Veränderungen ungeklärter Pathogenese aufweisen (100). Eine nicht-hämorrhagische CMV-Retinitis lässt sich in Einzelfällen mit einer Retinitis toxoplasmotica verwechseln (95, 100). Die toxoplasmotisch bedingte Retinochorioiditis unterscheidet sich von der CMV-Retinitis zum einen durch die stärkere Entzündung der vorderen Augenabschnitte und des Glaskörpers und zum anderen durch stärker ödematöse, flauschigere, unscharf begrenzte Nekroseareale der Netzhaut. Blutungen am Augenhintergrund sind dabei generell ungewöhnlich (56, 100, 259). Auch nach den Erfahrungen von *Elkins* und Mitarbeitern weisen AIDS-Patienten mit Toxoplasmose-Retinochorioiditis in der Regel viel stärkere Entzündungsreaktionen auf als Patienten mit CMV-Retinopathie (95).



Abbildung 22: Retinitis bei Cytomegalie mit granulomatösen Aufhellungen entlang der großen Gefäße und milden Hämorrhagien (13a).

Die CD₄-Lymphozytenzellzahl liegt bei einer CMV-Infektion im Durchschnitt deutlich niedriger als bei der Toxoplasmose (95, 217, 256). Diese Tatsache könnte zur Diagnostik einer retinalen Infektion bei HIV-Patienten einen zusätzlichen Beitrag leisten.

Tabelle 18 enthält typische klinische Zeichen einer CMV-Retinitis. Unbehandelt führt die CMV-bedingte Entzündung der Netzhaut innerhalb weniger Monate zur Erblindung (100, 102).

Beginn	allmählich (in Ausnahmefällen abrupt)
Verlauf	chronisch-progredient (in Ausnahmefällen akut)
subjektive Beschwerden	Sehstörungen (Flocken, Gesichtsfeldausfall), selten Schmerzen
sonstige Hinweise	AIDS, Organtransplantation
vordere Augenabschnitte	selten leicht gereizt, retikuläre Hornhautendothelveränderungen
Netzhautbefund	weiß-gelbliches, kompaktes, käsiges oder körniges Exsudat
Blutungen	a) hämorrhagische Form b) nicht- hämorrhagische Form
Ausbreitung	„steppenbrandartig“ nach außen, vernarbendes Zentrum
Vitritis	gering
Vaskulitis	Phlebitis (Aktivitätszeichen)
Netzhautablösung	gelegentlich, v. a. unter Langzeittherapie
Nervus opticus	manchmal beteiligt (Papillitis, Retrobulbärneuritis)

Tabelle 18: Klinik der CMV-Retinitis (nach 100)

Eine nekrotisierende Retinitis kann auch bei anderen opportunistischen Infektionskrankheiten auftreten. Die häufigsten Erreger neben dem Zytomegalievirus und Toxoplasma gondii sind:

- Herpes-simplex- oder Varizella-zoster-Viren, die eine akute Retinaneurose (ARN) hervorrufen können (113, 324),
- Treponema pallidum und
- Candida albicans.

Tabelle 19 enthält die Differentialdiagnosen der Retinochorioiditis bei AIDS-Patienten und ihre Befunde. Die häufigsten sind dabei besonders hervorgehoben.

Infektionen durch:	
<i>Viren</i>	
- Zytomegalievirus	nekrotisierende Entzündung der Netzhaut, selten ARN
- Herpes-simplex-Virus	ARN
- Varizella-zoster-Virus	ARN, progressive outer retinal necrosis = multifokale gelblich-weiße Netzhautläsionen
<i>Bakterien</i>	
- Treponema pallidum	nekrotisierende Retinitis, vordere/intermediäre Uveitis, plakoide Chorioretinitis, Papillitis, Retrobulbärneuritis
- Mykobakterien	multifokale Chorioiditis
<i>Parasiten</i>	
- Toxoplasma gondii	selten ARN
- Pneumocystis carinii	multifokale Chorioiditis
<i>Pilze</i>	
- Candida albicans	multifokale Chorioiditis, wattebauschähnliche subretinale Infiltrate, später sternförmige Narben, evtl. Panophthalmie
- Kryptokokken	multifokale Chorioiditis
andere Erkrankungen:	
- nicht-infektiöse Retinopathie	
- Lymphome	
- septische multifokale Chorioiditis	

Tabelle 19: Differentialdiagnosen der Retinitis/Chorioiditis bei AIDS (100, 226, 240, 324)

Das Krankheitsbild der akuten Retinaneurose (ARN) ist durch einen abrupten Beginn und einen rasch progredienten Verlauf mit Panuveitis und okklusiver Arteriitis retinae gekennzeichnet (100, 324). Etwa 1% aller HIV-Patienten sind betroffen (324). Der Verschluss der retinalen und chorioidalen Arteriolen führt zunächst zu einer Nekrose der Netzhautperipherie, die sich rasch nach zentral ausbreitet (324). Multiple weiß-flauschige Exsudate, die im späteren Krankheitsverlauf konfluieren, die Makula jedoch aussparen, finden sich am Augenhintergrund. Oft lässt sich eine Beteiligung des Nervus opticus feststellen. Der Glaskörper ist anfangs nur gering infiltriert, später kommt es jedoch zu einer starken Vitritis mit bindegewebiger Organisation (100). Trotz hochdosierter intravenöser Zovirax®-Behandlung erblinden die betroffenen Augen oft (324). Bei 75 bis 85% der Patienten führt die ARN zu einer rhegmatogenen oder traktiven Netzhautablösung, wodurch sich die Prognose rapide verschlechtert (29, 100).



Abbildung 23: Typisches Erscheinungsbild der akuten Retinaneurose (ARN). Unregelmäßig begrenzte periphere Weißfärbung der Netzhaut, oft Satellitenherde. Der Einblick ist aufgrund einer Begleitvitritis stark getrübt (13a).

Das Varizella-zoster-Virus kann auch eine progressive Nekrose der äußeren Netzhautschichten (progressive outer retinal necrosis) verursachen. Dabei kommt es zu multifokalen weiß-gelblichen retinalen Läsionen bei nur geringer Beteiligung des Glaskörpers. Diese Erkrankung schreitet extrem rasch voran und führt bei etwa 60% der Augen innerhalb einer Monats zur Erblindung (324).

Eine okuläre Infektion mit *Treponema pallidum* kann sich bei AIDS-Patienten durch eine vordere oder intermediäre Uveitis, eine nekrotisierende Retinitis, eine Papillitis bzw. Retrobulbärneuritis oder durch eine plakoide Chorioretinitis bemerkbar machen (324). Bei einer nekrotisierenden Retinitis finden sich einzelne bis flächenhafte weißliche, unregelmäßig und unscharf begrenzte Exsudate am Augenhintergrund, die häufig von einer zum Teil fibrinösen Uveitis anterior begleitet sind. Dabei kommt es sehr oft zu einer Nervus-opticus-Beteiligung und zu einer ausgeprägten Arteriitis und Phlebitis. Der Glaskörper ist mäßig bis

stark infiltriert (100). Zur diagnostischen Abklärung wird der TPHA- oder FTA-Test eingesetzt (324).

Eine Candida-Infektion äußert sich am Auge in Form einer multifokalen Chorioiditis (324). Die Herde sind cremig-weiß, erhaben und rundlich. Selten kommt es zu einer Papillenbeteiligung oder zu Blutungen. Eine Uveitis anterior kann mit einem Hypopyon einhergehen. Im Glaskörper zeigen sich typische „Schneeballflocken“ oder „Perlschnüre“ (100). Bei einer Candida-Endophthalmitis ist neben der antimykotischen Therapie oft auch eine Vitrektomie notwendig (324).

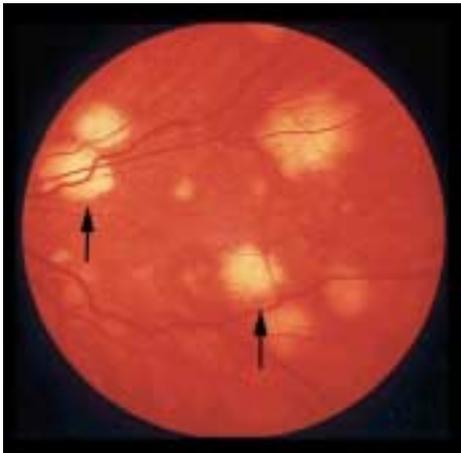


Abbildung 24: Wattebauschähnliche subretinale Infiltrate (Pfeile) bei disseminierter Candidiasis (13a).

3.7. Diagnostik der Toxoplasmose

3.7.1. Allgemeine Diagnostik bei Toxoplasmose

3.7.1.1. Klinische Diagnostik

3.7.1.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Da eine Toxoplasma-Primärinfektion oftmals asymptomatisch verläuft oder mit unspezifischen Symptomen einhergeht, kann der Patient den Infektionszeitpunkt meist nicht angeben. Die Anamnese wird in diesem Fall zur Diagnostik eher wenig beitragen. Bei Verdacht auf eine pränatal erworbene Toxoplasmose kann sie jedoch wichtige Hinweise auf mögliche Infektionsquellen der Mutter liefern.

Die klinische Untersuchung ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik bei erworbener Toxoplasmose. Vergrößerte Lymphknoten geben dabei einen ersten Anhaltspunkt. Bei 20-30jährigen Patienten ist eine Lymphknotenschwellung zu etwa 20% durch eine akute Toxoplasmose bedingt (84a). Auch eine vergrößerte Leber lässt sich mitunter tasten. Die körperliche Untersuchung Neugeborener sollte bei Verdacht auf konnatale Toxoplasmose besonders sorgfältig durchgeführt und bei fehlenden Symptomen durch Nachuntersuchungen ergänzt werden, da nur auf diese Weise eine frühzeitige Therapie eingeleitet werden kann.

3.7.1.1.2. Apparative Untersuchung

Konventionelle Röntgenuntersuchung und Computertomographie (CT) nehmen in der apparativen Toxoplasmosediagnostik besonders bei Verdacht auf konnatale Infektion einen hohen Stellenwert ein. Mit Hilfe dieser Methoden lassen sich typische intrazerebrale Verkalkungen, atrophische Hirnareale und veränderte Knochenmetaphysen schon während der Schwangerschaft nachweisen.

Ein Hydrocephalus bei Kindern mit kongenitaler Toxoplasmose kann im CT durch folgende Befunde gekennzeichnet sein:

- verwaschene Mark-Rinden-Grenzen,
- Septenbildungen im Ventrikelsystem,
- verminderte Markdichte und
- subependymale grobschollige und streifenförmige Verkalkungen (37).

Diese Kinder sollten regelmäßig neurologisch untersucht werden. Wiederholte intrakranielle Druckmessungen sind indiziert (204).

Bei der zerebralen Toxoplasmose, die bevorzugt bei immunsupprimierten Patienten auftritt, kommt der apparativen Untersuchung mittels CT und Magnetresonanztomographie (MRT) eine wichtige diagnostische Bedeutung zu, da die Serologie in diesen Fällen keine wesentliche Rolle spielt. Diese beiden Verfahren eignen sich sowohl zur Primärdiagnostik einer Hirntoxoplasmose als auch zur Verlaufskontrolle unter therapeutischer Behandlung.

Bei AIDS-Patienten stellen Toxoplasmose-Herde die häufigsten Raumforderungen dar. Die Zysten können im gesamten Hirnparenchym auftreten. Am häufigsten sind sie in den Basalganglien, im Thalamus und am Übergang von grauer zu weißer Hirnsubstanz lokalisiert (97a). Im CT zeigt sich der typische zerebrale Toxoplasmoseherd in Form einer glatt begrenzten Ringstruktur, die eine zentrale hypodense Nekrosezone umgibt und meist von einem ausgeprägten Ödem umgeben ist (134). Die Größe eines einzelnen Herdes schwankt zwischen 3 mm und 4 cm. Größere Herde (>3 cm) sind durch ein ringförmiges Enhancement nach Kontrastmittelgabe gekennzeichnet (siehe Abbildung 25) (97a). Bei einer multifokalen Toxoplasmose können mehr als 15 Herde vorkommen (134).

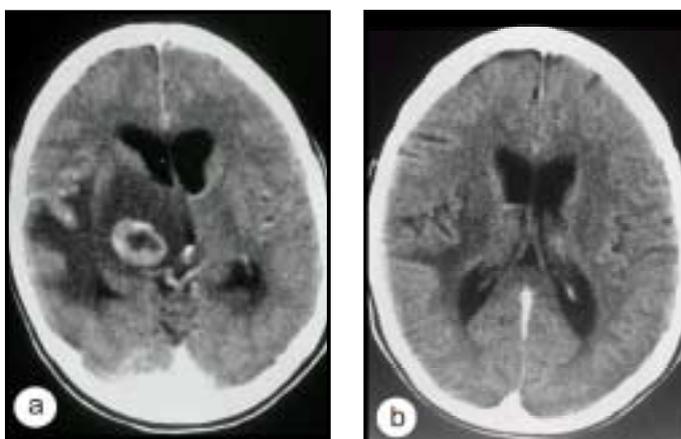


Abbildung 25: Toxoplasmose-Enzephalitis vor und nach Therapie.

a) Das Computertomogramm zeigt einen Herd in der linken Capsula interna, der die Seitenventrikel verdrängt. Nach Kontrastmittelgabe ist das typische Ring-Enhancement gut erkennbar.

b) Nach einer 17tägigen Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin ist der Toxoplasmose-Herd im CT nicht mehr zu erkennen (13a).

Lymphome, die zweithäufigsten zerebralen Raumforderungen bei HIV-Patienten, zeichnen sich im CT zum Teil ebenfalls durch ein Ring-Enhancement aus und sind deshalb oftmals nur schwer von Toxoplasrose-Zysten zu unterscheiden (siehe Abbildung 26). Nur in etwa einem Drittel der Fälle sind sie hyperdens, was bei der Toxoplasrose selten ist (97a).

Die Magnetresonanztomographie wird besonders bei kleineren Läsionen und Verdacht auf einen Befall des Kleinhirns bzw. der hinteren Schädelgrube angewendet, da sie aufgrund des stärkeren Weichteilkontrastes und dessen Beeinflussbarkeit eine höhere Sensitivität aufweist als die Computertomographie (162, 272). Im T₁-gewichteten Bild lassen sich die Läsionen ähnlich wie im CT als glatt begrenzte, rundliche Herde darstellen. Gadolinium-Komplex als Kontrastmittel reichert sich homogen oder kreisförmig in den einzelnen Herden an, wobei das nekrotisch veränderte Zentrum frei bleibt (siehe Abbildung 27) (134).



Abbildung 26: Multifokales primäres zerebrales Lymphom bei einem 32jährigen Patienten, insgesamt 12 Läsionen; Durchmesser der Herde zwischen 13 und 35 mm, Zentren nekrotisch, teils sehr plumper, breiter Parenchym-Rand (CT nach KM-Gabe) (134)

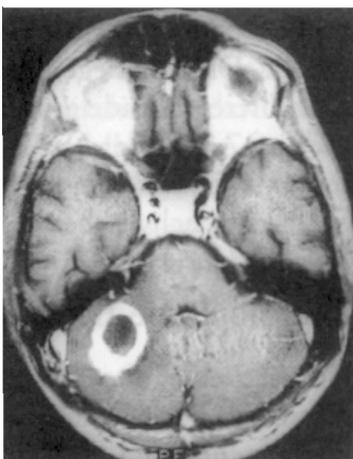


Abbildung 27: Glatt begrenzter Toxoplasrose-Herd von 3 cm Durchmesser in der rechten Kleinhirnhemisphäre mit ausgedehnter zentraler Nekrose (Kernspintomographie, T₁-gewichtet, nach KM-Gabe) (134)

Eine weitere wertvolle und weniger invasive Hilfe bei der Diagnostik der konnatalen Toxoplasrose ist die Ultraschalluntersuchung. Bei Verdacht auf eine pränatal erworbene Infektion sollten regelmäßige sonographische Untersuchungen durchgeführt werden, um

eventuelle fetale Schäden, wie z. B. Hepatosplenomegalie, Aszites, Plazentaveränderungen oder vergrößerte Ventrikel, frühzeitig zu erkennen (81, 386).

Bei Kindern mit konnataler Toxoplasmose kann es zu Schwerhörigkeit bis hin zu Taubheit kommen (306, 382, 413). Deshalb sollten bei ihnen Gehörprüfungen durchgeführt werden.

3.7.1.1.3. Invasive Diagnostik

a) Liquoruntersuchung

Besonders bei subklinisch verlaufender konnataler Toxoplasmose kann die zusätzliche Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit hilfreiche Ergebnisse liefern, die allerdings im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Maßnahmen betrachtet werden müssen (153, 233). In Tabelle 20 sind typische Liquorbefunde zusammengefasst. Unter dem Mikroskop lassen sich in einzelnen Fällen intra- und extrazelluläre Tachyzoiten erkennen (37).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – mäßig bis stark erhöhte Gesamteiweißwerte – stark erhöhtes Albumin – Xanthochromie – Pleozytose (v. a. Lymphozyten und Monozyten) – mononukleäre Zellen mit kleinen kalkähnlichen Einschlüssen – evtl. positive Tryptophanprobe |
|--|

Tabelle 20: Typische Liquorbefunde bei Toxoplasmose (37, 273, 306, 382)

b) Lymphknoten-Biopsie

Zur genauen Differenzierung der Lymphknotenschwellungen können Biopsien entnommen werden. Bei der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten findet sich typischerweise eine reaktive folliculäre Hyperplasie mit irregulären Ansammlungen epitheloidzelliger Histozyten, die die Grenzen der germinalen Zentren überschreiten. Eine fokale Ausdehnung der Sinus mit monozytoiden Zellen ist ebenfalls nachweisbar. Riesenzellen, Granulome, Nekroseherde und Mikroabszesse sind nicht vorhanden, und Toxoplasmen lassen sich nur selten erkennen (115, 195, 306).

c) Zelluläre Immunreaktionen

Intradermaltest (Toxoplasmin-Hauttest)

Grundlage dieses Tests ist eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, die nach der Injektion von Toxoplasmin, einem löslichen Extrakt lysierter Toxoplasmen, in Form einer Hautreaktion abgelesen werden kann. Im positiven Fall treten ein Erythem von ≥ 15 mm (44) und eine Induration von >5 bis 10 mm Durchmesser auf (44, 363).

Da der Intradermaltest erst Monate bis Jahre nach erfolgter Infektion ein positives Ergebnis zeigt, ist er zur Diagnostik der akuten Toxoplasmeninfektion ungeeignet. Allerdings kann er für Durchseuchungsstudien verwendet werden, denn die Hautreaktion ist noch Jahrzehnte nach einer Primärinfektion auslösbar (196, 355, 359). Therapiemaßnahmen beeinflussen das Ergebnis nicht (236).

Lymphozytentransformation

Mit Hilfe dieser zellulären Immunreaktion lässt sich ebenfalls eine chronische Infektion diagnostizieren. Dabei wird die Transformation von Lymphozyten in Anwesenheit von Toxoplasma-Antigen anhand der zeitabhängigen Aufnahme radioaktiv markierten Thymidins beobachtet. Dieser Test kann als unterstützende diagnostische Maßnahme bei uneindeutigen serologischen Testergebnissen herangezogen werden (355, 359).

3.7.1.2. Labordiagnostik

3.7.1.2.1. Allgemeine Laborparameter

Bei einer Toxoplasmose kann es zu unspezifischen Blutbildveränderungen kommen. Mitunter finden sich eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine geringgradige neutrophile Leukozytose mit Linksverschiebung (55, 153, 382). Das rote Blutbild ist in der Regel unauffällig. Toxoplasmatische Lymphadenopathien lassen sich anhand des Blutbildes manchmal nicht eindeutig von einer infektiösen Mononukleose abgrenzen, da es auch zu einer atypischen Lymphozytose mit monozytoiden Zellen kommen kann (382).

Erhöhte Transaminasen können ebenso wie pathologisch verändertes direktes Bilirubin und eine erhöhte alkalische Phosphatase auf eine Leberfunktionsstörung im Rahmen einer Toxoplasmose hinweisen (233, 355). In der Elektrophorese zeigt sich eine stark erhöhte Alpha-2-Fraktion als Zeichen einer akuten Entzündung (37). Beim Verdacht auf eine fetale

Infektion kann die Untersuchung des Nabelschnurblutes wichtige Hinweise liefern. Eine Erhöhung der Gammaglutamyl-Transferase (γ -GT) und der Laktat-Dehydrogenase (LDH) deuten auf einen Leberschaden hin (81). Eine Thrombozytopenie, wachsende Gesamt-IgM-Konzentrationen sowie erhöhte γ -GT -Werte rechtfertigen eine sofortige Therapie (386).

3.7.1.2.2. Serologie

Den serologischen Nachweismethoden kommt bei konnataler und erworbener Toxoplasmose nach wie vor die größte diagnostische Bedeutung zu (355). Grundlage der Serologie sind Reaktionen zwischen Antigenen und Antikörpern in Körperflüssigkeiten. Serologische Tests können also entweder zirkulierende Antigene oder die entsprechenden Antikörper nachweisen. Bei der Toxoplasmose-Diagnostik hat sich vor allem der Nachweis spezifischer IgM- und IgG-Antikörper als sinnvoll erwiesen. Das alleinige Vorhandensein spezifischer IgG-Antikörper ist ein Zeichen für eine latente bzw. chronische Toxoplasmeninfektion (122, 300). Zusätzliche spezifische IgM-Antikörper lassen entweder eine akute bzw. subakute oder eine reaktivierte Infektion vermuten (122, 193, 386). Ein signifikanter Anstieg der IgG-Titer bestätigt den Verdacht auf eine aktive Infektion (386). Spezifische IgG-Antikörper der Mutter, die über die Plazenta auf den Feten übertragen wurden, können nach der Geburt 6 Monate oder länger persistieren (278).

Auch Anti-Toxoplasma-IgA- und -IgE-Antikörper werden in letzter Zeit zur Diagnostik herangezogen. Diese beiden Antikörperklassen sind ebenso wie die IgM-Antikörper Indikatoren für eine kürzlich erworbene Infektion (14, 15, 278, 287, 380).

Bei den Toxoplasma-IgG-Bestimmungen gilt der Sabin-Feldman-Test (SFT) als Grundlage zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität. Für die anderen Immunglobulinklassen gibt es leider keinen solchen „Goldenen Standard“ (278). In der Routinediagnostik werden besonders der indirekte Immunfluoreszenz-Test auf IgM-Antikörper (IgM-IIFT) und der IgM-Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (IgM-ELISA) verwendet. Auch der Immunosorbent-Agglutination-Assay (ISAGA) hat sich bewährt (331). Spezifische IgM-Antikörper gelten als Zeichen einer floriden Infektion, lassen allerdings keine Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Primärinfektion zu (300). Negative Ergebnisse beim Nachweis von IgM-Antikörpern sprechen gegen eine akute Infektion, hohe Titer dagegen machen eine Akutinfektion wahrscheinlich.

Der IgM-Nachweis im fetalen Blut unterliegt dem Risiko einer Kontamination durch das Blut der Mutter während der Chordozentese (220, 374). Falls im mütterlichen Blut aufgrund einer

kürzlich erworbenen Toxoplasmeninfektion noch spezifische IgM-Antikörper vorhanden sind, kann der fetale Bluttest zum Zeitpunkt der Geburt positiv ausfallen, ohne dass beim Neugeborenen eine Infektion vorliegt. Im Gegensatz dazu werden immer wieder Kinder geboren, die trotz fehlender spezifischer IgM-Antikörper klinische Manifestationen einer Toxoplasmose aufweisen. Diesen Fehlerquellen kann durch erneute serologische Untersuchungen der Kinder 4 bis 6 Wochen nach der Geburt begegnet werden (374). Man sollte auf jeden Fall bedenken, dass das Fehlen spezifischer IgM-Antikörper bei Neugeborenen eine eventuelle kongenitale Infektion nicht ausschließt (171).

Toxoplasmen-spezifische IgM-Antikörper als Zeichen einer akuten Infektion treten nach etwa 5 bis 10 Tagen auf und erreichen ihre Spitzenwerte innerhalb von zwei bis drei Wochen (331, 355). Sie persistieren im Normalfall mindestens ein Jahr, oft sogar bis zu 3 Jahre (122, 287, 300, 386). Die gemessene Persistenzdauer der Toxoplasma-spezifischen IgM-Antikörper ist abhängig von der Sensitivität der verwendeten Tests und von der Immunantwort des Patienten (91).

Detaillierte Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Immunantwort, an der IgM- und IgA-Antikörper beteiligt sind, primär gegen die Membran-Antigene des Parasiten gerichtet ist, während die meisten der Antigene, die mit IgG-Antikörpern reagieren, aus rupturierten Tachyzoiten stammen und erst im späteren Verlauf der Infektion freigesetzt werden (178, 277). Folglich könnten die mit spezifischen IgM- und IgA-Antikörpern reagierenden Antigene die wichtigsten immunologischen Schutzmechanismen gegen die Infektion darstellen (277).

Folgende Punkte gelten als Kriterien einer Erstinfektion (18, 244):

1. Serokonversion von negativ auf positiv
2. primär hoher Titer im SFT ($\geq 1:16000$)
3. Titeranstieg um mindestens 2 Titerstufen mit positivem IgM

SFT, IIFT, ISAGA und direkter Agglutinationstest (DA) verwenden intakte Organismen als Antigene und weisen so Antikörper gegen Membran-Antigene nach. Sie sind in ihren Verlaufsprofilen vergleichbar. Hämagglutinationstest (HAT), KBR und ELISA verwenden Extrakte lysierter Antigene und enthalten so Membran- und endozytoplasmatische Antigene. Daraus resultiert ein Nachweis teils sehr unterschiedlicher Antikörper. Man erhält bei diesen Tests u. U. stark schwankende Testergebnisse, die schwer zu interpretieren sind. Außerdem treten zytoplasmatische Antigene im Vergleich zu Membran-Antigenen viel später auf, so dass die Bildung von Antikörpern erst verzögert angezeigt wird (53, 233, 236, 257, 355).

Nachteile aller serologischen Methoden:

Mit Hilfe der serologischen Nachweisverfahren ist nur ein indirekter Hinweis auf eine Infektion möglich. Außerdem lassen sich Antikörper frühestens eine Woche nach erfolgter Infektion nachweisen.

Bei immunsupprimierten Patienten mit zerebraler Toxoplasmose, Patienten mit isolierter okulärer Toxoplasmose und konnatal Infizierten kann man unter Umständen trotz Infektion keine signifikanten Antikörper nachweisen, was in Anbetracht der Therapiedringlichkeit besonders ungünstig ist (144).

Vor allem bei konnatal infizierten Kindern kommt es mitunter vor, dass der Nachweis spezifischer Antikörper erst mehrere Monate nach der Geburt möglich ist, obwohl bei einigen von ihnen bereits Symptome vorhanden sind (413).

Die Möglichkeit, falsch positive oder negative Ergebnisse zu erhalten, ist bei der Anwendung serologischer Nachweisverfahren nicht vollkommen auszuschließen (42).

Im Folgenden werden die Nachweisverfahren einzeln beschrieben.

I. Tests zum Nachweis von IgG-Antikörpern

a) Sabin-Feldman-Test (SFT, Dye-Test, Farbstofftest, Cytoplasmalyse-Test, Methylenblau-Test)

Der 1948 entwickelte Sabin-Feldman-Test gilt aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität nach wie vor als „golden standard“ zum Nachweis von *Toxoplasma gondii*. Er beruht auf der Tatsache, dass sich das Zytoplasma lebender Parasiten bei Anwesenheit eines „Aktivators“ durch die Einwirkung vorhandener spezifischer Antikörper verändert und nicht mehr mit Methylenblau anfärben lässt. Bereits nach etwa ein bis zwei Wochen kann auf diese Weise eine Primärinfektion diagnostiziert werden (144, 340). Bei immunkompetenten Patienten schließt ein negatives Testergebnis eine Toxoplasmose praktisch aus (340).

Der SFT dient vor allem zum Nachweis von Anti-Membran-IgG-Antikörpern (172, 340). Allerdings ist er nicht für IgG-Antikörper spezifisch, sondern reagiert auch mit IgM-Antikörpern (281, 340), wobei eine Differenzierung zwischen IgM- und IgG-Antikörpern jedoch nicht möglich ist (340).

Die Vorteile des SFT sind nicht von der Hand zu weisen. Er ermöglicht den hochsensitiven und -spezifischen Nachweis von Antikörpern in Serum, Liquor und anderen Körperflüssigkeiten (144). Zu falsch positiven Ergebnissen kommt es nur selten, und falsch negative wurden bei Immunkompetenten noch nie beschrieben (172). Deshalb dient der SFT als Referenztest zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität bei Toxoplasma-IgG-Messungen (278). Zur Bewertung sind bereits wenige Verdünnungsstufen ausreichend (250). Die Ergebnisse werden nicht durch antinukleäre Antikörper (ANA) und Rheumafaktoren (RF) beeinträchtigt (199). Rheumafaktoren sind IgM-Antikörper gegen IgG-Antikörper, die zu falsch positiven Ergebnissen führen können.

Heute findet der Sabin-Feldman-Test nur noch in wenigen Laboratorien Anwendung. Seine aufwendige Durchführung im Gegensatz zu anderen Tests sowie die Verwendung lebender Tachyzoiten mit der Gefahr der Laborinfektion lassen ihn zur Routinediagnostik ungeeignet erscheinen. Bei isolierter Augentoxoplasmose kann auch der SFT negative Ergebnisse aufweisen (322, 359).

Methode: Von einer Suspension mit frischen, lebenden Tachyzoiten aus dem Peritonealexsudat infizierter Mäuse werden 50 µl abgenommen und mit verschiedenen Verdünnungsstufen des Testserums unter Zugabe von Mg^{2+} bei 37°C inkubiert. Normalserum dient dabei als Komplementquelle. Nach einer Stunde erfolgt die Färbung mit alkalischem Methylenblau

(273, 340). Es eignen sich auch andere Farbstoffe zum Nachweis, z. B. Azur A und B oder Nilblau (196). Der Farbstoff selbst nimmt nicht an der Reaktion teil (72).

Auswertung: Zehn Minuten nach der Anfärbung wird das Ergebnis im Phasenkontrastmikroskop betrachtet (196, 340). Bei Anwesenheit neutralisierender Antikörper tritt eine Zytoplasmalyse ein, beginnend am spitzen Pol der Zelle vom Conoid aus; die Zellmembran ändert sich ebenfalls (196). Durch diese Komplement-abhängige Lyse färbt sich das Protoplasma der Toxoplasmen nicht an (144, 196, 273, 340). Fehlende Antikörper führen dagegen zu einer tiefblauen Farbe des Protoplasmas (273). Wenn mehr als 50% der Parasiten ungefärbt bleiben, gilt der Test als positiv (196). Der reziproke Wert einer Verdünnung, bei der 50% der Tachyzoiten nicht mehr anfärbbar sind, ist als Titer definiert (359). Spezifische Antikörper lassen sich frühestens 8 bis 20 Tage nach erfolgter Infektion nachweisen (340). Der Titeranstieg dauert etwa zwei Monate (72, 144, 340, 386). Danach bilden sich die Antikörper innerhalb von mehreren Jahren wieder zurück. Niedrige IgG-Titer (1:16 bis 1:256) bleiben lebenslang erhalten (72, 144, 340).

Ein aktiver Prozess ist anzunehmen, wenn ein Titer von 1:4096 oder mehr vorliegt bzw. ein Anstieg um mindestens zwei vierfache Titerstufen verzeichnet wird (siehe Tabelle 21) (46, 157, 187, 193, 340). Bei Werten von $\geq 1:1024$ besteht ein begründeter Verdacht auf eine akute manifeste Toxoplasmose, die beim Auftreten klinischer Symptome behandelt werden sollte (46). Eine IgM-Bestimmung wird empfohlen (46, 340). Bei Schwangeren sollte eine Chemotherapie eingeleitet werden (46). Die Schwere der Infektion steht allerdings in keinem Zusammenhang mit der Höhe der Antikörper-Titer, der Persistenzdauer oder dem Wert der nach Jahren erreichten Endtiter (340).

<i>Titer</i>	<i>Infektionsstadium</i>
0	keine Infektion
1:4 bis 1:256	latente Infektion
1:1024 bis 1:4096	transitionale Titer (Übergangstiter)
1:16384 bis 1:65536 u. mehr	akute Infektion

Tabelle 21: Titerhöhe im SFT und entsprechendes Infektionsstadium bei Toxoplasmose (46, 157)

b) Komplementbindungsreaktion (KBR)

Die Komplementbindungsreaktion ist eine der ältesten Antikörper-Nachweismethoden; sie wird jedoch relativ selten angewandt. Mit diesem Test lassen sich IgM- und IgG-Antikörper nachweisen (46, 340). IgA- oder IgE-Antikörper werden nicht erfasst. Die Spezifität der KBR hängt von den jeweils verwendeten Antigenen bzw. deren Reinheitsgrad ab (46) und ist geringer als bei anderen Tests (340). Die Bedeutung der KBR liegt - besonders im späten Akut- und frühen chronischen Stadium - in der Zusammenschau mit anderen Nachweismethoden (340). Steigende Messwerte in der KBR können eine akute Primärinfektion bestätigen, wenn im SFT/IIFT bereits stabile hohe Titer vorhanden sind (144, 340).

Die von Labor zu Labor unterschiedliche Art der Testantigene erschwert erheblich die Standardisierung der KBR, da die Ergebnisse dadurch stark variieren (340). Unter genormten Bedingungen lassen sie sich jedoch gut reproduzieren (46).

Aufgrund ihrer im Vergleich zu anderen Tests geringeren Spezifität und Sensitivität ist die KBR als Screening-Methode und zur akuten Diagnostik nicht geeignet (340).

Methode: Für den quantitativen Nachweis von Antikörpern werden Toxoplasma-Antigene unter Komplementzusatz mit der Test-Körperflüssigkeit in verschiedenen Verdünnungsstufen inkubiert. Beim Vorhandensein spezifischer Antikörper reagieren diese mit den Antigenen und verbrauchen dabei Komplement. Ein zugegebenes Indikatorsystem aus Antikörper-beladenen Schaf-Erythrozyten kann in diesem Fall nicht mehr mit Komplement reagieren und sedimentiert. Befinden sich dagegen keine entsprechenden Antikörper in der Probe, so ist das Komplement weiterhin frei und kann die Schaf-Erythrozyten lysieren (46, 340). Zum qualitativen Antikörper-Nachweis (Antikörper-Suchtest) genügt eine einzige Probenverdünnung (46).

Auswertung: Etwa 3 bis 4 Wochen nach erfolgter Infektion lassen sich spezifische Antikörper gegen Toxoplasmen nachweisen. Sie erreichen ihre Höchstwerte nach 2 Monaten, sinken relativ schnell wieder ab und sind nach 1 bis 2 Jahren gewöhnlich nicht mehr nachweisbar (355, 359). Allerdings kann die KBR auch mehrere Jahre nach einer Primärinfektion noch positive Werte zeigen (257). Als Titer bezeichnet man den reziproken Wert der höchsten Probenverdünnung, die eine 50%ige Lyse des Indikatorsystems aufweist. Für eine akute Infektion spricht ein mindestens vierfacher Titeranstieg. Titer von 1:5 geben einen Hinweis auf eine vermutlich latente Infektion oder deuten auf eine beginnende Erstinfektion hin (siehe Tabelle 22). Bei Symptomen oder Schwangerschaft sollte eine sofortige

Wiederholungsuntersuchung mit IgM-Bestimmung durchgeführt werden. Bei einem Titer von $\geq 1:10$ besteht der begründete Verdacht auf eine akute manifeste Toxoplasmose, die beim Auftreten klinischer Symptome therapiert werden sollte. Eine IgM-Bestimmung wird empfohlen (46). Ein negatives Ergebnis schließt eine frische Infektion jedoch nicht aus, weil die Antikörper eventuell *noch* nicht nachweisbar sind (46, 340). Mit der KBR ist keine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern möglich (46).

<i>Titer</i>	<i>Infektionsstadium</i>
1:5	latente Infektion oder beginnende Erstinfektion
Serokonversion	frische, floride Infektion (sicherer Nachweis)
$\geq 1:40$	frische, floride Infektion (relativ sicherer Nachweis)
1:20 bis 1:40	ältere, noch floride Infektion
abfallende Titer	abklingende Infektion

Tabelle 22: Titerhöhe in der KBR und entsprechendes Infektionsstadium bei Toxoplasmose (46, 300)

c) Direkter Agglutinationstest (DA)

Dieser Test eignet sich als Screening-Methode zur rein qualitativen Erkennung einer Infektion. Wegen der vielen Vorteile wird er als Suchtest vor und während einer Schwangerschaft empfohlen (53, 144, 187, 191). Dabei stellt er eine Alternative zum Latexagglutinationstest (siehe unten) dar, dessen Spezifität geringer ist (199). Mit der direkten Agglutination lässt sich eine dem SFT nahezu identische qualitative diagnostische Aussage treffen (83, 191). Es sind keine lebenden Erreger notwendig (46); der Test lässt sich einfach durchführen und makroskopisch leicht ablesen (46, 82, 144). Er ist kostengünstig, im Handel erhältlich und genauso gut reproduzierbar wie der SFT (53, 82, 83, 187, 191). Seine hohe Sensitivität und Spezifität (beide $\geq 99\%$) (191, 250) machen ihn zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der Routinediagnostik der chronischen Toxoplasmose. Den SFT kann er jedoch nicht ersetzen (199), da er als quantitativer Test eine nur geringe Übereinstimmung mit dessen Ergebnissen zeigt (187).

Der nicht-modifizierte Test reagiert mit natürlichen IgM-Antikörpern und führt dadurch zu falsch positiven Ergebnissen, weshalb er sich nicht zur Diagnostik einer akuten Infektion eignet (53, 82, 83, 191, 299). Er weist auch eine geringe Sensitivität auf (83). Mit dem direkten

Agglutinationstest lässt sich lediglich eine Aussage über eine früher stattgefundene Infektion treffen, nicht über das Infektionsstadium selbst (144).

Methode: Formalin-fixierte abgetötete Tachyzoiten werden mit verschiedenen Serumverdünnungen auf Mikrotiterplatten inkubiert. Bei Anwesenheit spezifischer Antikörper im Serum kommt es zur Agglutination, bei Seronegativität zur Sedimentation (340). *Desmonts* und *Remington* modifizierten diesen Test durch eine spezielle Antigen-Vorbereitung und die Verwendung von 2-Mercaptoethanol als Pufferzusatz, um störende natürliche IgM-Antikörper zu entfernen. Dadurch konnten sie sowohl Sensitivität als auch Spezifität auf SFT-vergleichbare Werte erhöhen (83). Die Zugabe von Mercaptoethanol, das Disulfidbrücken spaltet, verhindert die Bindung natürlicher IgM-Antikörper an die Oberfläche der Organismen und vermeidet so falsch positive Ergebnisse (82, 83, 144).

Auswertung: Das Titerprofil lässt sich mit dem des SFT vergleichen. Die Titer im direkten Agglutinationstest können allerdings auch erst einige Tage nach dem SFT positiv werden und noch immer ansteigen, wenn sich die SFT-Titer bereits stabilisiert haben. Die Werte persistieren länger und auf einem höheren Level (83).

d) Indirekte Agglutinationstests

Hämagglutinationstest (HAT)

Der HAT eignet sich wegen seiner leichten Durchführbarkeit und der langen Persistenz der Antikörper-Titer gut zur Feststellung der Durchseuchung in der Bevölkerung (6, 400). Im Zusammenhang mit dem SFT erleichtert er die Diagnostik (305). Aufgrund spät ansteigender, stark schwankender und lange persistierender Titer ist der HAT jedoch nicht als Screening-Methode vor bzw. während der Schwangerschaft geeignet, da es oft zu falsch negativen Ergebnissen kommt und eine eventuelle Primärinfektion nicht rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann (6, 144, 400).

Methode: Tier-Erythrozyten werden mit zytoplasmatischen Toxoplasma-Antigenen beladen und mit verschiedenen Verdünnungsstufen von Seren auf Mikrotiterplatten inkubiert. Sind spezifische Antikörper vorhanden, kommt es zur Agglutination der Erythrozyten. Fehlen diese, dann sedimentieren die Erythrozyten (340, 384).

Auswertung: Die Titerverläufe variieren stark. Oftmals lassen sich auch Wochen nach erfolgter Infektion noch keine spezifischen Antikörper nachweisen. Ebenso unsicher ist das Auftreten der Maximalwerte, das 2 bis 5 Monate dauern kann (355, 386). Die Titerhöhe sowie die Dauer der Persistenz sind von Labor zu Labor unterschiedlich. Tabelle 23 zeigt ein Diagnostik-Schema, das sich zusätzlich am IgM-IIFT orientiert (300).

<i>Titer</i>	<i>Infektionsstadium</i>
Serokonversion HAT <1:128, IgM-IIFT HAT ≥1:40 HAT ≥1:1024, IgM-IIFT 1:20 abfallende IgM-Titer HAT >1:1024, IgM-IIFT ≤1:10	frische, floride Infektion (sicherer Nachweis) frische, floride Infektion (relativ sicherer Nachweis) ältere, noch floride Infektion abklingende Infektion abgeklungene Infektion

Tabelle 23: Titerhöhe in HAT und IgM-IIFT und entsprechendes Infektionsstadium bei Toxoplasmose (300)

Latexagglutinationstest (LAT)

Auch der Latexagglutinationstest eignet sich gut für qualitative Durchseuchungsstudien, da er einfach und hoch sensitiv die chronische Toxoplasmose nachweist (21, 187, 340). Einer koreanischen Studie zufolge lässt er sich auch als Screening-Methode vor und während der Schwangerschaft anwenden (328). Seine Ergebnisse werden durch ANA und RF nicht beeinträchtigt (199). Es bestehen jedoch starke Titerabweichungen zum SFT, weshalb der LAT nur als qualitative Methode einsetzbar ist (187). Es kommt häufiger zu falsch positiven Ergebnissen als bei der direkten Agglutination (199), und die Standardisierung des Testantigens stellt zur Zeit noch ein Problem dar (340). Zur Diagnostik in der Akutphase ist der LAT nicht geeignet (187, 340), und obwohl er als Screening-Test empfohlen wird, kann er den SFT trotz qualitativer Übereinstimmung von über 99% nicht ersetzen (187, 280).

Methode: Mit Toxoplasma-Antigen beschichtete Latexpartikel werden auf Mikrotiterplatten mit verschiedenen Serumverdünnungsstufen inkubiert. Sind spezifische Antikörper im Serum vorhanden, kommt es zur Agglutination, fehlende Antikörper führen zur Sedimentation (340, 384).

Auswertung: Das Titerprofil ähnelt dem des SFT, jedoch steigen die Titer langsamer an und persistieren länger (280, 340).

e) **Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (IgG-ELISA, Enzymimmunoassay, EIA-IgG)**

Mit den ELISA-Techniken ist, abhängig vom verwendeten Konjugat, der Nachweis von IgM-, IgG-, IgA- und IgE-Antikörpern möglich (340). Im Vergleich zu anderen Testmethoden gilt der ELISA als sehr zuverlässiges und gut reproduzierbares Nachweisverfahren (230, 260).

Der Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay auf Toxoplasma-IgG-Antikörper wird als Suchtest verwendet. Seine Spezifität und der Vorhersagewert liegen bei über 97% (193). Mit einer Empfindlichkeit von etwa 97% weist er eine geringere Sensitivität auf als SFT und IFT und ist deshalb für den Einsatz innerhalb eines Vorsorgeprogramms bzw. zum Erkennen einer akuten Infektion ungeeignet (187, 193). Er verursacht höhere Kosten als die direkte Agglutination und der Latexagglutinationstest (193).

Methode: In Toxoplasma-Protein-beschichtete Mikrotiterplatten wird eine bestimmte Menge verschieden verdünntes Serum gegeben und bei Zimmertemperatur 2 Stunden inkubiert. Nach dem anschließenden Waschen der Platten erfolgt die Zugabe des enzymmarkierten Anti-Antikörpers (Konjugat, z. B. Anti-Human-IgG-Serum eines Kaninchens). Die Platten bleiben daraufhin wieder für 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, bevor sie erneut gewaschen und mit dem Substrat des zuvor hinzugefügten Enzyms versetzt werden. Die Reaktion zwischen Enzym und Substrat wird nach 10 Minuten gestoppt, und das Ergebnis kann nun photometrisch bestimmt werden (46, 340).

Auswertung: Das Titerprofil ist dem des indirekten HAT vergleichbar (340). Die Antikörper lassen sich später als im SFT nachweisen (355). Negative Ergebnisse im ELISA sprechen gegen eine Toxoplasmen-Infektion (311, 355).

f) **Microparticle Enzyme Immunoassay (IgG-MEIA)**

Der automatisierte Toxo-IgG MEIA (Abbott Laboratories) ist ein relativ sensitiver und spezifischer quantitativer Test zum Nachweis von IgG-Antikörpern und gilt als Alternative zu manuellen Immunoassays (335, 338). Akute-Phase-Antikörper lassen sich 15 bis 45 Tage nach erfolgter Infektion nachweisen (335).

Hayde et al. zeigen in einer Studie, dass die Ergebnisse des IgG-MEIA gut mit denen des SFT korrelieren. Die Titer sind in Tabelle 24 dargestellt (157). Mit dem Abbott-IMx-Toxo-IgG-MEIA erreicht man eine Sensitivität von 98,0% und eine Spezifität von 97,5%. Daraus ergibt

sich eine Genauigkeit von 97,8% (338). Groß angelegte prospektive Studien sind jedoch notwendig, bevor der IgG-MEIA in die Routinediagnostik zum Screening bei Schwangeren aufgenommen werden kann (157).

<i>Titer</i>	<i>Infektionsstadium</i>
0 bis 5,2 IU/ml	keine Infektion
5,3 bis 187,5 IU/ml	latente Infektion
187,6 und mehr	akute Infektion

Tabelle 24: Titerhöhe im IgG-MEIA und entsprechendes Infektionsstadium bei Toxoplasmose (157)

g) Indirekter Immunfluoreszenz-Test (IgG-IIFT)

Der indirekte Immunfluoreszenz-Test auf IgG-Antikörper gilt aufgrund seiner hohen Spezifität und Sensitivität als Alternative zum SFT, den er größtenteils in der Routinediagnostik abgelöst hat (46, 186, 340). Er ist ökonomischer und leichter durchzuführen. Beide Nachweismethoden stimmen in ihren Ergebnissen gut überein. Als quantitativer Test ist der IgG-IIFT Screeninggeeignet (250, 340).

Methode: Auf Objektträgern fixierte abgetötete Tachyzoiten werden mit verschiedenen Serumverdünnungen inkubiert, anschließend gewaschen und mit Fluoreszin-beladenem Anti-Human-Globulin und Evans-Blau als Kontrastfärbung behandelt. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erkennt man im positiven Fall gelb-grün fluoreszierende Tachyzoiten oder Organismen mit fluoreszierenden Ringen. Für ein negatives Ergebnis sprechen rot gefärbte Tachyzoiten, die nicht oder nur an einem Pol fluoreszieren (340).

Auswertung: Der Titerverlauf ähnelt dem des SFT (340). Nach 11 Tagen ist der Nachweis spezifischer IgG-Antikörper möglich. Innerhalb von 2 Monaten erreichen IgG-Immunfluoreszenztests ihr Titermaximum (46, 355, 386). Tabelle 25 stellt einen diagnostischen Anhaltspunkt dar. Titer von $\leq 1:256$ lassen auf eine latente Infektion oder eine beginnende Erstinfektion schließen. Bei Symptomen oder Schwangerschaft sollte eine sofortige Wiederholungsuntersuchung mit IgM-Bestimmung durchgeführt werden. Bei Werten von $\geq 1:1024$ besteht ein begründeter Verdacht auf eine akute manifeste Toxoplasmose, die beim

Auftreten klinischer Symptome behandelt werden sollte (46). Eine IgM-Bestimmung ist notwendig (46, 340). Schwangere benötigen eine Chemotherapie (46).

Für eine Bewertung sind bereits wenige Verdünnungsstufen ausreichend (250). Die Ergebnisse im IgG-IIIFT werden subjektiv interpretiert. Dabei kann es zu intra- und interpersonellen Ableseschwankungen kommen. Auch das Alter der UV-Quartz-Lampe spielt eine Rolle.

<i>Titer</i>	<i>Infektionsstadium</i>
Serokonversion IgG-IIIFT >1:512, IgM-IIIFT ≥1:40 IgG-IIIFT ≥1:1024, IgM-IIIFT 1:20 abfallende IgM-Titer IgG-IIIFT ≥1:64, IgM-IIIFT ≤1:10	frische, floride Infektion (sicherer Nachweis) frische, floride Infektion (relativ sicherer Nachweis) ältere, noch floride Infektion abklingende Infektion abgeklungene Infektion

Tabelle 25: Titerhöhe in IgG- und IgM-IIIFT und entsprechendes Infektionsstadium bei Toxoplasmose (300)

II. Tests zum Nachweis von IgM-Antikörpern

a) Immunosorbent-Agglutinationstest (ISAGA)

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität (14, 15, 46, 82, 278, 331, 340, 374) gilt der ISAGA als Nachweisverfahren der Wahl bei der Untersuchung von fetalen und neonatalen Proben (171). Er dient vor allem dem Nachweis spezifischer IgM-Antikörper und eignet sich zur Unterscheidung einer akut erworbenen von einer schon länger bestehenden Toxoplasmose (331, 340). Auch zum Screening ist er hervorragend geeignet (14, 340). Seine einfache technische Handhabung und Reproduzierbarkeit machen ihn zu einem beliebten Test in vielen Labors (82, 187, 340). Die Ergebnisse können exakt und einfach visuell abgelesen werden (82). Diese subjektive Ablesung stellt andererseits einen Nachteil dar (15, 187, 188, 250, 340). RF und ANA beeinflussen die Testergebnisse im Gegensatz zu anderen serologischen Tests nicht (82, 311, 331, 355, 356). Auch natürliche IgM-Antikörper haben keinen Einfluss auf das Ergebnis (82). Mit dem ISAGA sind bereits sehr niedrige Antikörper-Konzentrationen nachweisbar, was eine frühzeitige Diagnostik ermöglicht. Allerdings lässt sich dadurch eine akute von einer postakuten Infektion nur schlecht unterscheiden, da in beiden Fällen niedrige Titer vorhanden sind. Aussagen über die Therapiedringlichkeit bei möglicherweise akut infizierten Schwangeren können deshalb allein mit Hilfe des ISAGA nicht getroffen werden (340). Der Titer kann nach einer Infektion über mehrere Jahre persistieren, obwohl die akute Erkrankungsphase bereits überwunden wurde (82, 305). Ein weiterer Nachteil sind die mitunter stark schwankenden Titerverläufe (340).

Die Ergebnisse des ISAGA sollten anhand anderer Tests überprüft werden. Zur besseren Interpretation eignen sich vor allem Nachweisverfahren zur Bestimmung des IgG-Titers, da auf diese Weise eine eindeutige Zuordnung positiver Ergebnisse zum Akut- bzw. Postakutstadium möglich ist (356).

Methode: Mit Anti-Human-IgM-Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatten werden 2 Stunden lang mit der Serumprobe inkubiert (37°C, pH 7,2), anschließend gewaschen und nach Zugabe von Toxoplasma-Testantigenen über Nacht bei 37°C stengelassen. Beim Vorhandensein spezifischer IgM-Antikörper kommt es zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Agglutination. Enthält das Patientenserum dagegen keine entsprechenden Antikörper, sedimentieren die Toxoplasmen, was an der Bildung eines deutlich sichtbaren Knopfes in der Mitte der U-förmigen Vertiefung erkennbar ist (331, 340). Durch die Verwendung von Toxoplasma-Antigen-beladenen Latexpartikeln anstelle der enzymatisch vorbehandelten

ganzen Tachyzoiten stimmen die Ergebnisse auffallend gut mit dem Capture-ELISA (siehe S. 70) überein (340). *Desmonts* et al. entwickelten einen IgM-ISAGA unter Kombination von DS-ELISA und direktem Agglutinationstest. Um eine optimale Sensitivität und Spezifität zu erhalten, verwendeten sie eine Toxoplasma-Antigen-Konzentration von 3,3 bis $3,6 \times 10^7$ Organismen pro ml. Durch die Trennung von Serum-IgG- und Serum-IgM-Antikörpern zu Beginn des Tests können wie im DS-ELISA Sensitivität und Spezifität erhöht werden (82).

Auswertung: Nach 2 Tagen wird das Ergebnis abgelesen. Je nach Ausprägung kann man die Agglutination in Grad 0 bis 4 einteilen. Ziffer 4 beschreibt eine totale Agglutination, während die bei Seronegativität auftretende Sedimentation durch die Ziffer 0 gekennzeichnet wird. Die Titerverläufe ähneln denen des DS-IgM-ELISA (340). Etwa 3 bis 4 Monate nach einer Primärinfektion finden sich IgM-Titer von $>1:4096$ (331). In einer Studie von *Holliman* et al. konnten IgM-Antikörper im Durchschnitt 18 Monate lang nachgewiesen werden (172). Mit dem ISAGA ist der IgM-Nachweis länger möglich als mit dem ELISA (66, 392, 417). Nach *Desmonts* und *Thulliez* (84) lassen sich ca. 70% der mit konnataler Toxoplasmose infizierten Neugeborenen mit dem IgM-ISAGA erfassen. Diese Angabe variiert allerdings in mehreren Studien erheblich. *Saathoff* et al. erreichten eine Sensitivität von 80% (330).

b) Indirekter Immunfluoreszenz-Test (IgM-IIFT, IgM-IFAT)

Um den Infektionszeitpunkt genauer zu bestimmen, verwenden viele Labors den IgM-IIFT in Kombination mit dem IgG-IIFT und der KBR (188, 340). Er ist in jedem Labor durchführbar (144), weist jedoch einige Nachteile auf. So treten beispielsweise bei kongenitalen Infektionen in bis zu 70% falsch negative Ergebnisse auf (340). Außerdem können die Ergebnisse durch IgG-Antikörper, Rheumafaktoren und ANA beeinträchtigt werden (82, 340). Auch IgM-Antikörper, die von Neugeborenen gegen Leih-Antikörper der Mutter gebildet werden, verursachen u. U. falsch positive Ergebnisse (340). Hohe Titer können sehr lange persistieren und eine akute Infektion vortäuschen (82, 340). Die Ergebnisse sind nur subjektiv zu interpretieren (46, 340).

Methode: siehe IgG-IIFT

Auswertung: Bei einer Primärinfektion kommt es nach etwa 5 Tagen zu einem Titeranstieg im IgM-IIFT, und 2 bis 3 Wochen später werden Spitzenwerte von 1:80 bis 1:1000 erreicht, die innerhalb von 2 bis 3 Monaten wieder unter die Nachweisgrenze sinken (355). Niedrige Titer

können lange Zeit persistieren. Titer von $\geq 1:50$ im IgM-IIFT weisen bei Erwachsenen auf eine akute Infektion hin, während Werte von 1:2 in Nabelschnurblut ein Zeichen für eine kongenitale Infektion sind (340). Eine Infektion mit Toxoplasmen wird durch ein negatives Ergebnis im IIFT praktisch ausgeschlossen (311, 355).

c) **Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (IgM-ELISA, EIA-IgM)**

Der indirekte IgM-ELISA kann den IgM-IIFT in der Routinediagnostik ablösen, da er eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweist (46, 187, 340). Seine Sensitivität übertrifft sogar die des SFT (22, 322, 359). Er ist einfach durchführbar, im Handel erhältlich und benötigt keine lebenden Organismen (359). Da verschiedene Antigene verwendet werden, lässt sich der IgM-ELISA jedoch schlecht standardisieren (340). Einen weiteren Nachteil stellt die lange Persistenz der IgM-Antikörper dar (82, 261, 281, 395). Verfälschte Ergebnisse sind durch RF, ANA und miteinander am Antigen konkurrierende IgG- bzw. IgM-Antikörper möglich (82, 340). Das kann verhindert werden, indem man vor dem eigentlichen Antikörper-Nachweis die Testseren mit Anti-Human-IgG-Antikörpern versetzt, um vorhandene, eventuell störende Serum-IgG-Antikörper durch Präzipitation auszuschalten (46).

Methode: siehe IgG-ELISA, aber Verwendung von Anti-Human-IgM-Konjugat

Auswertung: In der zweiten Woche p. i. erfolgt ein rascher Titeranstieg. Die Höchstwerte werden etwa 5 bis 6 Wochen nach Infektionsbeginn erreicht, und innerhalb eines Jahres fallen die Werte unter die Nachweisgrenze (355). Manche ELISA's haben ein sehr spätes Antikörper-Maximum (bis zu 4 Monate nach Infektion) (386). Bei Titern zwischen 1:1000 und 1:4000 sollten IgM-Vergleichstests durchgeführt werden. Titer von $>1:4000$ sprechen für eine akute Toxoplasmose, die einer sofortigen Therapie bedarf (340). Die Reaktionsstärke eines einzelnen Befundes lässt keine sicheren Rückschlüsse auf das Infektionsstadium zu (193).

d) **Capture-Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (Capture-ELISA, Reverse ELISA, Double Sandwich ELISA, DS-IgM-ELISA)**

Mit dem reversen ELISA gelingt ebenfalls ein zuverlässiger Nachweis spezifischer IgM-Antikörper. Dieser Test weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (82, 172, 340, 395) und ist einfach durchzuführen und auszuwerten (82). Er kann statt dem IgM-IIFT zur Diagnostik

bei akuter konnataler Toxoplasmose eingesetzt werden (311). Sein Vorteil gegenüber herkömmlichen ELISA's besteht darin, dass keine falsch positiven Ergebnisse durch die eventuelle Anwesenheit antinukleärer Faktoren, des Rheumafaktors, kindlicher IgM-Antikörper gegen Immunglobuline der Mutter oder hoher Toxoplasma-IgG-Level entstehen können (82, 144, 395). Mit dem DS-IgM-ELISA lassen sich ca. 80% der mit konnataler Toxoplasmose infizierten Neugeborenen erfassen. Allerdings variiert diese Angabe in mehreren Studien erheblich (330). Die oft niedrigen Antikörper-Titer in der Postakutphase einer Infektion können mit dem Reverse ELISA nicht regelmäßig erfasst werden. Erst bei einem Titer von >1:256 im IgM-IIFT zeigt er positive Ergebnisse (395). Zur Durchführung des DS-IgM-ELISA ist teures Spezialequipment erforderlich (82), und die verwendeten unterschiedlichen Antigene erschweren eine Standardisierung erheblich (340). Im Vergleich zum IgM-ISAGA konnten *Holliman* und Mitarbeiter beim reversen ELISA eine signifikant geringere Sensitivität nachweisen, während beide Tests hoch spezifisch reagierten (172). Demnach wird der DS-IgM-ELISA den ISAGA in der Diagnostik der konnatalen Toxoplasmose nicht ersetzen können. Mit modifizierten Verfahren lassen sich inzwischen auch IgA- und IgE-Antikörper nachweisen (46, 340).

Methode: In mit Anti-Human-IgM-Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatten werden verschiedene Testserum-Verdünnungen gegeben und mit einem Gemisch aus löslichem Toxoplasma-Antigen und peroxidase-markiertem Schaf-Anti-Toxoplasmose-Serum versetzt. Nach Zugabe der Substratlösung kann das Ergebnis der Enzym-Substrat-Reaktion photometrisch bestimmt werden (46, 260). Wird das hochspezifische Membranprotein P30 statt Toxoplasma-Lysat als Antigen verwendet, kann ein P30-spezifischer monoklonaler Antikörper eine eventuelle positive Reaktion anzeigen (49, 111). Der genaue Testablauf unterliegt mehreren Modifikationen und ist von Labor zu Labor unterschiedlich.

Auswertung: Die Ergebnisse im reversen ELISA sind mit denen im SFT vergleichbar. Die Titerkinetik ähnelt dem indirekten ELISA und dem IgM-IIFT (340). Ein IgM-Titer von >1:256 spricht für eine akute Infektion, die wahrscheinlich seit 3 bis 4 Monaten besteht (331). IgM-Antikörper ließen sich im Durchschnitt 8 Monate lang nachweisen (172, 340).

Eine kurze Zusammenfassung der gebräuchlichsten Nachweisverfahren nach *Remington* und *McLeod* bietet Tabelle 26.

<i>Test (Kurzform)</i>	<i>positive Titer</i>	<i>Titer bei akuter Infektion</i>	<i>Titer bei chronischer (latenter) Infektion</i>	<i>Dauer der Titererhöhung</i>	<i>Bemerkungen</i>
SFT	1:4 unverdünnt ^b	≥1:1000	1:4 bis 1:2000	Jahre	- Beim Menschen sind keine falsch positiven oder Kreuzreaktionen bekannt. - Die WHO empfiehlt die Einheit IU/ml.
IgG-IIFT	1:10 ^c	≥1:1000	1:8 bis 1:2000	Jahre	- Die WHO empfiehlt die Einheit IU/ml. - Es werden dieselben AK wie im SFT nachgewiesen. - ANA können zu falsch positiven Ergebnissen führen.
IgM-IIFT	1:2 (Kinder) ^c 1:10 (Erw.) ^c	≥1:80	negativ bis 1:20	Wochen bis Monate, zum Teil Jahre	- Entweder RF (IgM) oder ANA können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Mit Hilfe von hitze-aggregiertem IgG können RF aus dem Serum absorbiert werden.
KBR	1:4 ^c	variiert von Labor zu Labor	negativ bis 1:8	Jahre	- Die bei diesem Test verwendeten Antigen-Präparationen sind nicht standardisiert. - siehe Punkt 2 bei indirektem HAT
DS-IgM-ELISA	≥2	≥6	negativ bis 1	unbekannt, oft >1 Jahr	- sensitiv und spezifisch

(Fortsetzung nächste Seite)

(Fortsetzung Tabelle 26)

<i>Test (Kurzform)</i>	<i>positive Titer</i>	<i>Titer bei akuter Infektion</i>	<i>Titer bei chronischer (latenter) Infektion</i>	<i>Dauer der Titererhöhung</i>	<i>Bemerkungen</i>
indirekter HAT	1:16 ^c	≥1:1000	1:16 bis 1:256	Jahre	- nicht sinnvoll zur Diagnostik bei kongenitaler Toxoplasmose - Im indirekten HAT steigen die AK-Titer später an als im SFT und IIFT. Der indirekte HAT kann besonders nützlich sein, wenn ein steigender Titer beobachtet wird.
IgM-ISAGA	≥1	≥6	negativ bis 1	unbekannt, oft >1 Jahr	
DA (nach Behandlung der Seren mit 2-Mercapto- ethanol	≥1:20	langsam ansteigend von negativem oder niedrigem (≥1:20) zu hohem Wert (≥1:512)	stabiler (>1:1000) oder langsam abnehmender Titer	>1 Jahr	- IgG-Nachweis - oft niedriger als SFT in den frühen Wochen einer Akutinfektion - oft geringfügig höher als SFT bei älteren Infektionen und viel höher bei chron. Infektion - Auffällige Differenzen zwischen DA und SFT können beobachtet werden.
<p>^a Diese Richtlinien lassen sich zur Interpretation der Testergebnisse verwenden. Ausnahmen können jedoch vorkommen.</p> <p>^b In einigen Fällen von Augentoxoplasmose kommt es nur bei Verwendung unverdünnten Serums zu positiven Ergebnissen.</p> <p>^c Diese Werte sind repräsentativ, aber die Normalwerte können von Labor zu Labor signifikante Unterschiede aufweisen.</p>					

Tabelle 26: Richtlinien^a für die Interpretation der gebräuchlichsten Tests zur Diagnostik bei Toxoplasmose (nach 306)

III. Neue serologische Methoden

a) HS/AC-Test

Der HS/AC-Test ist eine Erweiterung der direkten Agglutination. Bei seiner Durchführung werden Formalin(HS-Ag)- und Aceton(AC-Ag)-fixierte Toxoplasmen parallel verwendet. Auf diese Weise kann eine akute von einer chronischen Infektion unterschieden werden. Bei akuter Toxoplasmose kommt es zu einer starken Agglutination von Testserum mit HS- **und** AC-Antigenen, während eine chronische Infektion nur eine Agglutination von HS-Antigenen hervorruft. Die AC-Agglutination ist in diesem Fall schwach oder negativ (62, 376, 387).

b) IgG-Avidity-ELISA (IgG-Bindungsstärke-ELISA, IgG-Aviditäts-EIA)

Mit dem IgG-Avidity-ELISA kann ebenfalls zwischen akuter und chronischer Infektion unterschieden werden (144). Die Avidität ist ein Maß für die Bindungsstärke zwischen Antikörper und Antigen. Im akuten Stadium einer Infektion zeigen die IgG-Antikörper eine schwächere Bindung zum Antigen als in der chronischen Phase (158, 374a). Mit Hilfe der IgG-Avidität lässt sich der Infektionszeitpunkt näher bestimmen, was besonders bei Schwangeren von Bedeutung ist (374a).

In einer Studie von *Joyson* et al. zeigten Seren mit hohem Toxoplasma-IgM-Titer eine Bindungsstärke von 30% oder weniger, während IgM-negative Seren Avidity-Levels von mehr als 40% aufwiesen. Zwischen der IgG-Bindungsstärke und dem SFT-Titer scheint es keinen Zusammenhang zu geben (201).

c) Enzyme-linked-Immunofiltration-Assay (ELIFA)

Der ELIFA, eine weitere Modifikation des ELISA, kann zwischen Leih-Antikörpern der Mutter und fetalen Anti-Toxoplasma-Antikörpern unterscheiden (355). Durch Immunopräzipitation wird die Antikörper-Spezifität und durch Immunofiltration gleichzeitig die Immunglobulinklasse bestimmt (144). Der ELIFA weist bei der Diagnostik der kongenitalen Infektion eine höhere Sensitivität auf als IgM-IIFT, IgM-ELISA und IgM-ISAGA (54). Er wird bisher allerdings nur in wenigen Laboratorien durchgeführt und gehört

noch nicht zur Routinediagnostik (144). Die Testantigene lassen sich schwer standardisieren (144), und die Durchführung des Tests ist mit hohem Aufwand verbunden (340). Seine Spezifität liegt bei 100% (165).

Methode: Bei der elektrophoretischen Auftrennung der Testserum-Antikörper durch eine Zellulose-Acetat-Membran, die mit Toxoplasma-Antigen beschichtet ist, kommt es zu Präzipitationslinien zwischen spezifischen Antikörpern und dem entsprechenden Toxoplasma-Antigen. Anschließend wird die Immunglobulin-Klasse der reaktiven Antikörper durch Filtration mit Anti-IgG, -IgM, -IgA oder -IgE enzymatisch bestimmt (144, 340).

d) Immunoblot (IB, Protein-Blotting-Methode, Western Blot)

Der Immunoblot dient der Bestimmung von Stamm-, Protein- und klassenspezifischen Immunglobulinen (146, 349). Mit seiner Hilfe lässt sich feststellen, ob die Antikörper mütterlichen oder fetalen bzw. kindlichen Ursprungs sind (54). Seine Sensitivität ist höher als die anderer Tests, welche zur Diagnostik bei kongenitaler Infektion herangezogen werden (z. B. IgM-IIFT, IgM-ELISA, IgM-ISAGA). *Chumpitazi et al.* konnten eine Sensitivität von 92,6% und eine Spezifität von 89,1% ermitteln. Die Ergebnisse ähneln denen des ELIFA bei der Diagnose der konnatalen Toxoplasmose (54).

Bei der pränatalen Diagnostik sollten die Ergebnisse im IB durch ergänzende Untersuchungen, z. B. den ELIFA, die Zellkultur oder den Maustest, bestätigt werden, um falsch negative Ergebnisse zu verhindern (54). Für quantitative Studien eignet sich der Immunoblot kaum (277). Er ist aufwendig und schwierig zu interpretieren (46). Deshalb gehört er bisher nicht zur Routinediagnostik (46, 300).

Methode: Nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Proteine von *Toxoplasma gondii* werden diese auf Nitrozellulose transferiert (geblottet) und mit Patientenserum und Anti-Human-IgG, -IgA oder -IgM inkubiert. Durch enzymatische Behandlung mit Diaminobenzidin entstehen sichtbare reaktive Proteinbanden (144, 300).

Auswertung: Eine konnatale Infektion lässt sich nachweisen, wenn kindliches und mütterliches Serum mit verschiedenen Proteinbanden reagieren oder spezifische IgA- bzw. IgM-Antikörper im kindlichen Serum vorhanden sind (144). In der frühen Akutphase werden Anti-IgM gegen die Oberflächenproteine P4/6 und P30 sowie Antikörper gegen ein sezerniertes Protein von 97 kDa (E/S 97) gebildet (65, 178, 277, 297). Neugeborene mit konnataler Toxoplasmose

haben im Gegensatz zu infizierten Erwachsenen vermutlich eine starke Immunantwort gegen E/S 97, jedoch nur eine schwache gegen P4/6 (298).

e) Nachweis von IgA-Antikörpern

Das Vorhandensein Toxoplasma-spezifischer IgA-Antikörper gilt ebenso wie der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper als Zeichen einer vor kurzem erworbenen Infektion (14, 278, 380). Mit der IgA-Bestimmung lässt sich jedoch keine exakte Aussage über den Zeitpunkt der Primärinfektion treffen (278). Bei AIDS-Patienten ist die IgA-Bestimmung nicht sinnvoll, da es bezüglich der Titerhöhe keine signifikanten Unterschiede zwischen inaktiver und reaktivierter Toxoplasmose mit zerebraler Beteiligung gibt (278).

Spezifische IgA-Antikörper sind zum Nachweis einer akuten Infektion weniger geeignet als spezifische IgM-Antikörper (14). Sie können aber zur Abklärung einer IgM-Persistenz beitragen (144). Da IgA-Antikörper nicht diaplazentar übertragen werden, sind sie bei Neugeborenen innerhalb der ersten sechs Monate als Hinweis auf eine kongenitale Infektion zu werten (220).

Spezifische IgA-Antikörper können in Abhängigkeit von der individuellen Immunantwort und der Testsensitivität längere Zeit persistieren (14, 144, 278). Zwischen der Höhe der spezifischen IgA- und IgM-Titer im Blut infizierter Patienten fanden *Patel* et al. eine direkte Proportionalität, während die spezifischen IgA-Titer und die Dauer der Symptome bei Toxoplasmose-assoziiierter Lymphadenopathie umgekehrt proportional zueinander verliefen (278).

Mit Hilfe von ELISA, ISAGA oder Immunoblot lassen sich Toxoplasma-spezifische IgA-Antikörper nachweisen (14, 144, 278, 330, 380). *Pinon* et al. erreichten mit dem IgA-ISAGA bei konnatal infizierten Kindern eine Sensitivität von 72,2% (286), während die Empfindlichkeit in einer Studie von *Saathoff* et al. bei 82,8% lag (330). *Patel* und Mitarbeiter konnten in einer Vergleichsstudie mit dem IgA-ISAGA bei 12 und mit dem IgM-ISAGA nur bei 7 von 17 infizierten Neugeborenen spezifische Antikörper nachweisen (278). *Ashburn* et al. entwickelten einen IgA-ISAGA auf der Basis eines hausinternen IgE-ISAGA, mit dem sie eine hohe Spezifität erreichen konnten. Falsch positive Ergebnisse traten nur in 0,17% der Fälle auf (14).

Bei Neugeborenen mit Verdacht auf kongenitale Toxoplasmose sollten IgM- und IgA-ISAGA parallel verwendet und positive Ergebnisse im Alter von 1 Jahr durch die Bestimmung

persistierender spezifischer IgG-Antikörper bestätigt werden (278). Spitzenwerte treten im IgA-ISAGA nach etwa 2 Monaten auf (14). Seine hohe Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit machen den IgA-ISAGA zu einem idealen Screening-Test (14, 278, 380).

Decoster et al. konnten mit dem DS-IgA-ELISA unter Verwendung von Antigen P30, einem wichtigen Oberflächenantigen von *Toxoplasma gondii*, bei 8 konnatal infizierten Neugeborenen eine Sensitivität von 100% erreichen. Im Vergleich dazu wurden im DS-IgM-ELISA mit Antigen P30 nur 3 von 8 Infizierten erkannt (64). Auch *Stepick-Biek* et al. verwendeten den DS-IgA-ELISA und kamen bei 8 von 9 infizierten Neugeborenen zu einem positiven Ergebnis, während der DS-IgM-ELISA nur bei 4 Patienten positiv reagierte (364).

Die Ergebnisse der Studie von *Patel* und Mitarbeitern waren eher enttäuschend. Sie untersuchten die Sensitivität des IgA-ELISA und konnten nur bei 2 von 17 infizierten Neugeborenen spezifische Antikörper nachweisen (278). Im Gegensatz dazu erreichten *Takahashi* et al. für den IgA-ELISA eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 97%. Beim Capture-IgA-ELISA lagen die Werte sogar bei 100% bzw. 99% (380). Mit dem EIA-IgA ist der Nachweis spezifischer IgA-Antikörper bis zu 26 Wochen p. i. möglich (187). Eine akute Infektion kann durch niedrige IgA-Titer im ELISA jedoch nicht ausgeschlossen werden (277).

f) Nachweis von IgE-Antikörpern

Spezifische IgE-Antikörper eignen sich zum Nachweis einer akuten Infektion besser als IgA- und IgM-Antikörper (14, 15, 287). Ähnlich den IgM- und IgA-Antikörpern sind Anti-Toxoplasma-IgE-Antikörper bereits in einem sehr frühen Stadium der Infektion nachweisbar, persistieren jedoch in der Regel nicht länger als 4 Monate (15, 287). Es wurden allerdings auch schon spezifische IgE-Antikörper bis zu 11 Monate nach Infektionsbeginn nachgewiesen (15, 277). Persistierende spezifische IgE-Antikörper bei Kindern mit kongenitaler Toxoplasmose deuten in 46% auf eine nachfolgende Retinochorioiditis hin (295). Der Nutzen der IgE-Analyse zur Bestätigung einer okulären Toxoplasmose muss allerdings noch intensiver erforscht werden (15).

Da IgE-Antikörper nicht diaplazentar übertragen werden, gelten sie bei Neugeborenen als Zeichen einer konnatalen Infektion (15, 144). Spezifische IgE-Antikörper eignen sich zur Diagnose einer Toxoplasma-Infektion in der Schwangerschaft und einer reaktivierten Infektion bei immunkomprimierten Patienten. Sie deuten darauf hin, dass die Primärinfektion weniger als

4 Monate zurückliegt (15, 287). Niedrige IgE-Titer schließen eine vor kurzem erworbene Infektion jedoch nicht aus (277).

Zum Nachweis werden vor allem ELISA und ISAGA eingesetzt (144). Nach den Ergebnissen von *Ashburn* und Mitarbeitern lässt sich mit dem IgE-ISAGA eine akute Infektion besser nachweisen als mit IgM-ISAGA oder IgM-ELISA. Sie kamen zu dem Schluss, den IgE-ISAGA als ebenso sensitiven Indikator für eine akute Toxoplasma-Infektion anzusehen wie den Toxo-ISAGA-IgM (15). Der hochspezifische und sensitive IgE-ISAGA ist einfach durchzuführen und wird durch Gesamt-IgE-Antikörper nicht beeinträchtigt. Er kann jedoch nur subjektiv interpretiert werden. Noch sensitiver als der IgE-ISAGA ist der IgE-Capture-ELISA (417).

3.7.1.2.3. Direkter Parasitennachweis

Der direkte Parasitennachweis beweist eine Infektion (220, 311). Mit seiner Hilfe ist die Darstellung von Tachyzoiten und Gewebszysten möglich, wobei erstere seltener gelingt und deshalb eine eher unbedeutende Rolle spielt. Tachyzoiten lassen sich am ehesten in ZNS und Knochenmark, seltener im Liquor nachweisen (37, 355). Klinische Materialien müssen so schnell wie möglich in Mäuse oder Zellkulturen inokuliert werden. Eventuell ist eine Aufbewahrung bei 4°C möglich. Tachyzoiten überleben so einige Tage, Zysten sogar etwa zwei Monate lang (305).

a) Tierversuch (Maustest)

Der Tierversuch dient dazu, Parasiten, die im Untersuchungsmaterial nur in geringen Mengen vorhanden sind, zu vermehren und später im Versuchstier nachzuweisen (196). Wenn der Nachweis gelingt, gilt eine Infektion als erwiesen (187). Der Maustest zeichnet sich durch hohe Sensitivität und Spezifität aus und ist den serologischen Methoden in der pränatalen Diagnostik überlegen (144, 165, 208a, 386). Möglicherweise kann dieser Test eine Parasitämie bei AIDS-Patienten nachweisen (187). Allerdings dauert es etwa 3 bis 6 Wochen, bis das Ergebnis vorhanden ist (81, 187, 208a). Wenn die Parasiten im Untersuchungsmaterial geschädigt oder bereits abgestorben sind, können sie sich im Versuchstier nicht vermehren (187, 196).

Methode: Für den Tierversuch eignen sich Toxoplasma-seronegative SPF-Labormäuse. Klinische Flüssigkeiten (z. B. Liquor, Blut, Fruchtwasser, Kammerwasser) werden steril entnommen und intraperitoneal in die Versuchstiere injiziert (144, 196, 355). Die Tiere werden nun täglich beobachtet (144, 340). Nach drei bis sechs Wochen folgt die serologische Untersuchung (355, 386, 404). Beim Vorhandensein von Antikörpern sollte man das Hirngewebe der Mäuse auf Zysten untersuchen (386, 404). Fallen die Tiere durch stumpfes Fell oder gehemmte Motilität auf, kann eine Peritoneallavage durchgeführt werden. Vorhandene Tachyzoiten lassen sich dann nachweisen (404).

Auswertung: Etwa 30 Tage nach erfolgreicher Inokulation können mit Hilfe serologischer Tests positive Ergebnisse erzielt werden. Zysten in Gehirn und anderen Organen sind nach etwa 50 Tagen nachweisbar (69, 311).

b) Mikroskopie

Unter dem Mikroskop können Toxoplasmen in Gewebe oder Gewebeflüssigkeit direkt nachgewiesen werden. Aufgrund oft nur geringer Mengen an Parasiten und ihrer stark variierenden Form ist der mikroskopische Erregernachweis jedoch meistens schlecht durchführbar (196, 408). Toxoplasmen-haltige parasitophore Vakuolen und Zysten lassen sich nicht voneinander abgrenzen; eine aktive Infektion ist also nicht von einer chronisch-latenten Infektion mit Gewebeszysten zu unterscheiden (144). Deshalb hat der Nachweis von Gewebeszysten in Auge, Gehirn, Herz- und quergestreifter Muskulatur nur untergeordnete Bedeutung bezüglich der Diagnose einer Primärinfektion. Auch Zysten in der Plazenta gelten nicht als Beweis für eine konnatale Infektion, und ein fehlender Nachweis von Toxoplasmen in der Plazenta kann eine Infektion des Säuglings nicht ausschließen (355). Im Phasenkontrastverfahren lassen sich Toxoplasmen leicht mit Hefepilzen (z. B. Cryptococcus und Histoplasma), Kerntrümmern und anderem verwechseln, da sie in Gewebsschnitten meist in runder oder ovoider Gestalt vorkommen (196, 340). Andere Toxoplasma-ähnliche Mikroorganismen, z. B. Sarcocystis, Leishmanien, Encephalitozoon (Nosema), Besnoitia und Trypanosoma cruzi, können die Anwesenheit von Toxoplasmen vortäuschen (196).

Methode: Ausstriche, histologische Schnitte aus Gewebsstücken oder Quetschpräparate werden auf einem Objektträger gefärbt (z. B. nach Giemsa) und anschließend mikroskopisch untersucht (144, 196, 340). Mit der Giemsa-Färbung stellt sich das Zytoplasma hellblau dar, während sich der Kern leuchtend rot und die zytoplasmatischen Granula braunrot anfärben

(407). Sollen die einzelnen Strukturen genauer identifiziert werden, kann das Phasenkontrastverfahren zum Einsatz kommen. Diese Methode zählt allerdings nicht zur Routine (340). Freie Trophozoiten lassen sich im Phasenkontrastmikroskop an ihrer halbmondförmigen Gestalt (196) und dem stahlblauen Zytoplasma (407) erkennen.

Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung immunhistochemischer Färbemethoden. Dazu gehören die Peroxidase-Antiperoxidase-Technik (PAP) und der Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex (ABC-Komplex) (57, 144, 311). PAP und ABC-Komplex gelten als sensitiv und spezifisch (57). Mit ihrer Hilfe gelingt der Nachweis von Tachyzoiten und Zysten in verschiedenen Geweben. Auch durch die Verwendung monoklonaler Antikörper (MAK) lassen sich Toxoplasmen direkt nachweisen (144). Die direkte und indirekte Fluoreszenzmikroskopie nach *Carver* und *Goldmann* ist eine weitere Nachweismethode. Bei der direkten Methode wird das zu untersuchende Gewebe mit Fluoreszein-Isothiozyanat-markiertem Toxoplasma-Antiserum zusammengebracht, während man bei der indirekten ein unmarkiertes Anti-Toxoplasma-Serum und ein markiertes Anti-Species (Human)-Serum verwendet (196). Auf den IIFT wurde bereits im vorigen Kapitel genauer eingegangen. Er gilt trotz subjektiver Ableseschwankungen neben dem SFT als sicherste Nachweismethode (84a).

c) Zellkulturen

Als Alternative zum Maustest spielt der kulturelle Erregernachweis heute vor allem in Kombination mit der Serologie eine wichtige Rolle in der Toxoplasmose-Diagnostik. Er ist innerhalb weniger Tage durchführbar (208a), und die Lebensfähigkeit der Erreger kann beurteilt werden (144). Allerdings kommt es in bis zu 60% zu falsch negativen Testergebnissen (147, 386). Damit liegt die Sensitivität niedriger als beim Maustest (382, 386). *Hezard et al.* erreichten mit Hilfe der Zellkultur aus fetalem Blut und Amnionflüssigkeit eine Spezifität von 100% (165).

In der pränatalen Diagnostik der konnatalen Toxoplasmose ist die Zellkultur ebenso wie der Maustest der Serologie überlegen (340). Werden die Ergebnisse der Zellkultur im Zusammenhang mit einer IgM-Bestimmung im fetalen Serum betrachtet, so erhält man in 70% der Fälle eine definitive Diagnose innerhalb von 4 Tagen (386).

Methode: Klinische Materialien werden steril entnommen und in Zellkulturen inokuliert. Es folgt die Inkubation bei 37°C und 5% CO₂, wobei die Kulturen täglich beobachtet werden (144). Nach wenigen Tagen lassen sich die Parasiten mit Hilfe des IIFT identifizieren (69). Der

Test gilt als negativ, wenn nicht innerhalb von 14 Tagen Toxoplasmen gefunden werden (144). Um die Diagnose in kürzerer Zeit stellen zu können, werden in einigen Laboratorien Fibroblasten-Monokulturen mit Untersuchungsmaterial beimpft. Auf diese Weise sind schon nach 4 Tagen mit Hilfe der Indirekten Immunfluoreszenz Erreger nachweisbar. Weitere Untersuchungen zu dieser Methode stehen noch aus (340).

3.7.1.2.4. Antigen-Nachweis

Zirkulierende Antigene in Form von ganzen Toxoplasmen, deren Stoffwechselprodukten oder Proteinen lassen sich ebenfalls in verschiedenen Körperflüssigkeiten (z. B. Serum, Liquor, Fruchtwasser, Urin, Kammerwasser) direkt nachweisen (144). Dazu eignet sich der Enzymimmunoassay (EIA), mit dem die Infektion schon im Stadium der Antigenämie erfasst werden kann (388). Da die Testergebnisse von Störungen des Immunsystems unabhängig sind, lässt er sich auch zur Diagnostik bei AIDS-Patienten einsetzen (154).

Etwa ab dem 4. Tag p. i. sind zirkulierende Antigene im Blut für 2 bis 6 Wochen als Zeichen der akuten Infektion nachweisbar (164, 340). Da der Enzymimmuntest nur innerhalb der ersten Wochen nach erfolgter Infektion positive Ergebnisse liefert, ist er zur Diagnostik bei chronischer Toxoplasmose nicht geeignet (340). Für die Routinediagnostik lässt er sich aufgrund der technisch sehr aufwendigen Reagenzienherstellung ebenfalls nicht einsetzen (187, 340).

Auch mit Hilfe der Immunobinding-Technik sind Antigene direkt nachweisbar. Nitrozellulose-Papierstreifen werden mit je 4 µl an Testflüssigkeit, Positiv- und Negativkontrollen beladen und mit verschiedenen Reagenzien und Antikörpern versetzt. Nach Zugabe eines Farbstoffs entstehen Farbpunkte, deren Intensität mit den Kontrollen verglichen wird. Mit dieser sensitiven Methode lassen sich Antigene in Konzentrationen von wenigen Pikogramm nachweisen. Der Test ist leicht durchführbar, visuell ablesbar und erfordert keine teuren Apparate. Er lässt sich auch bei AIDS-Patienten und kongenital infizierten Säuglingen anwenden. 4 µl und weniger Testflüssigkeit reichen aus, um darin Antigene nachzuweisen. In Verbindung mit anderen Tests ist die Immunobinding-Technik eine sinnvolle Methode zum Nachweis einer Toxoplasma-Infektion (42).

Eine weitere sehr sensitive und spezifische Möglichkeit zum Antigen-Nachweis ist der bereits erwähnte Immunoblot (46, 340).

3.7.1.2.5. Direkter DNA-Nachweis

PCR (polymerase chain reaction)

Die Polymerase-Kettenreaktion dient dem Nachweis von Toxoplasma-DNA. Aufgrund ihrer Sensitivität und der schnell verfügbaren Resultate kann sie in Ergänzung anderer Nachweisverfahren, z. B. bei nicht eindeutig zu interpretierenden serologischen Befunden, angewendet werden (63, 122, 144, 149, 208a, 264, 386). Die Ergebnisse sind innerhalb von ein bis zwei Tagen erhältlich (144). Um eine hohe Spezifität zu erreichen, müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, die eine Kontamination der Proben und damit falsch positive Ergebnisse verhindern (34, 63, 149). Es kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass eine eventuell vorausgegangene Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin falsch negative PCR-Befunde vortäuscht. Das könnte stattdessen durch eine Spiramycin-Therapie verhindert werden (122).

Die PCR eignet sich besonders bei AIDS-Patienten zur Diagnostik, da die Serologie dort versagt und apparative Untersuchungen wie CT und MRT zeitaufwendig und teuer sind (45, 63). Bei immunsupprimierten Patienten mit nekrotisierender Retinitis ist die PCR eine schnelle und sichere Nachweismethode (397). Der Nachweis von Toxoplasma-DNA in Amnionflüssigkeit kann auch bei Schwangeren mit serologischem Verdacht auf akute Infektion angewendet werden, um eine intrauterine Infektion frühzeitig zu erkennen (208a). Fruchtwasser eignet sich zur Diagnostik mittels PCR gut, da es nach der Entnahme nur selten zu Komplikationen kommt (Spontanaborte in 0,6%) (169). Die PCR aus peripherem Blut ist dagegen bei schwangeren Frauen zum Nachweis der Erreger nicht geeignet, weil auf diese Weise eine frische Infektion nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (122).

Nicht immer ist es möglich, beim Nachweis der Parasiten aus Gewebebiopsien zwischen akuter und chronisch-latenter Infektion (Gewebszysten) zu unterscheiden (145). Der diagnostische Wert der PCR hängt aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit von den technischen Möglichkeiten und der Erfahrung des jeweiligen Labors ab. Sie trägt daher ein signifikantes Risiko, falsch positive und negative Ergebnisse zu liefern (149). Laut *Janitschke* ist die PCR sehr kritisch zu bewerten und derzeit noch nicht zur Routinediagnostik zu empfehlen (187).

Methode: Nach der Entnahme von Fruchtwasser oder anderer Testflüssigkeit und dem Abzentrifugieren und Lysieren zellulären Materials werden Aliquots für die PCR gewonnen (208a). Als Grundlage für die Amplifikation von Nukleinsäuresequenzen des Parasiten dient das B1-Gen, das schon als 35fache Kopie im Genom aller bisher analysierten Toxoplasma-

gondii-Stämme vorliegt (45, 147). Es ist auch bei AIDS-Patienten gut zu verwenden (45). Zur Amplifikation werden unabhängig voneinander jeweils zwei Regionen des B1-Gens verwendet, die beide positive Ergebnisse liefern müssen, damit die PCR als positiv gelten kann. Die PCR-Produkte werden auf einem Acrylamidgel aufgetrennt und mit UV-Licht sichtbar gemacht (208a, 235).

Auswertung: Aufgrund der hohen Sensitivität der PCR ist mit falsch positiven Werten zu rechnen. Um diese zu reduzieren, empfehlen *Guy et al.* bei der Vorbereitung der Proben die Verwendung von Schraubverschluss-Röhrchen anstelle von Röhrchen mit Schnappverschluss (149). Zur Spezifitätsprüfung des resultierenden PCR-Produktes eignen sich verschiedene Verfahren, wie z. B. die Restriktionsenzymanalyse, die Sequenzierung, die gleichzeitige Amplifikation verschiedener Genfragmente oder die Hybridisierung mit einem markierten „inneren Oligonukleotid“. Positive Ergebnisse sollten z. B. durch den Maustest bestätigt werden (144).

3.7.2. Spezielle Diagnostik bei Augentoxoplasmose

3.7.2.1. Klinische Diagnostik

Die akute Augentoxoplasmose äußert sich in erster Linie durch Symptome, die der Patient selbst wahrnimmt, wie zum Beispiel beeinträchtigt Sehvermögen, Schmerzen und Lichtscheu des betroffenen Auges. Deshalb stehen eine gründliche Augenanamnese sowie eine Visusprüfung an erster Stelle der klinischen Diagnostik. Anschließend folgt die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte mit Hilfe der Spaltlampe. Im Rahmen einer vorderen Uveitis können Glaskörpertrübungen und Hornhautinfiltrate vorhanden sein (31). Bei kongenitaler Toxoplasmose werden häufig folgende Befunde beobachtet (247, 256):

- Mikrophthalmus (siehe Abbildung 28)
- Strabismus
- Iris-Anomalien (Atrophie, Heterochromie, Transluzenz)
- juvenile Katarakt
- degenerative Hornhaut-Veränderungen (Bandkeratopathie, Sklerokornea)
- flache Vorderkammer

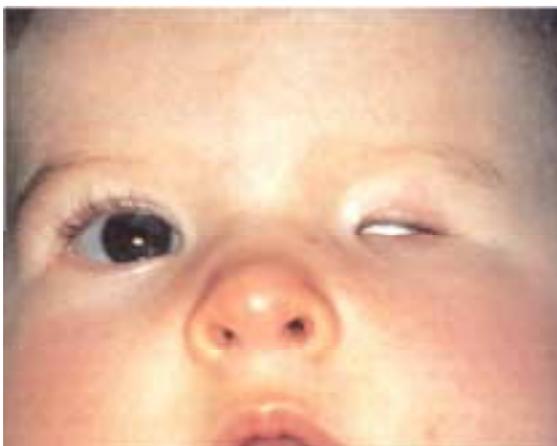


Abbildung 28: Mikrophthalmus bei einem Säugling mit kongenitaler Toxoplasma-Infektion, Retinochorioiditis und zerebralen Verkalkungen (256)

Die Ablagerung von Entzündungszellen oder Verwachsungen im Kammerwinkel führen unter Umständen zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes. Eine sorgfältige Druckmessung mit dem Applanationstonometer ist daher erforderlich (31).

Die wichtigste Methode zur Diagnostik der Augentoxoplasmose ist die Untersuchung des Augenhintergrundes. Finden sich typische Entzündungsherde oder pigmentierte Narben im Sinne einer frischen bzw. abgelaufenen Retinochorioiditis, so wird die Diagnose sehr

wahrscheinlich. Der serologische Nachweis einer vorausgegangenen Toxoplasma-Infektion oder die Kammerwasseranalytik dienen lediglich der Bestätigung des ophthalmologischen Befundes. Auf die speziellen Befunde wurde in Kapitel 3.5.2. genauer eingegangen.

Zur weiteren klinischen Diagnostik sollte eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt werden, um das Ausmaß der Schäden beurteilen zu können. Peripapilläre Läsionen führen durch die Unterbrechung des peripheren Nervenfaserverlaufs und den segmentalen Verlust der Nervenfaserschicht zu Skotomen, die von den Patienten meist nicht wahrgenommen werden. Je näher sich die Entzündungsherde an der Papille befinden, desto größer ist der resultierende Gesichtsfeldverlust. Bei kleinen isolierten Läsionen in größerer Entfernung zur Papille kommt es zu bogenförmigen Defekten, während sektorförmige Ausfälle durch ausgedehnte oder kleine papillennahe Läsionen entstehen (siehe Abbildung 29). Auch eine eventuelle direkte Beteiligung des Nervus opticus in Form einer Optikusatrophie oder einer ischämischen Optikusneuropathie kann durch die Perimetrie erkannt werden (237).

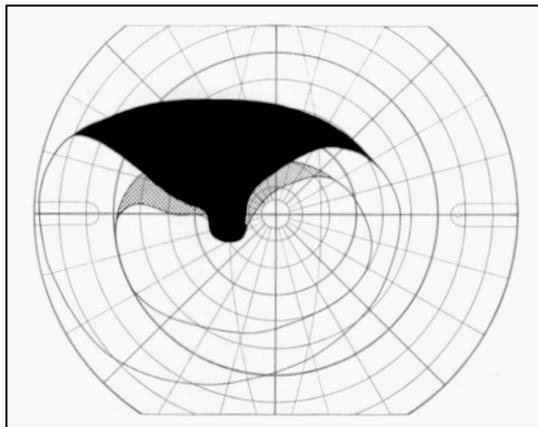


Abbildung 29: Gesichtsfeld der Patientin aus Abbildung 13. Sektorförmiger Gesichtsfeldausfall im Versorgungsgebiet der betroffenen Nervenfasern bei Retinochorioiditis juxtapapillaris (307).

Die Fluoreszenzangiographie ist eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung der Entzündungsaktivität am Augenhintergrund. Nach intravenöser Gabe eines fluoreszierenden Farbstoffs werden in bestimmten Zeitabständen Fundusfotografien angefertigt, die eine Beurteilung der Gefäße ermöglichen. Bei frischen Entzündungsherden tritt Farbstoff aus den geschädigten Gefäßen aus und führt zu multiplen oder konfluierenden Quellpunkten (334).

Eine Erweiterung fand die Fluoreszenzangiographie in der Indocyaningrün-Angiographie (163). Indocyaningrün ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der Licht im Infrarotbereich absorbiert und emittiert. Pigmente wie Melanin, Blut und Xantophyll der Makula schwächen in diesem Wellenlängenbereich das Licht weniger. Deshalb kommt es nur in geringerem Ausmaß als bei der Fluoreszenzangiographie zu Abschattungsphänomenen (342). Satellitenherde um die Hauptläsion herum sind bereits in der Intermediärphase, also nach etwa 9 bis 12 Minuten, als

kleine dunkle Punkte sichtbar, die bei der Fluoreszenzangiographie und Fundoskopie nicht immer gesehen werden. In der Spätphase (nach 35 bis 45 Minuten) lassen sie sich noch deutlicher erkennen (19).

3.7.2.2. Labordiagnostik

Die Serologie spielt bei der Diagnostik der Augentoxoplasmose eine untergeordnete Rolle, da die charakteristischen klinischen Befunde am Augenhintergrund kaum einen Zweifel an der Ätiologie der Erkrankung lassen. Zur Bestätigung der klinischen Diagnose werden jedoch serologische Nachweisverfahren eingesetzt. Außer dem Sabin-Feldman-Test eignen sich bei Verdacht auf okuläre Toxoplasmose zum Beispiel der ELISA, der indirekte Immunfluoreszenztest und ein modifizierter direkter Agglutinationstest (188). Bei isolierter Toxoplasmose-Retinochorioiditis sind im Serum meist nur niedrige IgG-Titer bei negativen spezifischen IgM-Antikörpern nachweisbar, die eine vorausgegangene Infektion anzeigen (144, 359). Vermutlich wird das Immunsystem durch einen alleinigen okulären Herd nicht ausreichend stimuliert (100).

Der Toxoplasma-IgM-Titer kann auch während der akuten Exacerbation einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis sehr niedrig sein (135, 172). Er ist deshalb zum Nachweis einer akuten Infektion weniger aussagekräftig als ein SFT-Titer von ≥ 65 IU/ml (ca. $\geq 1:256$) (50). Schwankungen in der Titerhöhe lassen keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Entzündung zu (41). *Rothova et al.* konnten keinen Zusammenhang zwischen der Titerhöhe im SFT und der Diagnose einer Augentoxoplasmose feststellen (322). *Chapman* und Mitarbeiter fanden hingegen eine signifikante Anzahl Patienten mit klinisch diagnostizierter okulärer Toxoplasmose, bei denen die SFT-Titer im oberen Normbereich lagen (50). Wenn IgM- und IgG-Titer negativ sind, liegt bei Immunkompetenten höchstwahrscheinlich keine okuläre Toxoplasmose vor (50, 100, 319).

Beim SFT und IIFT sind bereits wenige Verdünnungsstufen für eine Bewertung ausreichend. Zur Beurteilung der Ätiologie einer Retinochorioiditis genügt der Parasitennachweis bei einer Verdünnung von 1:1, obwohl es dabei vereinzelt zu falsch positiven Befunden kommt (322, 394). Negative SFT-Ergebnisse im unverdünnten Patientenserum schließen eine Toxoplasma-Retinochorioiditis nahezu aus (256).

Man kann versuchen, den Erreger bzw. Antikörper im Kammerwasser (100, 256, 301), im Glaskörper oder in subretinaler Flüssigkeit (100) nachzuweisen. Auf diese Weise gewonnenes

Material wird intraperitoneal in seronegative Mäuse injiziert, die nach 5-6 Wochen auf Zysten im Gehirn untersucht werden. Mikroskopisch lässt sich der Erreger am enukleierten Auge zum Beispiel in histologischen Präparaten von Netzhaut und Pigmentepithelgewebe nachweisen. Auch mit Hilfe einer Netzhautbiopsie im Rahmen einer Vitrektomie kann Material gewonnen und anschließend mikroskopisch oder im Tierversuch untersucht werden (100).

3.7.2.3. Kammerwasser-Untersuchung

Die Kammerwasser-Untersuchung zählt bisher nicht zu den Routinemethoden der Toxoplasmosediagnostik. Sie lässt sich zwar technisch einfach durchführen, gilt jedoch als entzündungsaktivierend (256). In Tropfanästhesie werden durch Vorderkammerpunktion 100 bis 150 µl Kammerwasser entnommen. Die Nachbehandlung der Augen erfolgt mit einem kombinierten Gentamicin-Kortikosteroid-Präparat (301). Anschließend kann aus dem Kammerwasser Toxoplasma-DNA für die Polymerase-Kettenreaktion isoliert werden (256). Die Kammerwasser-PCR weist bei der Augentoxoplasmose eine hohe Spezifität auf. Ihre Sensitivität liegt jedoch nur bei etwa 30%. Somit kommt es in etwa 70% zu falsch negativen Ergebnissen, weshalb die PCR zur intraokulären Toxoplasmosediagnostik nicht geeignet erscheint (127). Auch bei AIDS-Patienten mit Retinochorioiditis hat die PCR aus Kammerwasser bzw. Glaskörperflüssigkeit eine geringe Sensitivität. Sie wird allerdings dem Nachweis einer lokalen Antikörper-Bildung vorgezogen (63).

Mit Hilfe des ELISA oder anderer serologischer Tests lassen sich im Kammerwasser Antikörper gegen Toxoplasmen nachweisen. Der SFT-Titer ist im Kammerwasser möglicherweise höher als im Serum, da die Antikörper infolge einer lokalen Augeninfektion direkt im vorderen Uveabereich durch Plasmazellen gebildet werden können. Die Antikörper-Menge pro mg Immunglobulin muss dann im Kammerwasser größer sein als im Serum (359). Parallel zur Kammerwasser-Untersuchung findet auch eine Antikörper-Bestimmung im Serum statt.

Zur Abgrenzung einer lokalen Antikörper-Bildung von einer entzündungsbedingten unspezifischen Störung der Blut-Retina- bzw. Blut-Kammerwasser-Schranke kann der **Goldmann-Witmer-Koeffizient** ermittelt werden. Dieser Koeffizient wurde von *Goldmann* und *Witmer* bereits 1954 in die Diagnostik eingeführt (siehe Abbildung 30) (141). Er dient zur Bestimmung der intraokulären Antikörper-Synthese und berücksichtigt den unterschiedlichen Antikörper-Gehalt von Blutplasma und intraokulären Flüssigkeiten (100, 301). Bei einem Wert

von $\geq 3,0$ gilt die Diagnose in der Regel als gesichert (253, 256, 314). Ein Koeffizient von $>1,0$ zeigt im Prinzip eine lokale Antikörper-Produktion an (34, 141, 256). Nach *Desmonts* gelten in der Klinik allerdings aufgrund der geringen Reproduzierbarkeit erst Werte über 4,0 als signifikant (73). Die Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten ist nur im akuten Stadium sinnvoll, weil der Wert im entzündungsfreien Intervall abfällt.

Quentin und *Reiber* verwendeten in einer Studie einen modifizierten Antikörper-Index, der auch die mögliche polyspezifische Immunreaktion berücksichtigt, und erreichten damit gegenüber der Serumuntersuchung eine etwa 19fach höhere Sensitivität (301).

$$\frac{\text{AK-Titer}_{(\text{VK oder GK})}}{\text{Gesamt-IgG}_{(\text{VK oder GK})}} : \frac{\text{AK-Titer}_{(\text{Serum})}}{\text{Gesamt-IgG}_{(\text{Serum})}} \geq 3,0$$

Abbildung 30: Goldmann-Witmer-Koeffizient (235, 256)

Die Intaktheit der Blut-Kammerwasser-Schranke lässt sich im frühen Entzündungsstadium durch die zusätzliche Bestimmung des Kammerwasser/Serum-Albumin-Quotienten nachweisen. Dazu benötigt man 50-100 μl intraokuläre Flüssigkeit in einer Verdünnung von 1:2 (oder unverdünnt) und 1:200 verdünntes Blutplasma. Zu einem späteren Zeitpunkt ist die Blut-Kammerwasser-Schranke zunehmend schwer gestört, was die lokale Antikörper-Produktion überlagert (100).

3.8. Differentialdiagnosen

Nicht immer kann die Diagnose einer Toxoplasmose eindeutig gestellt werden. Es gibt vielmehr eine große Anzahl anderer Erkrankungen, an die in diesem Zusammenhang gedacht werden sollte. Vor allem die Lymphadenopathie, die bei akut erworbener Toxoplasmose vorkommt, lässt viele differentialdiagnostische Überlegungen zu. Da die Symptome einer erworbenen Toxoplasmose sehr unspezifisch sind, werden sie oft als grippaler Infekt gedeutet. Besonders bei schwangeren Frauen sollten deshalb Lymphknotenschwellungen und grippeähnliche Symptome an eine mögliche Toxoplasmose denken lassen. Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Lymphadenitis toxoplasmotica ist die Mononucleosis infectiosa. Sie lässt sich durch den Paul-Bunnell-Test von einer Toxoplasmose abgrenzen. Auch die Möglichkeit einer malignen Erkrankung sollte in Betracht gezogen werden, wie zum Beispiel das maligne Lymphom. In Tabelle 27 sind die wichtigsten Differentialdiagnosen einer Lymphknotenschwellung zusammengefasst.

Bei Lymphknotenbefall im Bauchraum kommen sämtliche Differentialdiagnosen des akuten Abdomens in Frage, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Meningoenzephalitische Erscheinungen bei erworbener Toxoplasmose müssen von den wesentlich häufiger auftretenden Symptomen der viralen oder Tuberkulose-bedingten Meningitis unterschieden werden. Jede lymphozytäre Meningitis sollte im Hinblick auf eine mögliche Toxoplasmose diagnostisch abgeklärt werden. Die Toxoplasmose-Enzephalitis kann auch an eine typische multiple Sklerose erinnern.

Beim Neugeborenen mit Zeichen einer konnatalen Infektion kommt eine Vielzahl von Erregern in Betracht. Mikroorganismen, die beim Feten möglicherweise Fehlbildungssyndrome auslösen können, werden unter dem Begriff TORCH zusammengefasst. Dabei steht **T** für **Toxoplasma gondii**, **O** (engl.) für „other infectious microorganisms“ (z. B. Herpes-, Masern-, Mumps-, Coxsackie-B-, Parvo- und Hepatitis-B-Viren sowie HIV, Treponemen und Listerien), **R** für Viren der **Rubella-Gruppe**, **C** für Cytomegalie-Viren und **H** für **Herpes-simplex-Viren**. Diese Zusammenstellung möglicher Ursachen einer konnatalen Infektion kann bei der Untersuchung Neugeborener hilfreich sein, da die Symptome teilweise große Ähnlichkeiten aufweisen. Besondere Probleme bereitet die Differentialdiagnose von Toxoplasmose und Zytomegalie, da beide Erkrankungen bei Neugeborenen intrakranielle Verkalkungen, Retinochorioiditis, Hepatosplenomegalie und Enzephalopathien hervorrufen können. Die Zytomegalie ist mit einer Inzidenz von 0,2 bis 2% die häufigste kongenitale Infektion (383a).

<p>Infektionskrankheiten</p> <p><i>virusbedingt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - EBV-, CMV-, VZV-, HIV-Infektion - Röteln - Hepatitis <p><i>bakteriell:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose - Lues - Streptokokken- oder Staphylokokkeninfekte - Leptospirose - Aktinomykose - Listeriose - M. Whipple u. a. <p><i>parasitär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmose - Schlafkrankheit <p><i>Pilzinfektionen</i></p>	<p>Autoimmunkrankheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> - juvenile rheumatoide Arthritis - Felty-Syndrom - SLE - Dermatomyositis <p>Maligne Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukämien - Lymphome - Metastasen - Karzinome <p>Andere Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergien auf Medikamente - Sarkoidose - unspezifische Lymphknotenschwellungen
--	---

Tabelle 27: Differentialdiagnosen einer Lymphknotenschwellung (105, 150, 153, 351)

Die Retinochorioiditis lässt ebenfalls eine Reihe an Differentialdiagnosen zu. Neben der Toxoplasmose stehen dabei CMV-, Rubeolen- und Herpesinfektionen an erster Stelle. Auch die anderen Infektionen des TORCH-Komplexes sowie eine Tuberkulose können zu einer Retinochorioiditis führen, die meist in disseminierter Form auftritt. In den Tabellen 28a und 28b sind die wesentlichen Differentialdiagnosen einer Retinochorioiditis und ihre Manifestationen am Auge enthalten.

virusbedingt:

- HSV-/VZV-/CMV-Infektion - diffuse Chorioretinitis, nekrotisierende Retinitis, Uveitis
- Röteln/Masern - Chorioretinitis disseminata
- AIDS - diffuse Chorioretinitis mit Cotton-wool-Herden, Mikroaneurysmen, „Pizza-Fundus“; später CMV-Retinitis
- M. Harada - flächenhafte Uveitis am hinteren Augenpol mit exsudativer hochblasiger Netzhautablösung, GK-Trübung, Iritis

bakteriell:

- Lyme-Borreliose - diffuse Chorioretinitis mit Papillenödem, exsudativer Netzhautablösung, Vaskulitis
- Miliartuberkulose - Chorioretinitis disseminata
- Lues - bilaterale Chorioretinitis disseminata, Panuveitis mit Vaskulitis retinae, Retrobulbärneuritis oder Papillenödem
- Lepra - Chorioretinitis disseminata

parasitär:

- Toxoplasmose - frische weiß-gelbliche, flauschige Entzündungsherde bzw. pigmentierte atrophische Narben als Zeichen einer nekrotisierenden Retinochorioiditis, GK-Trübung, evtl. Iritis
- Retinochorioiditis juxtapapillaris (Jensen): Retinochorioiditis in Papillennähe mit Papillenödem, GK-Trübung und sektorförmigem Gesichtsfeldausfall
- Toxocariasis - granulomatöse Chorioretinitis mit GK-Infiltrationen und Netzhautblutungen; auch einseitige, scharf begrenzte, weiß-gelbliche Granulome am hinteren Pol ohne exsudative Reaktionen
- Zystizerkose - GK-Trübung, Chorioretinitis; evtl. Retinaödem, Hämorrhagien, Vaskulitis
- Onchozerkose - bilaterale schwere großflächige Chorioretinitis mit vollständiger Degeneration der Netz- und Aderhaut, Optikusatrophie

Pilzinfektionen:

- Candidiasis/Aspergillose - bilaterale wattebauschähnliche subretinale Infiltrate, später sternförmige Narben, evtl. Panophthalmie

Tabelle 28a: Differentialdiagnosen der Retinochorioiditis und ihr Erscheinungsbild: *Infektionskrankheiten* (32, 33, 34, 216a, 229, 240, 273, 283, 310, 334)

- markhaltige Nervenfasern (Fibrae medullares)	- unscharf begrenzt, weiß
- M. Coats	- exsudative hämorrhagische Chorioretinitis
- Chorioiditis geographica	- multiple Läsionen im Pigmentepithel, die meist am hinteren Pol zu landkartenartigen Gebieten verschmelzen
- akute plakoide multifokale posteriore Pigmentepitheliopathie	- multiple rundliche gelbliche Infiltrate im zentralen Fundusbereich
- serpiginoöse Chorioidopathie	- landkartenartige blasse Ödemherde, schlangelinienförmige Ausbreitung Papille → Makula, später atrophische Narben mit hyperpigmentierten Rändern, evtl. subretinale Neovaskularisation, Blutungen; Vaskulitis
- „Birdshot“-Retinochorioidopathie	- multiple fleckförmige Depigmentierungen mit Vitritis, retinaler Vaskulitis und Papillitis; evtl. zystoides Makulaödem; keine Hyperpigmentierung
- Sarkoidose	- bilaterale granulomatöse Iritis und Chorioretinitis disseminata
- Kolobome der Makula	- meist einseitiger Aderhautdefekt im Bereich der Macula lutea
- intraokulare Tumoren	
- disseminierte Chorioretinitis unbekannter Ursache	

Tabelle 28b: Differentialdiagnosen der Retinochorioiditis und ihr Erscheinungsbild: *Nicht-infektiöse Erkrankungen* (32, 33, 34, 216a, 229, 240, 273, 283, 310, 334)

3.9. Therapie der Toxoplasmose

3.9.1. Allgemeine Bemerkungen

Die Indikation zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung der Toxoplasmose ist von Patient zu Patient verschieden. Im wesentlichen werden folgende Fälle medikamentös therapiert (98, 133, 251, 254, 325, 340, 354, 396):

- Retinochorioiditis (bei akut gefährdetem Sehvermögen, multifokalen Herden und rezidivierendem Verlauf)
- kongenitale Infektion des Neugeborenen (auch bei Verdacht auf Infektion)
- Primärtoxoplasmose in der Schwangerschaft (auch bei Verdacht auf Infektion)
- akut erworbene Toxoplasmose mit Organkomplikationen (z. B. Myokarditis) bei Immunkompetenten
- Laborinfektion
- durch Bluttransfusion erworbene Infektion
- seronegative Organempfänger nach Organerhalt von seropositiven Spendern
- Toxoplasmose bei AIDS und Immundefizienz anderer Ursache (Prophylaxe und Therapie)

Das Hauptziel der Therapie besteht darin, die Vermehrung der Parasiten während der akuten Infektionsphase zu stoppen, da die Mehrzahl der zur Zeit auf dem Markt befindlichen Medikamente keine gesicherte Wirksamkeit gegenüber Toxoplasma-Gewebszysten aufweist (321). Am weitesten verbreitet ist die Behandlung mit der Kombination von Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure. Aber auch Clindamycin, Spiramycin und Cotrimoxazol kommen zur Anwendung. In letzter Zeit wurden weitere Substanzen gefunden, die sich allein oder in Kombination als wirksam erwiesen haben. Dazu gehören z. B. Atovaquon, Azithromycin, Trimetrexat, 5-Fluoro-Uracil und Clarithromycin.

Es folgt nun eine Beschreibung der einzelnen Medikamente, bevor auf die empfohlene Therapie bei den verschiedenen Manifestationen der Toxoplasmose näher eingegangen wird. Übliche Handelsnamen sind in Tabelle 29 enthalten.

<i>Wirkstoff</i>	<i>Handelsname(n)</i>
Atovaquon	Wellvone [®]
Azithromycin	Zithromax [®] , Ultrleon [®]
Clarithromycin	Biaxin [®] , Cyllind [®] , Klacid [®] , Mavid [®]
Clindamycin	Sobelin [®] , Sobelin Solubile [®] , Clindahexal [®] , Clinda-saar [®] , Turimycin [®]
Co-trimoxazol	Bactrim [®] , Cotrim [®] , Cotrimhexal [®] , Eusaprim [®] , Jenamoxazol [®] , Kepinol [®]
Dapson	Dapson-Fatol [®]
Dexamethason	Dexamethason [®] , Dexahexal [®]
Fluocortolon	Ultralan-oral [®]
Folinsäure	Leucovorin [®] , Lederfolat [®]
Gamma-Interferon	Imukin [®]
Methylprednisolon	Medrate [®] , Metypred [®] , Predni-M-Tablinen [®] , Urbason [®]
Pentamidin	Pentacarinat [®]
Prednisolon	Decortin H [®] , Solu-Decortin H [®] , Prednisolon-ratiopharm [®]
Prednison	Decortin [®] , Prednison-ratiopharm [®]
Pyrimethamin	Daraprim [®]
Ranitidin	Ranitidin-ratiopharm [®] , Sostril [®] , Zantic [®]
Roxithromycin	Rulid [®]
Spiramycin	Rovamycine [®] , Selectomycin [®]
Sulfadiazin	Sulfadiazin-Heyl [®]
Sulfalen	Longum [®]
Sulfamerazin	Berlocombin [®]
Trimetrexat	Neutrexin [®]
5-Fluoro-Uracil	Fluorouracil [®] , Fluroblastin [®] , Ribofluor [®]

Tabelle 29: Wirkstoffe und handelsübliche Bezeichnungen (Auswahl) (40, 318a)

3.9.2. Die Medikamente im einzelnen

3.9.2.1. *Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure: Standard-Therapie bei Toxoplasmose*

Die Behandlung mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure gilt trotz ihrer hohen Nebenwirkungsrate nach wie vor als wirkungsvollste Therapie einer Toxoplasmose.

Pyrimethamin und Sulfadiazin sind Folsäureantagonisten, die sich in ihrer Wirkung ergänzen. Pyrimethamin hemmt die Dehydrofolatreduktase, Sulfadiazin die Dehydrofolatsynthetase (325). Der daraus resultierende Folsäuremangel kann durch die präventive Gabe von Folsäure ausgeglichen werden. Die direkte *Folsäure*substitution ist therapeutisch nicht sinnvoll, da gleichzeitig verabreichtes Pyrimethamin die Umwandlung in Folsäure verhindert (325).

Sulfadiazin hat sich im Vergleich zu anderen Sulfonamiden als besonders effektiv erwiesen. Durch seine Plazentagängigkeit sowie den Übertritt in Zerebrospinalraum und Augenkammerwasser erreicht es direkt an den Orten der Toxoplasmosemanifestation hohe Konzentrationen (340). Es wird üblicherweise zwei- bis viermal täglich in einer Gesamtdosis von 4 bis 6 g/d oral verabreicht. Das entspricht etwa einer Dosierung von 50-85 mg/kg/d (17, 115, 233, 325). Als Nebenwirkungen treten unter anderem gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), allergisch-toxische Reaktionen mit Hautbeteiligung, Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen, Photosensibilisierungen, Störungen der Hämatopoese mit Myelosuppression und Panzytopenie sowie eine Hyperbilirubinämie mit Kernikterus bei Neugeborenen auf (100, 148, 176, 232, 251, 252, 311, 321, 325). In seltenen Fällen kann es zu einem Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom kommen (100, 325, 369). Auch Leber- und Nierenschäden (Nephropathie, Kristallurie mit Nierensteinbildung, Nierenversagen) sowie eine transitorische Myopie sind nach Sulfonamidgabe beobachtet worden (100, 251, 252, 311, 369).

Pyrimethamin stellt den Hauptpfeiler der Toxoplasmosetherapie dar. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung der Dehydrofolatreduktase, wodurch keine Umwandlung von Folsäure zu Folsäure stattfinden kann. Es sollte aufgrund seiner hohen Toxizität und geringen therapeutischen Breite in Kombination mit einem Sulfonamid angewendet werden (251, 252). Zusammen erreichen diese synergistisch wirkenden Medikamente einen hohen Wirkungsgrad. Außer Sulfadiazin eignen sich auch Trisulfapyrimidine wie Sulfamerazin und Sulfamethazin als Kombinationspartner. Pyrimethamin ist plazentagängig und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. In der Literatur wird eine tägliche Gesamtdosis von 100 bis 150 mg bzw.

1 bis 2 mg/kg angegeben (17, 100, 174, 176, 219a). *Ruf* und *Mittelviefhaus* empfehlen allerdings bei Erwachsenen nur eine Dosis von 25 bis 50 mg pro Tag (251, 325).

Die hohe Nebenwirkungsrate ist oft der Grund für einen Abbruch der Therapie. Oft kommt es infolge einer dosisabhängigen Knochenmarksdepression zu einer Hämatopoesestörung mit Leuko- und Thrombopenie bzw. normochromer oder makrozytärer Anämie (100, 174, 176, 252, 321, 325, 339). Die Myelotoxizität kann durch die gleichzeitige Gabe von Folsäure weitgehend verhindert werden. Überempfindlichkeitsreaktionen und gastrointestinale Störungen sind weitere Begleiterscheinungen der Pyrimethamintherapie (100, 109, 174). Tabelle 30 enthält seltener Symptome, die als Nebenwirkungen auftreten können.

- Leberfunktionsstörung
- Tremor
- Krampfanfälle
- Geschmacksstörungen
- Kopfschmerzen
- Arrhythmien
- Schwindel
- abnorme Hautpigmentierungen
- Dermatitis, Exanthem
- Entzündungen im Mundbereich
- Depressionen
- Neuropathie
- Haarausfall

Tabelle 30: Seltener Nebenwirkungen von Pyrimethamin (100, 109, 325, 339)

Folsäure wird zusätzlich oral substituiert, um die Myelosuppression abzuschwächen, und beeinflusst die antitoxoplasmotische Wirkung der Standardtherapie nicht, da sie von den Toxoplasmen im Gegensatz zu menschlichen Zellen nicht aufgenommen werden kann (325). Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 5 mg zweimal wöchentlich (17, 321) und 10 bis 30 mg pro Tag (122, 124, 174, 325, 339). Bei bereits manifester Myelodepression zeigt sich eine geringere Wirksamkeit (325). Alternativ zu Folsäure kann Bäcker- oder Brauhefe in einer Dosis von 5 bis 10 g (bei Kindern 100 mg) pro Tag verabreicht werden (116a).

3.9.2.2. *Spiramycin*

Spiramycin ist ein Makrolid-Antibiotikum und bewirkt eine Hemmung der Proteinsynthese (325). Es kommt vor allem im ersten Trimenon bei hochgradigem Verdacht oder sicherem Hinweis auf akute Toxoplasmose in der Schwangerschaft zur Anwendung (17, 122, 124, 252, 304, 325, 369). Auch in den ersten beiden Lebenswochen bei infizierten Neugeborenen mit oder ohne Symptomen und bei Sulfonamidallergie wird Spiramycin verabreicht (124, 396). Wegen seiner unbedeutenden Nebenwirkungen kann es auch bei fraglicher Infektion in der Schwangerschaft ganzzeitig angewendet werden (340, 369). Die Wirksamkeit ist jedoch geringer als die der Standardtherapie (252). Bei Retinochorioiditis eignet sich Spiramycin aufgrund hoher Rückfallquoten nicht (243). Es wurden Rezidivraten von bis zu 30% festgestellt (47, 92, 136).

Spiramycin kommt bei Erwachsenen in einer Dosis von 2 bis 4 g/d, verteilt auf 2 bis 4 Applikationen, zur Anwendung (53, 59, 311, 325). Während der Schwangerschaft werden 3 g pro Tag verabreicht (122, 124, 325). Laut *Aspöck* sollte die Gabe von Spiramycin während der Schwangerschaft bis zum letzten Tag der 16. Schwangerschaftswoche erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt die Organogenese endgültig abgeschlossen ist. Mit dem ersten Tag der 17. Schwangerschaftswoche kann zur Standardtherapie übergegangen werden (15a). Andere Autoren therapieren ab der 16. Schwangerschaftswoche mit Sulfadiazin und Pyrimethamin (siehe Tabelle 33). Neugeborene erhalten täglich 50 bis 100 mg/kg in zwei Einzeldosen (60, 305, 396).

Nebenwirkungen treten nur selten auf. Es kann zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe kommen (325, 369). Blutbildveränderungen wurden bisher nicht beschrieben. Spiramycin tritt nicht ohne weiteres in den Zerebrospinalraum über und beeinflusst deshalb nicht die Entstehung einer Toxoplasma-Enzephalitis (369). Anhand einer Rhesusaffenstudie wurde vor kurzem gezeigt, dass Spiramycin in Hirngewebe und Retina keine Wirkung erzielt. Es ist nicht sicher, ob das Makrolid die Übertragung der Infektion auf den Feten verhindert (304, 325). Nach *Desmots* und *Couvreur* kann es die Inzidenz kongenitaler Infektionen senken (75).

Spiramycin ist kaum plazentagängig (122), reichert sich jedoch in der Plazenta an und erreicht dort etwa fünfmal höhere Konzentrationen als im Serum (126, 243, 369). Im Vergleich zum mütterlichen Blut findet sich das Makrolid im fetalen Kreislauf nur in halber Konzentration (285). Deshalb wird bei alleiniger Anwendung nach bereits erfolgter fetaler Infektion kein durchschlagender Therapieerfolg mehr erreicht (340).

3.9.2.3. *Clindamycin*

Clindamycin ist ein semisynthetisches Antibiotikum (7-Chlorolincomycin), das aus einer *Streptomyces*-Art entwickelt wurde und wie Spiramycin die Proteinsynthese hemmt (219, 232, 325). Im Gegensatz zur Standardtherapie greift Clindamycin auch intakte, nicht proliferierende Gewebezysten der Toxoplasmen an (219, 251, 252, 377). Es erreicht im Tiermodell nach Injektion in den Tenon'schen Raum hohe Konzentrationen in Aderhaut, Iris, Netzhaut und Glaskörper (377). Ein weiterer wesentlicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie besteht in der geringeren Knochenmarkstoxizität (174, 251, 252, 325).

Clindamycin wird aufgrund der tierexperimentell nachgewiesenen Anreicherung in der Retina besonders bei Retinochorioiditis angewendet (219, 251, 252, 253, 339). Auch bei HIV-Infizierten mit Sulfonamidallergie und in Kombination mit Pyrimethamin bei Toxoplasmose-Enzephalitis kommt das Medikament zum Einsatz (100, 133, 174, 304, 325).

Die optimale Dosierung wird in der Literatur mit 4 x 300 mg/d angegeben (98, 148, 219, 252, 321, 373, 379). *Ruf* et al. empfehlen bei Erwachsenen sogar 2,4 bis 3,6 g pro Tag (325). Die Behandlung erfolgt in der Regel über 4 bis 6 Wochen.

Unter der Therapie mit Clindamycin treten kaum schwerwiegende Nebenwirkungen auf (252). Häufiger als bei der Standardtherapie kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (174, 176, 251, 325). Colitis-Zeichen bis hin zur pseudomembranösen Colitis können in Einzelfällen zu Komplikationen führen (148, 176, 219, 325). Die pseudomembranöse Colitis ist eine relativ seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung der Clindamycintherapie. Sie beginnt typischerweise etwa 4 bis 9 Tage nach Therapiebeginn mit blutiger Diarrhoe (271). Allergische Hautreaktionen werden ebenfalls als Nebenwirkung beschrieben (174, 176, 251, 325). Blutbildveränderungen im Sinne einer Myelosuppression sind selten (174, 325).

Clindamycin eignet sich nicht zur Prophylaxe und bei fetaler Infektion, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann (304, 325). Es gelangt nur über entzündlich veränderte Gefäße ins Gehirn (325). Die Rezidivrate sowie die Abheilungszeit einer Retinochorioiditis lassen sich mit Clindamycin nicht beeinflussen (321). Während der Therapie kam es in zwei verschiedenen Studien bei 7,7 bis 15,5% der Patienten mit Toxoplasmose-Retinochorioiditis innerhalb von 1,5 bis 7 Jahren zu Rezidiven (219, 252).

3.9.2.4. Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)

Die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) hemmt einen wichtigen Schritt in der Synthese der Tetrahydrofolsäure, einer Vorstufe der Purinsynthese. Trimethoprim ist ebenso wie Pyrimethamin ein Benzylpyrimidin, das die bakterielle Dihydrofolsäure-Reduktase hemmt, während Sulfamethoxazol und Sulfadiazin aus der Gruppe der Sulfonamide eine kompetitive Hemmung der Paraaminobenzol-Säure bewirken (232, 271). Beide Medikamente sind in einer Tablette enthalten, die nur zweimal täglich eingenommen werden muss, wodurch sich eine bessere Compliance der Patienten erreichen lässt. Eine Folsäuresubstitution ist nicht erforderlich. Blutbildkontrollen sollten nur bei sehr alten Patienten oder bei Niereninsuffizienz in größeren Abständen durchgeführt werden (251, 271). Cotrimoxazol wird zur Behandlung der Toxoplasmose-Retinochorioiditis und bei HIV-assoziiierter Toxoplasmose eingesetzt, da es seltener zu Blutbildveränderungen und allergischen Reaktionen führt (251, 271, 321, 325). In entsprechend niedrigerer Dosierung lässt es sich auch bei Kindern anwenden (271). Zur Wirksamkeit bei Retinochorioiditis sowie zur Rezidivhäufigkeit gibt es jedoch noch keine zuverlässigen Daten (271, 321). Im Vergleich zur Standardtherapie wird bei Cotrimoxazol von einem geringeren therapeutischen Effekt ausgegangen (321, 325). Die Nebenwirkungen sind allerdings wesentlich geringer und bestehen hauptsächlich in Hautrötungen und leichter Diarrhoe (271). Es kann vereinzelt auch zu allergisch-toxischen Hautreaktionen oder Blutbildveränderungen kommen (251, 325).

3.9.2.5. Atovaquon (Hydroxynaphthoquinon, BW566C80)

Atovaquon wirkt als Analogon zu Uboquinon auf die mitochondriale Atmungskette der Toxoplasmen und verhindert durch die Blockade der Dehydro-Orotat-Dehydrogenase, eines Schlüsselenzyms der Pyrimidin-Biosynthese, die Bildung von Pyrimidin (7, 151, 228). Experimentell wurde eine gute Wirksamkeit gegen Gewebezysten festgestellt (7, 8, 174, 179). Gerade für die Therapie bei AIDS-Patienten werden in Atovaquon große Hoffnungen gesetzt. Es weist eine geringere Nebenwirkungsrate auf als andere Therapeutika und ist auch in hoher Dosierung gut verträglich (151, 312, 325, 339). Gute Erfolge wurden bisher bei immunkompetenten und -inkompetenten Patienten mit Retinochorioiditis (176, 228, 339) sowie bei AIDS-Patienten mit Toxoplasmose-Enzephalitis erzielt (215, 325, 390). Eine Kombination mit Pyrimethamin, Sulfadiazin oder Clindamycin konnte im Tiermodell die Wirksamkeit erhöhen (10, 85a, 312a). Nachteile von Atovaquon sind seine kurze

Halbwertszeit und die stark schwankende Resorption (325). Auch der hohe Preis schränkt seine Anwendung ein (176).

Atovaquon wird in einer Dosierung von 3 bis 4 x 750 mg pro Tag oral verabreicht (176, 215, 228, 325, 339). Bei zu niedriger Dosis kommt es zu Rezidiven (339). Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Fieber und selten milde allergisch-toxische Hautreaktionen auftreten (176, 325). Auch eine Hyponatriämie und Anämie sowie erhöhte Leberenzym- und Amylasewerte werden beschrieben (176).

3.9.2.6. Azithromycin

Für Azithromycin, ein Erythromycin-Derivat aus der Gruppe der Makrolide, konnte in vitro und im Tiermodell ebenfalls eine zystozide Wirkung nachgewiesen werden (9, 179). Auch zur klinischen Anwendung gibt es vereinzelte Studien (140, 320). Experimentell ließ sich durch die Kombination mit Pyrimethamin, Sulfadiazin oder Gamma-Interferon eine Wirkungssteigerung erzielen (12, 48, 67). Weitere Untersuchungen sind dringend erforderlich.

3.9.2.7. Kortikosteroide

Die Wirkungen der Steroide auf das Immunsystem sind komplex und noch nicht vollständig geklärt. Ihre antientzündlichen und immunsuppressiven Effekte lassen sich hauptsächlich auf die Hemmung der Kommunikation unter den Leukozyten, die für die Produktion und die Wirkung der Zytokine verantwortlich ist, zurückführen. Steroide hemmen in niedrigen Dosen drastisch die Exsudation von Plasma und die Leukozytenakkumulation an den Orten der Entzündung und schwächen die zelluläre Immunantwort (36). Dadurch beeinflussen sie die IL-2- und IFN- γ -Produktion der T-Zellen, den Effekt von IFN- γ auf Makrophagen und die Interaktion von IL-2 mit seinem Rezeptor auf aktivierten T-Zellen. Um die Bearbeitung und Präsentation von Antigenen durch Monozyten und Makrophagen zu hemmen, sind höhere Dosen erforderlich. Auch die natürliche Funktion der Killerzellen und die Freisetzung des Tumornekrosefaktors durch aktivierte Makrophagen werden erst durch höher dosierte Steroide beeinträchtigt. Die eingeschränkte Leukozytenfunktion wirkt der intrazellulären Parasitenzerstörung entgegen und kann zu einer ungehemmten Replikation der Parasiten führen (35).

Kortikosteroide sollten deshalb bei Toxoplasmose nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen. Ihre Anwendung hängt von der Stärke der Entzündungsreaktion ab. Bei konnataler Hirntoxoplasmose mit deutlichen Entzündungszeichen wie Liquorpleozytose und hohem Eiweißgehalt sind Steroide indiziert (325). Auch bei ausgedehnter Toxoplasmose-Retinochorioiditis mit entzündlichen Begleiterscheinungen sowie bei makulärer und papillärer Beteiligung wird eine zusätzliche Steroidgabe empfohlen (98, 100, 106, 108, 131, 156, 251, 252, 341). Über den genaueren Einsatzbereich und die Dosierung ist allerdings nichts Einheitliches bekannt (35, 251, 325). Im allgemeinen werden 1,5 mg Prednisolon bzw. Methylprednisolon pro kg KG verabreicht, bis die Entzündung rückgängig ist (60). Bei Raumforderungen im Zusammenhang mit einer zerebralen Toxoplasmose empfiehlt sich die Gabe von täglich 4 x 4 mg Dexamethason (325). Steroide sollten nach Rückgang der Veränderungen möglichst schnell ausgeschlichen werden (219, 251, 252, 271, 319, 321, 325).

3.9.3. Konkretes therapeutisches Vorgehen

3.9.3.1. Therapie der Retinochorioiditis

Bisher gibt es keine Bestätigung dafür, dass eine medikamentöse Therapie der Toxoplasmose-Retinochorioiditis die Abheilung der Entzündungsherde fördert oder das Auftreten von Rezidiven verhindert (251). Es wurden zwar mehrere Studien in dieser Hinsicht durchgeführt, ihre Ergebnisse waren jedoch eher enttäuschend (1, 284, 321).

Die Retinochorioiditis heilt in vielen Fällen spontan aus. In Anbetracht dieser Tatsache und angesichts der zum Teil erheblichen Nebenwirkungen sollte die Indikation zur Behandlung streng gestellt werden. *Mittelviefhaus* und andere Autoren empfehlen bei immunkompetenten Patienten die medikamentöse Therapie nur dann, wenn das Sehvermögen akut gefährdet ist, wie z. B. bei Entzündungsherden in der Nähe von Makula oder Papille sowie im Bereich des papillomakulären Bündels, bei großen Herden (>3 PD) und bei starker hypererger Mitreaktion von Glaskörper und Vorderkammer (98, 251, 254). Multifokale Herde sowie retinochorioidale Läsionen, die nach mehr als einem Monat noch nicht abgeheilt sind, werden in der Regel ebenfalls therapiert (98). Immundefiziente Patienten sollten in jedem Fall medikamentös behandelt werden, da die Infektion bei ihnen auch in anderen Organsystemen, besonders intrazerebral, wieder aktiv werden kann (254).

Die Kombination von Pyrimethamin und Sulfadiazin gilt aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit seit den frühen 50er Jahren als Therapie der Wahl bei der Behandlung der Augentoxoplasmose

(100, 219, 251, 369, 379). Allerdings weist sie die höchste Nebenwirkungsrate auf (133, 251). Eine niederländische Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Standardtherapie in etwa der Hälfte der Fälle die chorioretinitischen Herde verkleinern kann und kleinere Narben hinterlässt (321). Zur Dosierung werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht (siehe Tabelle 31). Pyrimethamin besitzt eine geringe therapeutische Breite und ist mit einer hohen Toxizität behaftet. Nur in Kombination mit einem Sulfonamid, wodurch sich die Wirkung verstärkt, kann das Medikament angewendet werden. Obwohl die zusätzliche Gabe von Folsäure-Präparaten hämatologische Komplikationen verhüten soll, müssen 8 bis 26% der Patienten die Therapie wegen der Nebenwirkungen abbrechen (268, 321, 358). Daher werden zur Zeit weitere Medikamente auf ihre Wirksamkeit gegen Toxoplasmose untersucht. *Rothova* et al. behandelten 11 immunkompetente Retinochorioiditis-Patienten mit Azithromycin (initial 500 mg, ab dem 2. Tag 250 mg/d über 5 Wo.) und erreichten gute Erfolge. Es traten keine systemischen Nebenwirkungen auf. Allerdings kann auch Azithromycin nicht das Auftreten von Rezidiven verhindern (320). Ein weiteres vielversprechendes Medikament ist Atovaquon, das auch in hoher Dosierung eine gute Verträglichkeit aufweist (176, 215, 228, 325, 339). Die entstehenden Narben am Augenhintergrund sind auffallend wenig pigmentiert (176). Tierexperimentell konnte bei Atovaquon eine zystizide Wirkung festgestellt werden (7, 8, 179). Am Menschen ließ sich diese jedoch noch nicht zweifelsfrei nachweisen. Weitere Studien sind dringend notwendig (339). Auch Clindamycin wird alternativ zur Standardtherapie eingesetzt, da es weniger knochenmarkstoxisch wirkt (174, 252, 325). Es reichert sich bevorzugt im uvealen Gewebe an (11, 377, 378) und reduziert im Tierversuch signifikant die Zahl der Gewebszysten in der Netzhaut (246, 377). Allerdings lassen sich weder Abheilungszeit noch Rezidivrate mit Clindamycin beeinflussen (219, 321).

Engstrom jr. et al. ermittelten mit Hilfe von Fragebogen die am häufigsten verwendeten Therapieschemata. 32% der befragten Uveitis-Spezialisten behandeln eine akute Toxoplasmose-Retinochorioiditis bei immunkompetenten Patienten mit Pyrimethamin, Sulfadiazin, Folsäure und Prednison, während 27% zusätzlich Clindamycin verwenden (98). Bei Patienten mit Retinochorioiditis kommt es unter der Standardtherapie in 13-16% zu Rezidiven (47, 136). *Rothova* et al. konnten innerhalb von 3 Jahren sogar eine therapieunabhängige Rezidivrate von 49% beobachten (321).

Die Toxoplasmose-Retinochorioiditis sollte auf keinen Fall ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt werden, da die Wirksamkeit einerseits nicht ausreicht, und andererseits durch die Abschwächung des körpereigenen Immunsystems eine Verschlimmerung der Symptomatik eintreten kann. Als systemische Begleittherapie werden Steroide jedoch bei älteren Patienten

(35), bei starken Entzündungen und beim Befall von Makula oder Sehnervenkopf eingesetzt (251, 252). Sie schützen die Retina vor der zerstörerischen Wirkung der körpereigenen Entzündungsreaktionen und haben einen positiven Effekt auf eine eventuell vorhandene Glaskörperfibrose (219).

Um die weitere Ausbreitung der Infektion in der Retina zu verhindern, werden in manchen Kliniken sowohl Laser- als auch Kryokoagulationsverfahren eingesetzt. Über die Erfolgsrate ist jedoch bisher nur wenig bekannt.

Die Laserphotokoagulation wird entweder mit dem Argon- oder dem Xenonlaser durchgeführt. Sie bewirkt vermutlich die Denaturierung der Antigen-Proteine, die eine Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ auslösen können, und zerstört die Organismen (135). Die Photokoagulation sollte vor allem bei Patienten mit lokalisierter Retinochorioiditis und fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie bzw. Medikamentenunverträglichkeit angewandt werden (135). Besonders geeignet sind teilweise vernarbte Herde, in deren Zentrum die Entzündung noch aktiv ist (100, 135). Rezidive, die von entfernteren Satellitenherden ausgehen, können mit dem Laser jedoch nicht verhindert werden (98). Die Erfolgsrate sinkt auch bei Linsen- und Glaskörpertrübungen (98, 135).

Die Laserbehandlung hat ihre eigenen Risiken und Komplikationen. Es kann z. B. zu einer präretinalen Faltenbildung kommen, die unter Umständen das Sehvermögen zusätzlich beeinträchtigt (135). Durch die hohe Temperatur (55-60°C) entsteht ein erheblicher Gewebeschaden im retinalen Pigmentepithel, der immer im Verhältnis zum fraglichen Nutzen betrachtet werden sollte (70).

Zur Rezidivrate sind bisher keine einheitlichen Daten bekannt. *Ghartey* et al. behandelten 5 Retinochorioiditispatienten, bei denen eine medikamentöse Therapie keine zufriedenstellende Heilung brachte, mit Argon- bzw. Xenonlaser-Photokoagulation. Bei 4 von 5 Patienten heilten die Herde innerhalb kurzer Zeit ab, und während der Nachbeobachtungszeit traten keine Rezidive auf (135). In einer statistischen Analyse von *Desmettre* et al. lag die Rezidivrate nach zwei Jahren bei $19,8 \pm 15\%$, nach 5 bis 7 Jahren bei $53,5 \pm 21\%$ und nach 9 Jahren bei $66,8 \pm 22\%$. Die starken Schwankungen innerhalb der Werte lassen sich damit erklären, dass nicht alle Patienten zu den Nachuntersuchungen erschienen sind (70).

Bei Patienten mit chronischen peripheren Läsionen und bei Therapieunverträglichkeit kann eine Kryotherapie durchgeführt werden (86, 98). Dabei wird empfohlen, einen Herd innerhalb einer Sitzung dreimal hintereinander durchzufrieren und wieder aufzutauen (100).

Bei starken Glaskörpertrübungen kann unter Umständen zur Bestätigung der Diagnose und als gleichzeitige Therapie eine Vitrektomie indiziert sein (100).

<i>Therapie</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Sulfadiazin (2-4 g initial, danach 4x tägl. 1 g) + Pyrimethamin (75-100 mg initial über 24 h, danach 25-50 mg/d) + Folsäure (3-5 mg 2-3x wöchtl.) evtl. zusätzlich systemische Steroide (40-60 mg/d ausschleichend) abhängig von den klinischen Zeichen	4-6 Wochen	98, 319
Sulfadiazin (4 g/d) + Pyrimethamin (100 mg initial über 24 h, danach 50 mg/d) + Folsäure (5 mg 2x wöchtl.) + Kortikosteroide (60 mg/d vom 3. bis 7. Tag, danach ausschleichend)	mindestens 4 Wochen	321
Clindamycin (4x 300 mg/d) + Sulfadiazin (4 g/d) + Kortikosteroide (60 mg/d vom 3. bis 7. Tag, danach ausschleichend)	mindestens 4 Wochen	319, 321
Clindamycin (4x 300 mg/d), evtl. zusätzlich Steroide	3-6 Wochen	98, 373
Clindamycin (4x 300 mg/d), evtl. in Kombination mit Pyrimethamin	mindestens 3 Wochen	325, 379
Clindamycin (4x 300 mg/d) + Sulfonamidkombination ^a (3 g/d), evtl. zusätzlich Prednison ^b (40-80 mg/d)	4-6 Wochen	148
Clindamycin (4x 300 mg/d) + Prednisolon (40-60 mg/d, nach 3 Tagen ausschleichend)	mindestens 3 Wochen	219
Clindamycin (3x 450 oder 4-5x 300 mg/d) + Fluocortolon (initial 60 mg, danach rasches Ausschleichen auf 20 mg aller 2 Tage), evtl. zusätzlich Standardtherapie ^c (Pyrimethamin: initial 100 mg, dann 2x 25 mg/d; Sulfadiazin: 4x 1 g/d; Folsäure: 2x wöchtl. 5-7,5 mg)	4-6 Wochen	251, 252
Cotrimoxazol ^d (2x täglich 1 Tablette) evtl. zusätzlich Clindamycin (4x 300 mg/d) und Prednison (80 mg für 2 Tage, danach ausschleichend auf 20mg/d für 4 Wo.) ^b	4-6 Wochen	98, 271 271
Cotrimoxazol (2x täglich 1 Tablette = 960 mg für 2 Wo., danach 2x täglich 380 mg für weitere 2 Wo.) + Steroide (60 mg/d vom 3.-7. Tag, danach ausschleichen)	mindestens 4 Wochen	319, 321
Cotrimoxazol (2x täglich 1 forte-Tablette) + Clindamycin (4x 1 Tbl. Sobelin 300 [®])	4-6 Wochen	251
Atovaquon (3x 750 mg/d) + Fluocortolon (60 mg ausschleichend) + Ranitidin (150 mg zur Nacht)	3 Wochen	176

Tabelle 31: Therapie-Schemata bei rezidivierender Toxoplasmose-Retinochorioiditis

^a Sulfacarbamid, Sulfadiazin und Sulfadimidin (2x täglich je 0,5 g)

^b bei Befall von Makula oder N. opticus und bei starken Entzündungen

^c bei fehlendem Ansprechen oder Befundverschlechterung

^d 1 (forte-)Tablette enthält 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol

3.9.3.2. Therapie bei postnatal erworbener Toxoplasmose

Immunkompetente Patienten mit einer erworbenen unkomplizierten Toxoplasma-Infektion benötigen in der Regel keine Therapie, da die Infektion in den meisten Fällen symptomlos verläuft. Bei langanhaltender oder schwerer Symptomatik bzw. Organbeteiligung wie Perikarditis, Myokarditis oder Enzephalitis sollte jedoch eine therapeutische Behandlung eingeleitet werden (243). Hierbei empfiehlt sich die Standardtherapie (25-50 mg Pyrimethamin und 4-6 g Sulfadiazin jeweils täglich). Über die Behandlungsdauer herrscht bislang keine Einigkeit. Eine 4wöchige Akuttherapie steht der Behandlung bis zur 6. Woche nach Abklingen der Symptome gegenüber (243, 325).

3.9.3.3. Therapie bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose

Die Behandlung bei AIDS-Patienten besteht in einer meist 3-6wöchigen Akuttherapie sowie einer lebenslangen Rezidivprophylaxe. Zur Akuttherapie eignet sich die Standardtherapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folinsäure. AIDS-Patienten entwickeln jedoch häufig Allergien gegen Sulfonamide. Dabei kann es zu hohem Fieber und schweren Hautreaktionen bis hin zum Lyell-Syndrom kommen. Deshalb empfiehlt sich zur Behandlung der Toxoplasmose bei HIV-Infizierten die Gabe von Clindamycin bzw. Spiramycin in Kombination mit Pyrimethamin und Folinsäure (40, 100). Spiramycin eignet sich hochdosiert auch als Monotherapie, während die Kombination von Sulfadiazin und Clindamycin bzw. Pyrimethamin und Tetrazyklinen nur geringe Wirksamkeit zeigt (170). Atovaquon könnte als Alternative zur Standardtherapie in Zukunft größere Bedeutung zukommen. Zur Wirksamkeit bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose gibt es allerdings bisher nur wenig Literatur (215, 228, 339, 390).

Eine Toxoplasmeninfektion bei AIDS-Patienten erfordert eine lebenslange Erhaltungstherapie, da es ansonsten mit größter Wahrscheinlichkeit zu Rezidiven kommt. Dabei werden bevorzugt Pyrimethamin und Folinsäure eingesetzt (40, 100, 339). Alternativ dazu kann die Kombination von Clindamycin und Cotrimoxazol verwendet werden (40). Auch die Standardtherapie kommt zum Einsatz (Dosierungen siehe Tabelle 32). Nach den Erfahrungen von *Ruf* ist Atovaquon zur Sekundärprophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis auch in Kombination mit Pyrimethamin nicht geeignet (325).

Zur Primärprophylaxe eignet sich eine Therapie mit Cotrimoxazol, da dieses Kombinationspräparat gleichzeitig das Risiko einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) senkt (40, 291). Eine Variante der Standardtherapie, die in der Primärprophylaxe der

Toxoplasmose-Enzephalitis bei AIDS-Patienten Anwendung findet, besteht in der Gabe von Dapson und Pyrimethamin. Diese Kombination wirkt gleichzeitig präventiv gegen *Pneumocystis carinii*. Eine wöchentliche Gesamtdosis von 200 bis 350 mg Dapson und 50 bis 100 mg Pyrimethamin wird verabreicht (40, 138, 270, 291). Einige Autoren empfehlen zusätzlich die wöchentliche Gabe von 10 mg Folsäure (40). Die Nebenwirkungen ähneln denen der Standardtherapie und bestehen hauptsächlich in Kopfschmerzen, Nausea, Fieber und Anämie (270). Dapson verursacht vor allem bei niedrigen CD₄-Lymphozyten-Werten Hypersensibilitätsreaktionen (270).

Ein weiteres Medikament zur kombinierten Primärprophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis und der PCP ist Pentamidin, das in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen (40, 138, 270) als Aerosol appliziert wird.

Gerade in der Therapie der zerebralen Toxoplasmose bei HIV-Infizierten könnten in nächster Zeit neue Medikamente zum Einsatz kommen, die *in vitro* und *in vivo* eine gute Wirksamkeit aufweisen. Dazu zählen z. B. Folsäure-Antagonisten wie Piritrexim (214), Dapson (389) und Trimetrexat (213), Proteinsynthese-Inhibitoren wie Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin sowie verschiedene Tetrazyklin-Derivate. Auch Aprinocid-N-Oxid, das den Nucleinsäurestoffwechsel und dadurch die Purinaufnahme der Toxoplasmen hemmt, könnte von Nutzen sein, da es wie Atovaquon und Azithromycin gegen Gewebezysten wirksam ist (325). Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Gamma-Interferon (IFN- γ) als Monotherapie (375) oder in Kombination mit Azithromycin (12) wurden mit unterschiedlichem Erfolg durchgeführt. Weitere Studien sind erforderlich, bevor Aussagen zum therapeutischen Nutzen bei der Behandlung immunkomprimierter Patienten mit Toxoplasmose-Enzephalitis getroffen werden können.

Systemische Steroide sollten bei AIDS-Patienten nur in Ausnahmefällen, z. B. bei starker Glaskörperentzündung oder bei großen, perifokalen, klinisch relevanten Hirnödemen (40, 100), und stets in Kombination mit antitoxoplasmotischen Medikamenten verwendet werden.

<i>Therapie bei akuter Infektion</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Sulfadiazin (initial 75 mg/kg bis max. 4 g/d, dann 6-8 g/d) + Pyrimethamin (initial 200 mg 2x tägl., ab 2. Tag 75-100 mg/d)	mindestens 6 Wochen	243
Sulfadiazin (4-6 g/d) + Pyrimethamin (initial 200 mg, dann 50-75 mg/d) + Folinsäure (10 mg/d) bei Toxoplasmose-Enzephalitis	6 Wochen	231
Sulfadiazin (4-8 g/d) + Pyrimethamin (50-75 mg/d) + Folinsäure	3 bis 6 Wochen	212
Sulfadiazin (4x 1 g/d) + Pyrimethamin (4x 25 mg/d) + Folinsäure (15 mg/d) + Dexamethason (3x 8 mg/d) bei Toxoplasmose- Enzephalitis	k. A.	174
Sulfalen (initial 2 g/d, dann 1 g jeden 3. Tag) + Pyrimethamin (100 mg/d) + Folinsäure (10 mg/d) bei zerebraler Toxoplasmose	4 bis 6 Wochen	40
Clindamycin (3-4x 600 mg/d) + Pyrimethamin (3x 25 mg/d) + Folinsäure (15 mg/d) + Methylprednisolon (40 mg ausschleichend über 2 Wo.)	k. A.	339
Clindamycin (2,4-4,8 g/d i. v. in 3 oder 4 Appl.) + Pyrimethamin (initial 200 mg 2x tägl., ab 2. Tag 75-100 mg/d)	k. A.	133
Clindamycin (4x 600 oder 3x 800 mg/d) + Pyrimethamin (4x 25 mg/d) bei Toxoplasmose-Enzephalitis	k. A.	174
Clindamycin (1,2-2,4 g/d) + Pyrimethamin (100-150 mg/d) + Folinsäure (15-30 mg/d) bei okulärer Toxoplasmose bei Bedarf Kortikosteroide (50-100 mg täglich bis alle 2 Tage) zusätzlich zu anti-toxoplasmotischer Therapie	ca. 3 Wochen	100
Spiramycin (3 Mio. IE/d) in Komb. mit Pyrimethamin oder als Monotherapie (9 Mio. IE/d) bei okulärer Toxoplasmose bei Bedarf Kortikosteroide (50-100 mg täglich bis alle 2 Tage) zusätzlich zu anti-toxoplasmotischer Therapie	k. A.	100
Atovaquon (3-4x 750 mg/d), bei Rezidivneigung zusätzlich Trimethoprim/Sulfamethoxazol bzw. Clindamycin/Pyrimethamin bei okulärer Toxoplasmose	Dauertherapie	339
Atovaquon (4x 750 mg/d) bei zerebraler Toxoplasmose	Dauertherapie	390

Tabelle 32a: Therapie-Schemata bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose (Akuttherapie)

<i>Therapie</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Fansidar [®] (2 Tbl. pro Wo.) ^a + Folsäure (15-30 mg/Wo.)	lebenslang	100, 325
Pyrimethamin (50 mg/d) + Folsäure (15 mg/Wo.)	lebenslang	100
Pyrimethamin (3x 25 mg/d) + Folsäure (15 mg/d)	lebenslang	339
Pyrimethamin (50-75 mg/d) + Folsäure (15 mg 2x wöchtl.)	lebenslang	40
Pyrimethamin (25 mg/d), Sulfadiazin (4x 500 mg/d) + Folsäure (15 mg/d)	lebenslang	290
Clindamycin (2,4 g/d) + Cotrimoxazol (480 mg/d)	lebenslang	40

Tabelle 32b: Therapie-Schemata bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose (Erhaltungstherapie)

<i>Primärprophylaxe</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Fansidar [®] (2 Tbl. pro Wo.) ^a	lebenslang	325
Cotrimoxazol ^b (3x wöchtl. 2 forte-Tabletten)	lebenslang	291
Cotrimoxazol ^b (3-4 g pro Wo.)	lebenslang	40
Dapson (2x wöchtl. 100 mg) + Pyrimethamin (2x wöchtl. 50 mg)	lebenslang	291

Tabelle 32c: Therapie-Schemata bei HIV-assoziiertes Toxoplasmose (Primärprophylaxe)

^a 1 Tablette enthält 25 mg Pyrimethamin und 500 mg Sulfadoxin

^b 1 (forte-)Tablette enthält 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol

k. A.: keine Angabe

3.9.3.4. Therapie während der Schwangerschaft

Da eine akut infizierte Schwangere die Erreger in ca. 50% der Fälle auf den Feten überträgt, sollte bereits bei Verdacht auf eine Toxoplasmoseinfektion die Therapie eingeleitet werden. Eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit ist die Plazentagängigkeit der verwendeten Medikamente. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie während der Schwangerschaft liegt Literaturangaben zufolge zwischen 70 und 80% (345). Eine eventuelle Teratogenität der Standardtherapie kann bisher nicht sicher ausgeschlossen werden (133, 325, 340). Deshalb

wird im ersten Trimenon in der Regel Spiramycin eingesetzt. Einige Therapievorschläge sind in Tabelle 33 dargestellt.

<i>Therapie</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
im 1. Trim. Spiramycin (3 g/d in 3-4 Einzeldosen) ab 16. SSW Sulfadiazin (3 g/d) + Pyrimethamin (25 mg/d)	bis zum Ende der Schwangerschaft	325
im 1. Trim. Spiramycin (3 g/d in 3-4 Einzeldosen) ab 16. SSW Sulfadiazin (1,5 g am 1. Tag, dann 0,75 g/d) + Pyrimethamin (2x 25 mg am 1. Tag, dann 25 mg/d) + Folsäure (jeden 3. Tag 1 Tbl. Leucovorin [®])	max. 4 Wochen 4 Wochen	17
im 1. Trim. Spiramycin (3x 3 Mio. IE/d = 3 g/d) ab 16. SSW Sulfadiazin (≤ 4 g/d in 4 Einzeldosen = 50 mg/kg/d) + Pyrimethamin (50 mg am 1. Tag, dann 25 mg/d) + Folsäure (10-15 mg/d) im 4wochigen Wechsel mit Spiramycin-Monotherapie	bis zum Ende der 15. SSW bei positiver pränataler Diagnostik bis zum Ende der Schwangerschaft, ansonsten nicht länger als 4 Wochen	122, 124, 390a
im 1. Trim. Spiramycin (3 g/d in 3-4 Einzeldosen) ab 16. SSW Sulfadiazin (1-2 g/d) + Pyrimethamin (25 mg/d) + Folsäure (5 mg 2x wöchtl.) im 3wochigen Wechsel mit Spiramycin-Monotherapie	bis zum Ende der Schwangerschaft	369
Spiramycin (3 g/d) + 1 Tbl. Fansidar [®] (500 mg Sulfadoxin + 25 mg Pyrimethamin) alle 10 Tage		61
im 1. Trim. Spiramycin (3 g/d in 3-4 Einzeldosen) ab 16. SSW Sulfadiazin (3 g/d) + Pyrimethamin (50 mg/d) + Folsäure im 3wochigen Wechsel mit Spiramycin-Monotherapie	bis zum Ende der Schwangerschaft	61

Tabelle 33: Therapie-Schemata bei Primartoxoplasmose in der Schwangerschaft

3.9.3.5. Therapie bei kongenitaler Infektion

Neugeborene werden schon bei Verdacht auf eine intrauterin erworbene Infektion behandelt. Einige Autoren geben in diesem Fall während der ersten 2 Lebenswochen Spiramycin (100 mg/kg/d) und ab der 3. Woche Sulfadoxin (20 mg/kg/Woche) und Pyrimethamin (1 mg/kg/Woche), bis die Diagnose gesichert ist (396). Andere behandeln von Geburt an bis zur festen Diagnose mit der Standardtherapie oder mit Spiramycin (60, 305).

Kinder mit nachgewiesener Infektion, aber ohne Symptome, erhalten mindestens 1 Jahr lang therapeutische Behandlung. *Aspöck* und Mitarbeiter empfehlen 6 Wochen Standardtherapie, 6 Wochen Spiramycin (100 mg/kg/d oral in 2 Dosen) und danach abwechselnd 4 Wochen Standard und 6 Wochen Spiramycin (17). Von einer Schweizer Forschungsgruppe werden diese Kinder in den ersten beiden Lebenswochen mit Spiramycin und anschließend mindestens 1 Jahr lang mit Sulfadiazin und Pyrimethamin therapiert (396). *Ruf* behandelt kongenital infizierte Neugeborene im ersten halben Jahr mit der Standardtherapie und in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres mit Pyrimethamin und Sulfadiazin jeweils im vierwöchigen Wechsel mit Spiramycin (325). Weitere Therapie-Schemata sind in den Tabellen 34a, b und c enthalten.

<i>Therapie bei infizierten Kindern mit Symptomen</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Spiramycin (100 mg/kg/d) in den ersten beiden Lebenswochen ab der dritten Woche Sulfadiazin (80-100 mg/kg/d) + Pyrimethamin (1 mg/kg/d) + Folinsäure (15 mg/Wo.) im monatlichen Wechsel mit Spiramycin (100 mg/kg/d)	2 Wochen mindestens bis zum 12. Lebensmonat	396
Sulfadiazin + Pyrimethamin in den ersten 6 Monaten, danach im vierwöchigen Wechsel mit Spiramycin; bei Entzündungszeichen zusätzliche Steroidgabe (initial 1-2 mg/kg/d)	1 Jahr	60, 305
Sulfadiazin (85 mg/kg/d in 4 Dosen) + Pyrimethamin (1 mg/kg/d) + Folinsäure (2x wöchtl. 5 mg) für 6 Monate, danach im vierwöchigen Wechsel mit Spiramycin (100 mg/kg/d in 2 Dosen) für weitere 6 Monate; bei Entzündungszeichen zusätzliche Steroidgabe (Prednisolon® initial 1-2 mg/kg/d in 2 Dosen)	1 Jahr	17
Sulfadiazin (50-100mg/kg/d) + Pyrimethamin (0,5-1 mg/kg/d) + Folinsäure (2x wöchtl. 3-5 mg) für 6 Monate, danach im vierwöchigen Wechsel mit Spiramycin (50-100 mg/kg/d) für weitere 6 bis 12 Monate bei Augen- oder ZNS-Beteiligung zusätzliche Steroidgabe (initial 1-2 mg/kg/d)	1 bis 1,5 Jahre	369

Tabelle 34a: Therapie-Schemata bei kongenital infizierten symptomatischen Neugeborenen und Kindern

<i>Therapie bei infizierten Kindern ohne Symptome</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Spiramycin (100 mg/kg/d) in den ersten beiden Lebenswochen ab der dritten Woche Sulfadiazin kombiniert mit Pyrimethamin (20 + 1 mg/kg/Wo.), Folinsäure nicht unbedingt erforderlich	2 Wochen mindestens 12 Monate lang	396
Sulfadiazin + Pyrimethamin im sechswöchigen Wechsel mit Spiramycin	1 Jahr	60, 305
4 Wochen Sulfadiazin (50-100mg/kg/d) + Pyrimethamin (0,5-1 mg/kg/d) + Folinsäure (2x wöchtl. 3-5 mg) im Wechsel mit 6 Wochen Spiramycin (50-100 mg/kg/d) während des 1. Lebensjahres	1 Jahr	369

Tabelle 34b: Therapie-Schemata bei symptomfreien Kindern mit erwiesener kongenitaler Infektion

<i>Therapie bei asymptomatischen Kindern mit Infektionsverdacht</i>	<i>Behandlungsdauer</i>	<i>Quelle</i>
Spiramycin (100 mg/kg/d) in den ersten beiden Lebenswochen ab der dritten Woche Sulfadiazin kombiniert mit Pyrimethamin (20 + 1 mg/kg/Wo.), Folinsäure nicht unbedingt erforderlich	bis zur Klärung der Diagnose	396
Pyrimethamin + Sulfadiazin	mindestens 4 Wochen lang	60, 305
Spiramycin (50-100 mg/kg/d) bis zur Diagnosestellung oder Sulfadiazin (50-100mg/kg/d) + Pyrimethamin (0,5-1 mg/kg/d) + Folinsäure (2x wöchtl. 3-5 mg) für 1 Monat		369

Tabelle 34c: Therapie-Schemata bei asymptomatischen Kindern mit Infektionsverdacht

3.10. Prophylaxe der Toxoplasmose

3.10.1. Primärprävention der kongenitalen Toxoplasmose

Da die Toxoplasmose-Primärinfektion einer schwangeren Frau ein hohes Infektionsrisiko für den Feten mit sich bringt, kommt den Präventionsmaßnahmen während der Schwangerschaft große Bedeutung zu. Frauen im gebärfähigen Alter sollten im Rahmen der Primärprävention von ihrem Gynäkologen eingehend über die Risiken einer Toxoplasmeninfektion informiert werden.

Seronegative Schwangere können sich vor allem beim Umgang mit rohem Fleisch sowie bei dessen Genuss mit Toxoplasmen infizieren und diese auf den Feten übertragen. Frauen sollten deshalb während der Schwangerschaft nur gut durchgegartes Fleisch zu sich nehmen. Der Genuss von Geflügel anstelle von Schweine- oder Schaffleisch kann das Risiko einer Infektion senken (374). Während der Arbeit auf dem Feld oder im Garten sollten Handschuhe getragen werden, um nicht mit eventuell infizierter Erde in Berührung zu kommen. Obst und Gemüse müssen vor dem Genuss gründlich gewaschen werden. Ebenso erfordert jeder Umgang mit möglicherweise infizierten Nahrungsmitteln und Arbeitsutensilien eine sorgfältige Händereinigung. Auch der Kontakt zu Katzen birgt ein Infektionsrisiko. Die Gefahr einer Infektion kann durch die in Tabelle 35 aufgelisteten Vorsichtsmaßnahmen deutlich reduziert werden.

Fleischverarbeitung und -genuss:

- kein rohes oder halbbraves Fleisch (z. B. Steak tartare, Carpaccio u. ä.) essen
- Fleisch gut durchbraten (mindestens 70°C Kerntemperatur)
- möglichst tiefgekühltes Fleisch verwenden
- Vermeiden von Finger-Mund-Augen-Kontakt bei der Verarbeitung von rohem Fleisch (z. B. keine Zigaretten rauchen)
- gründliche Händereinigung mit Seife und Bürste nach Kontakt mit rohem Fleisch
- Vermeiden von Schmierinfektionen über kontaminierte Küchenutensilien und Arbeitsflächen

Gartenarbeit und Umgang mit pflanzlichen Lebensmitteln:

- bei Gartenarbeit Handschuhe tragen
- Gemüse und Obst vor dem Verzehr gründlich waschen
- sorgfältige Händereinigung nach Kontakt mit Erde und Gartengemüse

Katzenkontakt:

- Umgang mit jungen und freilaufenden Katzen möglichst vermeiden
- gründliche Händereinigung nach Berührung von Katzen
- Kontakt zu gebrauchter Katzenstreu vermeiden
- Katzentoilette täglich mit kochendem Wasser reinigen lassen (Handschuhe!)
- Katzen nur mit gekochtem oder tiefgefrorenem Fleisch bzw. Dosen- und Trockenfutter füttern

Tabelle 35: Maßnahmen zur Prävention einer Toxoplasmose-Erstinfection in der Schwangerschaft (58, 112, 120, 168, 183, 325, 369, 390a)

Die Wirkung der Primärprävention lässt sich quantitativ schwer erfassen. Durch eine umfassende Aufklärung von ärztlicher Seite sowie die Herausgabe geeigneter Broschüren könnte der Bevölkerung die Dringlichkeit einer bewussten Toxoplasmoseprävention stärker verdeutlicht werden.

Versuche zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen die menschliche Toxoplasmose haben bisher nicht zum erwünschten Erfolg geführt. Ziel einer solchen Vakzine wäre einerseits die Verhinderung der endogenen Toxoplasmenvermehrung, andererseits sollte sie die Zystenbildung unterbinden. Während Schafe in einigen Ländern bereits mit einer lebend-

attenuierten Toxoplasma-Vakzine geimpft werden können, ist ein praxisreifer Impfstoff für den Menschen in nächster Zeit wohl nicht zu erwarten (142).

3.10.2. Sekundärprävention der kongenitalen Toxoplasmose

Ziel der Sekundärprävention ist die Verhinderung der Parasitenübertragung auf den Feten durch eine antiparasitäre Therapie bei einer Erstinfektion der Mutter (302). Mit Hilfe von Screening-Untersuchungen während der Schwangerschaft kann die Indikation zu einer medikamentösen Therapie gestellt werden.

In Europa führen nur 7 Länder ein kontrolliertes Schwangeren-Screening durch. Dazu gehören die ehemalige Republik Jugoslawien, Andorra, Frankreich, die ehemalige UdSSR, Österreich, Portugal und Albanien (303). Die drei letztgenannten Länder empfehlen bei Seronegativität in der Schwangerschaft eine Kontrolle pro Trimenon, während in Frankreich und der ehemaligen UdSSR sogar monatliche Kontrollen vorgeschrieben sind (303).

Die ehemalige DDR führte 1975 als erstes Land ein Programm zur serologischen Toxoplasmose-Untersuchung in der Schwangerschaft ein (161, 303). Unter Verwendung des Sabin-Feldman-Tests wurden schwangere Frauen im ersten Trimenon serologisch untersucht, worauf bei Seronegativität zwei weitere Untersuchungen - in der 32. Schwangerschaftswoche und zum Zeitpunkt der Geburt - folgten (161). Bei Serokonversion erhielten die Patientinnen therapeutische Behandlung. 1986 erweiterte man das Screening-Programm durch eine zusätzliche serologische Untersuchung in der 26. Schwangerschaftswoche, um das Intervall zwischen der ersten und zweiten Untersuchung zu verringern. Obwohl die Inzidenz der Toxoplasmose-Primärinfektion bei Schwangeren signifikant gesenkt werden konnte, wurde dieses Screening-Programm nach der Wiedervereinigung gestoppt. Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland erlauben eine serologische Untersuchung nur dann, wenn ein begründeter Verdacht auf eine akute Infektion der Schwangeren besteht (161, 390a). Im Oktober 1991 präsentierte die Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ des Bundesgesundheitsamtes eine Vorlage zur Diagnostik der Toxoplasmeninfektion bei Schwangeren und Kindern. Sie empfiehlt zu Beginn der Schwangerschaft eine Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper mit Hilfe von DA, SFT oder IFT als Antikörper-Suchtest. Bei positivem Ergebnis sollte unter Verwendung von ISAGA oder IgM-ELISA eine IgM-Antikörper-Bestimmung durchgeführt werden. Sind spezifische IgM-Antikörper im Serum vorhanden, schließen sich weitere Tests an, und bei entsprechenden Ergebnissen wird die

Therapie eingeleitet (siehe Abbildung 31a). Fällt der Suchtest bei der Erstuntersuchung jedoch negativ aus, wird er jeweils nach 8 bis 12 Wochen wiederholt, und die Patientin erhält bei Serokonversion sofort therapeutische Behandlung (siehe Abbildung 31b) (188, 391).

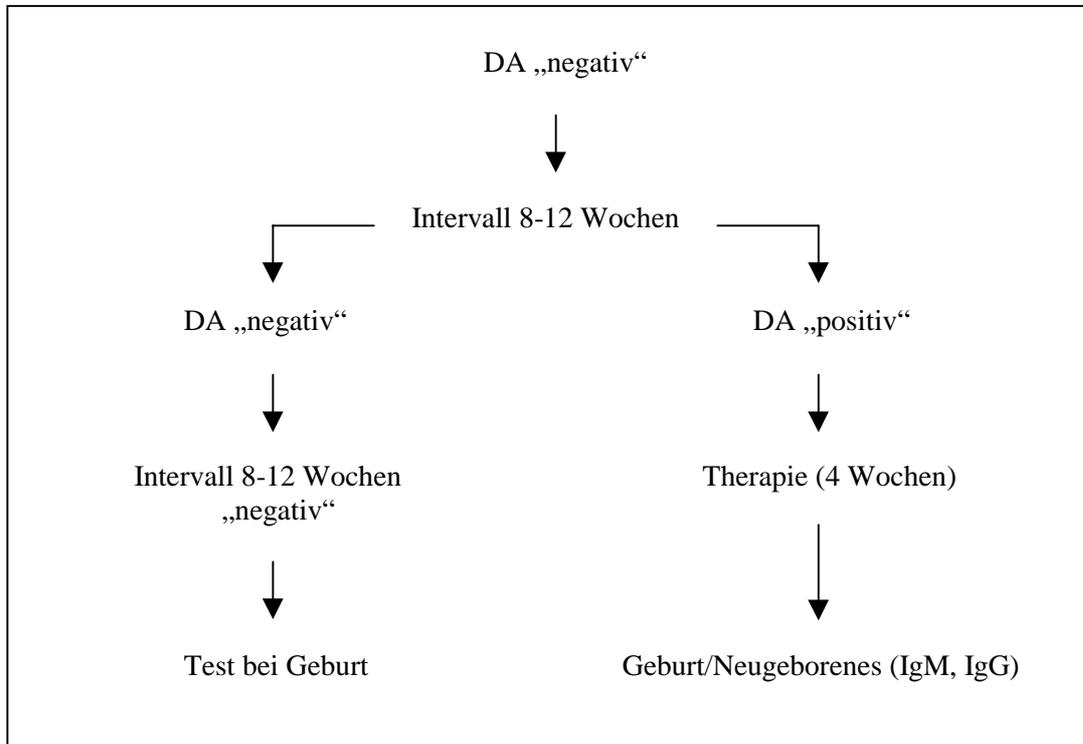


Abbildung 31a: Empfohlene Richtlinien zum Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren (nach 161): Negative Erstuntersuchung

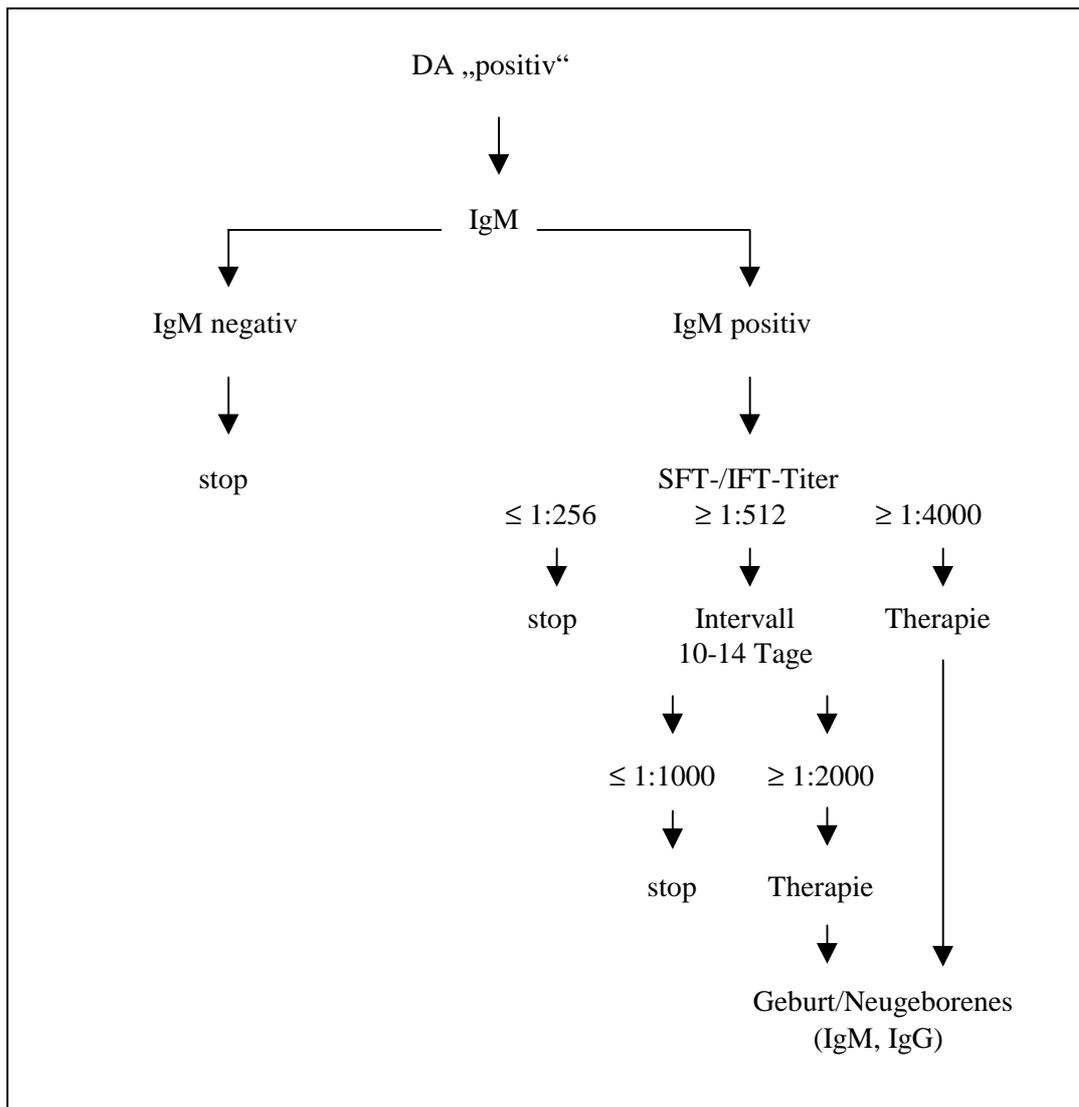


Abbildung 31b: Empfohlene Richtlinien zum Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren (nach 161): Positive Erstuntersuchung

Das obligate Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren wird in Österreich seit 1975 durchgeführt (303, 345). Damit erreichte man den Literaturangaben zufolge eine Reduzierung der fetalen Infektionsrate von 5 bis 7 pro 1000 auf weniger als 0,1 pro 1000 Neugeborene (18). Die Screeningkosten tragen die österreichischen Versicherungen (303). Ob diese signifikante Abnahme der fetalen Infektionen tatsächlich auf das systematische Screening zurückzuführen ist, wird zur Zeit in der Literatur sehr heftig diskutiert (303, 345).

Auch in Frankreich gibt es seit Ende der 70er Jahre ein organisiertes Screening-Programm während der Schwangerschaft. Die Bedingungen, unter denen die Tests durchgeführt werden müssen, sind gesetzlich festgelegt. Der Arzt kann bei positivem Suchtest selbst über das therapeutische Vorgehen entscheiden. Durch den konsequenten Einsatz des Screening-

Programms konnten in Frankreich sowohl die Inzidenz als auch die Schwere der kongenitalen Toxoplasmose signifikant reduziert werden (385).

In der Schweiz zählt das prä- und perinatale Screening auf Toxoplasmose nicht zu den Regelleistungen der Mutterschaftsvorsorge. Eine umfangreiche Kosten-Nutzen-Analyse ergab ein ungünstiges Verhältnis zwischen finanziellem Aufwand und klinischem Nutzen eines Screening-Programms (336).

Die Frage „to screen or not to screen“ wird hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Effizienz auch in Zukunft Gegenstand der Diskussion bleiben, da sowohl die diagnostischen Nachweisverfahren als auch die Therapiemöglichkeiten nach wie vor Gegenstand der Forschung sind.

3.10.3. Tertiärprävention der kongenitalen Toxoplasmose

Im Rahmen der pränatalen Diagnostik kann eine fetale Infektion durch die serologische Untersuchung des Nabelschnurblutes oder durch den Nachweis der Parasiten-DNA mittels PCR aus dem Fruchtwasser diagnostiziert werden. Ergibt sich ein Anhaltspunkt für eine Infektion des Feten, so tritt die Tertiärprävention in Kraft, die durch adäquate klinische und therapeutische Überwachung mit Beginn während der Schwangerschaft eine Schadensbegrenzung für das Neugeborene bewirken soll. *Vaudaux* et al. unterscheiden nach dem klinischen Bild zum Zeitpunkt der Geburt fünf diagnostische Kategorien, für die sich je nach dem Resultat zusätzlicher Untersuchungen ein differenziertes therapeutisches Vorgehen ergibt (396). In Abbildung 32 ist ein Schema zur Einteilung potentiell infizierter Neugeborener in diese Kategorien dargestellt.

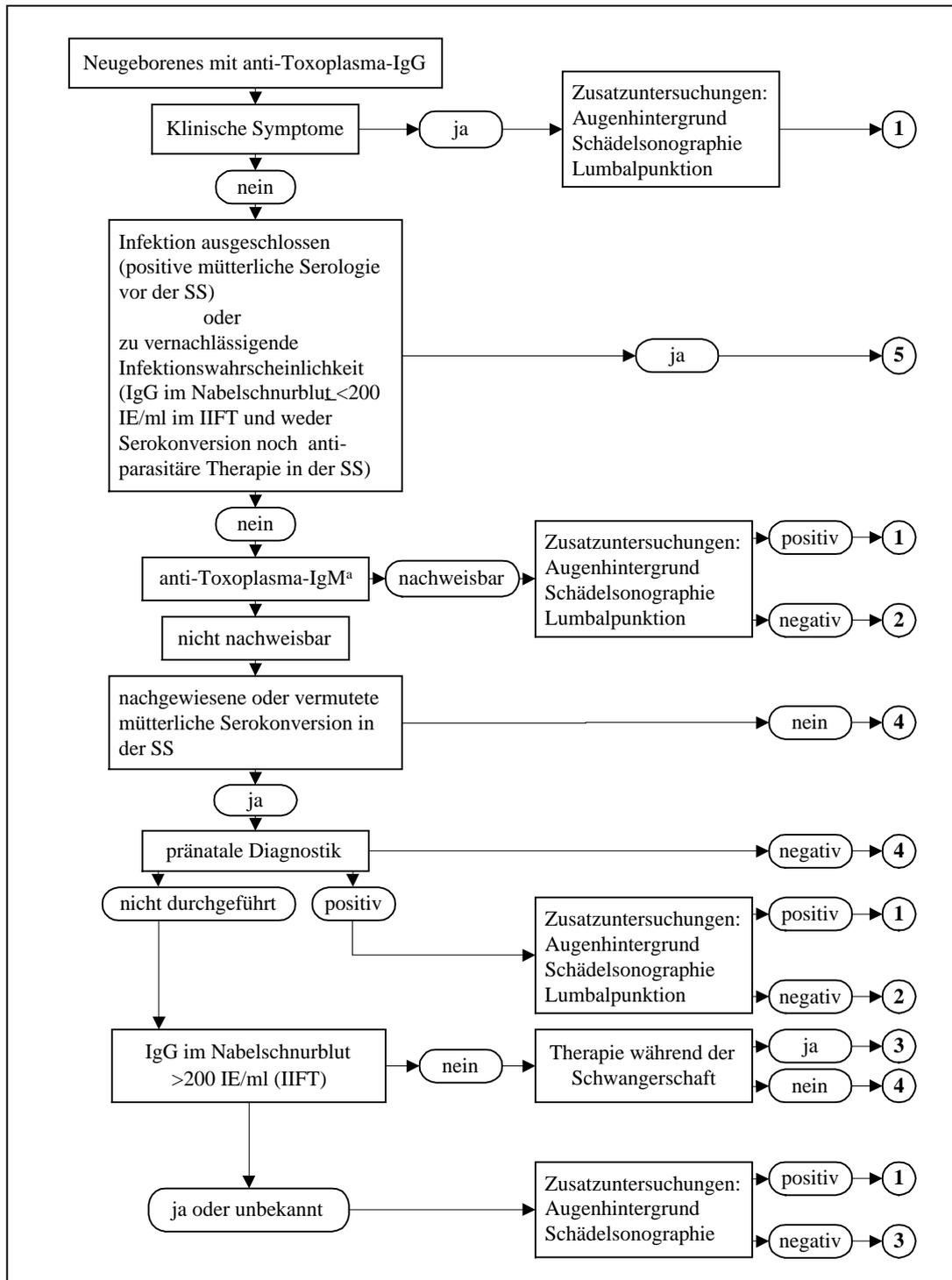


Abbildung 32: Diagnostische und therapeutische Betreuung potentiell infizierter Neugeborener (nach 396)

- 1 symptomatisches Kind → hochdosierte Behandlung für mindestens ein Jahr
- 2 symptomloses Kind mit gesicherter Infektion → niedrigdosierte Behandlung für mindestens ein Jahr
- 3 symptomloses Kind mit Infektionsverdacht → niedrigdosierte Behandlung bis zur Klärung
der Diagnose, bei Ausschluss einer Infektion Abbruch der Therapie
- 4 geringe Infektionswahrscheinlichkeit → Überwachung, Therapie je nach Verlauf
- 5 Infektionswahrscheinlichkeit zu vernachlässigen oder sicher auszuschließen → keine Überwachung und Therapie

^a IgA-Nachweis oder positiver ELIFA-Test haben den gleichen Stellenwert

4. Diskussion der Ergebnisse

Toxoplasma gondii ist ein einzelliger, obligat intrazellulärer Parasit aus dem Unterreich der Protozoen, der sich in Warmblüterzellen (Zellen von Vögeln und Säugetieren) vermehren und diese schädigen kann. Der Mensch infiziert sich vor allem durch den Genuss rohen oder halb-rohen Fleisches, das Toxoplasmenzysten enthält. Durch die inzwischen modernisierte Schweinehaltung konnte die Toxoplasmose-Prävalenz bei Schweinen erheblich gesenkt werden (122, 340). Dem Genuss von unzureichend gebratenem Schaf- und Ziegenfleisch kommt dagegen als Infektionsquelle wachsende Bedeutung zu. Bei nahezu 90% dieser Tiere wurden die Erreger serologisch nachgewiesen (30, 122).

Auch Vegetarier sind vor einer Toxoplasmeninfektion nicht geschützt, da ungewaschenes Obst oder Gemüse mit Oozysten kontaminiert sein kann (124, 183, 266). Eine weitere Infektionsquelle stellen Katzen und andere Feliden dar, denen als Endwirten eine entscheidende Bedeutung im Entwicklungszyklus des Parasiten zukommt (190, 205). Ihre Rolle bei der Übertragung der Toxoplasmen wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Einige Autoren vertreten nach wie vor die Ansicht, dass der Kontakt zu Katzen eine der Hauptursachen für die Infektion mit *Toxoplasma gondii* darstellt (122, 340, 374). Die Mehrzahl geht jedoch von einer geringeren Bedeutung der Katze als Infektionsquelle aus, da sich zwischen Gebieten mit hohem und niedrigem Katzenanteil keine wesentlichen Unterschiede in der Toxoplasmose-Inzidenz feststellen ließen (39, 183, 344, 390a).

Akut infizierte Katzen können zwei bis drei Wochen lang täglich bis zu 2 Millionen Oozysten ausscheiden (265, 344). Eine Infektion durch den Kontakt zu kontaminierter Gartenerde ist daher ebenfalls möglich (124, 190).

Nachdem die Parasiten in den Wirtsorganismus gelangt sind, bilden sie sogenannte parasitophore Vakuolen, in denen sie sich schnell vermehren (407). In der Regel wird diese Vermehrung durch das intakte Immunsystem des Wirtes eingeschränkt, und die Erreger kapseln sich in Gewebszysten ab, wo sie meist lebenslang persistieren (205).

Kommt es während der Schwangerschaft erstmals zu einer Infektion, so können die Toxoplasmen diaplazentar auf den Feten übertragen werden. Das Übertragungsrisiko steigt dabei von etwa 15% im ersten auf 60 bis 70% im letzten Trimenon (77, 78, 208a, 306, 369, 383). Kinder mit einer Infektion im ersten Drittel der Schwangerschaft kommen häufig mit schwersten Schädigungen zur Welt, während eine spätere fetale Infektion durch fehlende Symptomatik zum Geburtszeitpunkt gekennzeichnet ist (85, 305). Diese Kinder entwickeln im Laufe ihres Lebens zu 65 bis 95% die typischen Symptome einer Retinochorioiditis (256).

In Mitteleuropa und den Vereinigten Staaten lassen sich etwa 16 bis 35 Prozent aller Retinochorioiditiden auf Toxoplasmen zurückführen (53, 306). Eine akute Retinochorioiditis ist eine fokal nekrotisierende Entzündung von Netz- und Aderhaut, die sich durch Visusminderung, Schmerzen und erhöhte Lichtempfindlichkeit bemerkbar macht (255). Fast immer tritt sie als Manifestation einer intrauterinen Infektion in Erscheinung (33, 50, 255). Die Patienten klagen abhängig von der Lokalisation der Entzündungsherde über eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung des Sehvermögens (27, 100, 254, 306, 361). Je nach Ausprägung der begleitenden Entzündungsreaktion kommt es zu Hornhautpräzipitaten und Glaskörpertrübungen (33, 100, 225). Am Augenhintergrund finden sich fokale gelbliche bis grauweiße, leicht erhabene, flauschige Entzündungsherde. Die rezidivierenden Herde liegen meist direkt neben einer alten chorioretinalen Narbe und greifen oft auf die Makula über, was zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Visusminderung führt (33, 100, 253, 254, 255). Obwohl die Organismen vermutlich über den Sehnerven oder die hinteren Ziliararterien ins Auge gelangen, ist eine direkte Entzündung des Nervus opticus eher selten (24, 100, 108, 159, 409). Die Entzündungsherde heilen im allgemeinen innerhalb von zwei bis vier Monaten ab und hinterlassen charakteristische dunkel pigmentierte Narben (254). Retinale Gefäßverschlüsse und subretinale Neovaskularisationen können den Verlauf komplizieren (129, 131, 132, 357, 409). In seltenen Fällen kommt es als Folge der bindegewebigen Organisation von Glaskörperblutungen zu einer traktiven Netzhautablösung (332, 341). Die Toxoplasmose-Retinochorioiditis ist durch einen rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet. Meist treten die Rezidive zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr auf. Vermutlich werden sie durch Stressfaktoren ausgelöst (254, 255).

Bei Manifestationen im späteren Kindes- und Jugendalter ist meist nur ein Auge betroffen. Neugeborene mit florider Retinochorioiditis weisen dagegen häufig beidseitige Entzündungsherde auf (115, 306, 311). Auch die Makula kann bei diesen Kindern bereits narbig verändert sein (340). Durch therapeutische Behandlung im ersten Lebensjahr lässt sich trotz großer Makulanarben teilweise ein überraschend gutes Sehvermögen erreichen. Vermutlich können nicht-befallene Teile der Makula das Sehen zum großen Teil übernehmen (248).

Die Augentoxoplasmose wird hauptsächlich durch den ophthalmologischen Befund diagnostiziert. Neben der Funduskopie und der Gesichtsfelduntersuchung kommen Fluoreszenz- und Indocyaningrün-Angiographie zum Einsatz, um eine Beurteilung der Gefäße zu ermöglichen (19, 163, 334, 342). Die Labordiagnostik nimmt einen geringeren Stellenwert ein. Da das Immunsystem durch einen alleinigen okulären Entzündungsherd vermutlich nicht

ausreichend stimuliert wird, lassen sich spezifische IgM-Antikörper nur selten nachweisen (100, 144, 359). Auch bei akuter Exacerbation einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis können die IgM-Titer sehr niedrig sein (135, 172). Ein positiver IgG-Nachweis im SFT sagt in der Regel mehr über das Infektionsstadium aus (50). Ein Zusammenhang zwischen der Titerhöhe und der Aktivität der Entzündung ließ sich nicht feststellen (322). Besonders bei der Verwendung von unverdünntem Patientenserum schließt ein negativer SFT eine okuläre Toxoplasmose praktisch aus (256).

Eine weitere sinnvolle Methode zur Diagnose einer intraokularen Toxoplasmoseinfektion stellt die Antikörper-Bestimmung im Kammerwasser dar (100, 256, 301). Mit Hilfe serologischer Tests lassen sich spezifische Antikörper-Titer ermitteln, die direkt im vorderen Uveabereich gebildet werden und deshalb unter Umständen höhere Werte als im Serum erreichen (359). Auch die Kammerwasser-PCR wird in einigen Labors angewendet, da sie eine hohe Spezifität aufweist. Sie ist allerdings mit einer sehr geringen Sensitivität behaftet und führt in etwa 70% zu falsch negativen Ergebnissen (127). Um im akuten Entzündungsstadium die intraokuläre Antikörpersynthese nachzuweisen, kann der Goldmann-Witmer-Koeffizient bestimmt werden, der das Verhältnis zwischen okulären und Serum-Antikörpern zum Ausdruck bringt (100, 141, 301). Die Kammerwasser-Untersuchung zählt jedoch nicht zu den routinediagnostischen Maßnahmen, da es durch die Entnahme zu entzündlichen Komplikationen kommen kann (256). Die Toxoplasmose-Retinochorioiditis heilt in vielen Fällen spontan aus. Eine medikamentöse Behandlung immunkompetenter Patienten ist lediglich bei einer akuten Gefährdung des Sehvermögens indiziert (98, 251, 254). Auch multifokale Herde und länger als einen Monat bestehende Läsionen sollten therapiert werden (98). Die Kombination von Sulfadiazin und Pyrimethamin gilt trotz ihrer hohen Nebenwirkungsrate nach wie vor als Therapie der Wahl (100, 219, 251, 369, 379). In letzter Zeit wurden gute Erfolge mit Atovaquon erzielt. Dieses Medikament verursacht kaum Nebenwirkungen und führt zu auffallend gering pigmentierten Narben am Augenhintergrund (176, 215, 228, 325, 339). Seine Wirksamkeit konnte im Tiermodell durch die Kombination mit Pyrimethamin, Sulfadiazin oder Clindamycin erhöht werden (10, 85a, 312a). Weitere Studien sind dringend notwendig. Auch Clindamycin, das eine geringere Knochenmarkstoxizität als Pyrimethamin aufweist und - im Gegensatz zur Standardtherapie - ebenso wie Atovaquon im Tierversuch signifikant die Zahl der Gewebszysten in der Netzhaut reduziert, kommt zum Einsatz (174, 252, 325). Kortikosteroide sollten grundsätzlich nur bei starken Entzündungsreaktionen verabreicht werden (251, 252). In einigen Kliniken werden Laser- und Kryokoagulationsverfahren eingesetzt (70, 86, 98, 100, 135). Über die Erfolgsrate fehlen allerdings genaue Daten.

Eine akut erworbene Toxoplasmose wird vom immunkompetenten Patienten oft nicht als solche erkannt, da sie entweder symptomlos verläuft oder mit grippeähnlichen Symptomen einhergeht. Häufig kommt es zu unspezifischen Lymphknotenschwellungen (167, 293). Augenbeteiligungen in Form einer Retinochorioiditis sind lediglich bei etwa 1 bis 3% der Patienten mit postnatal erworbener Toxoplasmose zu finden (53, 283, 305, 306).

Bei einer Störung des Immunsystems können die ruhenden Toxoplasmen ihre rasche Vermehrung wieder aufnehmen, und die Erkrankung wird reaktiviert. Dabei entwickelt sich meist ein schweres Krankheitsbild mit ZNS-Beteiligung (293). In Deutschland liegt die Inzidenz der Toxoplasmose-Enzephalitis bei immundefizienten Patienten zwischen 30 und 40% (40, 292, 293).

Bei HIV-Patienten lassen sich über 95% aller Toxoplasmose-Enzephalitiden auf die Reaktivierung einer chronischen Infektion zurückführen (143, 182, 309). Die Erreger können über den Blutkreislauf in verschiedene Organe gelangen und dort Entzündungen und Nekrosen verursachen (293). Durch den Befall des ZNS treten die verschiedensten neurologischen Symptome auf. Oft kommt es erst bei T₄-Lymphozyten-Werten von <100/μl zu einer reaktivierten Toxoplasmose (5, 40, 160a, 293). Aufgrund der Erfolge der antiretroviralen AIDS-Therapie wird die HIV-assoziierte Toxoplasmose allerdings in letzter Zeit seltener beobachtet (345a).

Eine pränatal erworbene Toxoplasmose, die sich im Kindes- und Jugendalter meist in Form von rezidivierenden Retinochorioiditiden äußert, kann bei HIV-Patienten zu schwerwiegenden Entzündungsschüben und ausgedehnten retinalen Nekrosen führen (259, 293). Nach der Zytomegalie gilt die Toxoplasmose bei AIDS-Patienten als zweithäufigste Ursache einer nekrotisierenden Retinitis (56). Die retinochorioidalen Narben sind bei diesen Patienten durch einen auffallend niedrigen Pigmentgehalt gekennzeichnet, was sich wahrscheinlich ebenso wie die geringere Entzündungsreaktion auf die reduzierte Immunantwort zurückführen lässt (13).

Auch eine Erstinfektion verläuft bei HIV-Patienten meist in Form eines schweren Krankheitsbildes, da sich das defekte Immunsystem mit dem Erreger nicht ausreichend auseinandersetzen kann. Meist kommt es zu einer akuten Meningoenzephalitis mit hohem Fieber. Mehrere Organsysteme können beteiligt sein. Die Letalität bei einer Primärinfektion ist hoch (293, 306).

Da bei AIDS-Patienten eine Störung der humoralen Antikörperbildung und der zellulären Immunität vorliegt, kommt der serologischen Diagnostik nur geringe Bedeutung zu (100, 101, 258). Die klinische Untersuchung mit Hilfe von CT und MRT liefert zuverlässigere Ergebnisse

(97a, 101). Auch der direkte Erregernachweis im Tierversuch eignet sich zur Diagnostik (100, 160). Die künftige Rolle der PCR ist noch nicht geklärt.

Die akute Toxoplasmose bei AIDS-Patienten bedarf einer raschen und konsequenten Behandlung. Nach der drei- bis sechswöchigen Standardtherapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folinsäure ist eine lebenslange Rezidivprophylaxe indiziert (40, 174, 212, 231, 243, 290). Bei Therapieunverträglichkeit kommen vor allem Clindamycin und Spiramycin zum Einsatz (40, 100). Auch Atovaquon eignet sich als Akuttherapie (339, 390). Die Primärprophylaxe besteht hauptsächlich in der Gabe von Cotrimoxazol (40, 291).

Toxoplasmen sind weltweit verbreitet. Die regional unterschiedliche Durchseuchung der Bevölkerung lässt sich im wesentlichen auf die verschiedenen klimatischen Gegebenheiten, aber auch auf den Hygienestandard und typische kulinarische Gewohnheiten zurückführen. In Frankreich liegt die Seroprävalenz der Toxoplasmose bei Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 60 und 96%, was vermutlich auf den vermehrten Genuss von rohem und halbrohem Fleisch zurückzuführen ist (53, 74). Streunende Katzen haben vor allem in den Ländern der Dritten Welt ebenfalls einen Einfluss auf die Infektionshäufigkeit (84a). In tropischen Klimazonen findet sich eine höhere Prävalenz als in kalten und trockenen Gebieten, da die Oozysten im feucht-warmen Milieu früher sporulieren und infektiös werden (203, 265). Die relativ niedrigen Durchseuchungsraten in Norwegen und Niger unterstreichen diese Aussage (203, 370).

Im allgemeinen steigt die Seroprävalenz der Toxoplasmose beim Menschen mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10%. Im Alter von 65 Jahren sind in Deutschland ungefähr 70 bis 80% der Bevölkerung mit Toxoplasmen infiziert (185, 190).

Die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose liegt in Deutschland zwischen 0,1 und 0,2 Prozent (121, 207, 265, 366, 367, 374, 405). Durch den Einsatz obligatorischer Screening-Programme und frühzeitiger therapeutischer Maßnahmen konnte die Infektionshäufigkeit bei Neugeborenen in Frankreich und Österreich auf 0,01 Prozent gesenkt werden (17, 340).

Die Frage nach dem Nutzen eines generellen Schwangeren-Screenings auf Toxoplasmose steht immer wieder im Mittelpunkt der Diskussion. Seit Ende der 70er Jahre werden in Österreich und Frankreich organisierte Screening-Programme durchgeführt (303, 345, 385). Der Erfolg ist nicht von der Hand zu weisen (18, 385). Auch in der ehemaligen DDR ließ sich nach der Einführung obligater Screening-Maßnahmen eine geringere Toxoplasmose-Inzidenz nachweisen (161, 303). Im Zuge der Wiedervereinigung wurde das systematische Toxoplasmose-Screening jedoch abgeschafft. Zur Zeit existieren in Deutschland lediglich Empfehlungen vom deutschen Bundesgesundheitsamt zum Vorgehen bei Verdacht auf eine

akute Infektion der Schwangeren (390a). Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien erlauben serologische Untersuchungen nur bei begründetem Toxoplasmoseverdacht (161, 390a).

Für die Schweiz wurde 1995 eine Kosten-Nutzen-Analyse erstellt. Dabei kam man je nach Screeningstrategie auf Kosten in Höhe von 7 bis 18 Millionen Schweizer Franken. Die direkten Kosten der Erkrankung ließen sich dagegen nur um 4 bis 12 Mio. sFr reduzieren (336). Schon allein aus diesen finanziellen Erwägungen heraus lehnt die Schweiz ein obligatorisches Toxoplasmose-Screening ab.

Das Screening-Problem sollte jedoch nicht nur im Hinblick auf seine Kosten erörtert werden. Es gibt eine ganze Reihe von Faktoren, die hierbei Beachtung verdienen. Populationsspezifische Gegebenheiten, wie z. B. die Durchseuchung der Bevölkerung, sind an erster Stelle zu nennen. In Gegenden mit hoher Toxoplasmoseprävalenz wird generell von einer geringeren Infektionsgefahr für den Feten ausgegangen, da die Mehrzahl der Schwangeren zum Zeitpunkt der Konzeption bereits chronisch infiziert ist. Seronegative Schwangere sind in diesen Gebieten jedoch stärker infektionsgefährdet und würden von Screeningmaßnahmen profitieren. Andererseits kann in Ländern mit niedriger Durchseuchungsrate trotz eines hohen Anteils seronegativer Frauen im gebärfähigen Alter auf ein generelles Screeningprogramm verzichtet werden, da die Gefahr einer Exposition mit Toxoplasmen in allen Altersgruppen geringer ist.

Da eine Toxoplasma-Primärinfektion meist asymptomatisch oder unspezifisch verläuft, lässt sie sich auch bei einer Schwangeren nur schwer als solche erkennen. Mit Hilfe geeigneter Screeningmethoden könnte bei Serokonversion eine rasche Therapieeinleitung erfolgen.

An die diagnostischen Nachweisverfahren werden hohe Anforderungen gestellt, da eine Fehldiagnose schwerwiegende Folgen haben kann. Sie sollten vor allem eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, um die Schwangere nicht zu beunruhigen bzw. in falscher Sicherheit zu wiegen. Falsch positive Ergebnisse in der Erstuntersuchung, die z. B. durch die Anwesenheit von Rheumafaktoren und antinukleären Antikörpern entstehen können, verhindern unter Umständen die weitere regelmäßige serologische Untersuchung, da von einer bestehenden Seropositivität ausgegangen wird. Eventuelle klinische Zeichen einer Primärinfektion werden daraufhin von der Schwangeren sicher nicht mit der Möglichkeit einer Toxoplasmose in Zusammenhang gebracht. Eine durch fehlerhafte Tests bestätigte vermeintliche Serokonversion während der Schwangerschaft könnte andererseits zu unnötiger therapeutischer Behandlung mit all ihren Nebenwirkungen oder sogar zu vermeidbaren Aborten führen. Ein weiteres Problem der serologischen Diagnostik liegt in der verzögerten

Immunantwort auf eine akute Infektion. Durch den zunächst negativ ausfallenden Test wird die Infektion nicht rechtzeitig erkannt und kann nicht sofort behandelt werden.

Deshalb kommt der sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung der Schwangeren große Bedeutung zu. Jede Lymphknotenschwellung und jeder grippale Infekt sollten den Arzt an eine mögliche Toxoplasmen-Primärinfektion denken lassen. Durch aufklärende Gespräche über Infektionsquellen und prophylaktische Maßnahmen kann er einen wesentlichen Beitrag zur Infektionsvermeidung leisten.

Weitere Kriterien neben Sensitivität und Spezifität sind die Reproduzierbarkeit serologischer Tests sowie die Standardisierung der Testantigene (18, 302, 340). Die verschiedenen Nachweisverfahren können nur miteinander verglichen werden, wenn sie ausreichend standardisiert sind. Dies stellt allerdings in den verschiedenen Laboratorien ein großes Problem dar, da zum Teil sehr unterschiedliche Testantigene verwendet werden (340).

Um eine engmaschige Kontrolle des immunologischen Status zu gewährleisten, sollten Frauen im gebärfähigen Alter möglichst vor bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft serologisch untersucht werden (144, 161). Dazu dienen in der Regel zwei Screening-Basistests auf IgG-Antikörper, wie z. B. der Sabin-Feldman-Test (SFT) oder die Komplementbindungsreaktion (KBR) (18, 144, 161, 187). Auch der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) und der modifizierte direkte Agglutinationstest (DA) kommen zum Einsatz (18, 144, 161, 188, 340).

Bei Toxoplasma-IgG-Titern von $\leq 1:256$ im SFT/IIFT und $< 1:10$ in der KBR ist eine chronisch-latente Infektion anzunehmen, und weitere Untersuchungen sind in der Regel nicht notwendig (46, 120, 144, 157, 188, 300, 331). Zur Bestätigung kann gegebenenfalls unter Verwendung von ISAGA, ELISA oder Immunoblot eine zusätzliche IgM- und IgA-Bestimmung durchgeführt werden (144). Dabei schließen negative Toxoplasma-IgA- und -IgM-Titer eine akute Infektion und damit eine Gefahr für den Feten weitgehend aus. Der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper bei negativem IgA-Titer kann Ausdruck einer IgM-Persistenz bei chronischer Infektion sein, sollte jedoch im Hinblick auf eine mögliche Erstinfektion diagnostisch weiter abgeklärt werden. Dasselbe gilt für erhöhte spezifische IgA-Antikörper. In allen Fällen empfiehlt sich eine Serumkontrolle nach zwei bis drei Wochen. Bei fehlender Serokonversion in den Basistests sprechen negative IgM- und IgA-Titer gegen eine Akutinfektion, während erhöhte IgM-Werte bei negativem IgA eine IgM-Persistenz bei chronisch-latenter Infektion bestätigen (144).

Lassen sich in den Basistests keine spezifischen IgG-Antikörper nachweisen, so muss die Frau im Verlauf der Schwangerschaft nach Möglichkeit alle acht bis zwölf Wochen serologisch untersucht werden, um eine eventuelle mütterliche Serokonversion rechtzeitig zu erkennen und

damit das fetale Infektionsrisiko so gering wie möglich zu halten (120, 144, 161, 187, 188). Zur Verlaufsbeobachtung primär seronegativer Schwangerer wird in der Literatur neben den Basistests vor allem der ISAGA empfohlen (14, 330, 340). Spezifische IgM-Antikörper als Zeichen einer kürzlich erworbenen Toxoplasmeninfektion können mit diesem Test zuverlässig nachgewiesen werden (330, 331). Auch zum Nachweis von Toxoplasma-IgA-Antikörpern ist der ISAGA geeignet (14, 278, 330, 380). Aufgrund seiner hohen Sensitivität lässt sich jedoch nicht zwischen Akut- und Subakutstadium unterscheiden, weshalb auf den gleichzeitigen IgG-Nachweis nicht verzichtet werden kann (188, 340, 356). Ein weiterer zuverlässiger Test zum Nachweis von IgM-Antikörpern ist der ELISA (46, 187, 340). Ob dabei der indirekte oder der Capture-ELISA zu bevorzugen ist, wird in der Literatur nicht eindeutig geklärt (188). Der IgM-IIFT hat sich seiner mangelnden Spezifität und Sensitivität zufolge in der akuten Toxoplasmose-Diagnostik nicht durchsetzen können (340).

Ein signifikanter Titeranstieg in den Basistests während der Schwangerschaft spricht unabhängig vom IgM- und IgA-Titer für eine Akutinfektion und sollte sofort behandelt werden (144). Zur Diagnose einer fetalen Infektion kann Nabelschnurblut oder Fruchtwasser entnommen und mittels PCR auf Toxoplasmen-DNA untersucht werden (120, 208a). Die PCR zählt allerdings trotz ihrer hohen Sensitivität noch nicht zur Routinediagnostik (153, 187). Als Alternative gilt der kulturelle Erregernachweis, der in Kombination mit einer IgM-Bestimmung im fetalen Blut innerhalb weniger Tage eine Diagnose liefert (386).

Durch regelmäßige Ultraschallkontrollen kann eine symptomatische fetale Infektion frühzeitig erkannt werden (81, 386). Ein Hydrozephalus lässt sich oft bereits sonographisch diagnostizieren.

Bei einer gesicherten Primärinfektion der Schwangeren wird in der Literatur übereinstimmend eine medikamentöse Therapie empfohlen. Die meisten Autoren beginnen bereits bei Infektionsverdacht mit der Behandlung. Eine Infektion im ersten Trimenon sollte den Arzt an die Möglichkeit einer Schwangerschaftsunterbrechung denken lassen (122, 325).

Aufgrund der Teratogenität von Pyrimethamin wird bis zum letzten Tag der 15. Schwangerschaftswoche mit Spiramycin und anschließend mit der Kombination von Sulfadiazin und Pyrimethamin behandelt (17, 61, 122, 124, 325, 369, 390a). Die meisten Autoren geben ab der 16. Schwangerschaftswoche täglich 25 bis 50 mg Pyrimethamin, 3 bis 4 g Sulfadiazin und Folsäure in verschiedener Dosierung im drei- bis vierwöchigen Wechsel mit 3 g Spiramycin pro Tag (61, 122, 124, 325, 390a). Die Therapiedauer beträgt bei negativer pränataler Diagnostik in der Regel vier Wochen (17, 122, 124, 390a). Einige Autoren behandeln die Patientin dagegen bis zum Ende der Schwangerschaft (61, 325, 369). Bei

gesicherter konnataler Toxoplasmose ist die Therapie in jedem Fall bis zum Zeitpunkt der Geburt indiziert.

Spiramycin reichert sich zwar hochkonzentriert in der Plazenta an, kann die Plazentaschranke jedoch nur schwer überwinden (122, 126, 243, 369). Ob es die Infektionsübertragung auf den Feten verhindert, ist noch nicht eindeutig geklärt (304, 325). Bestehende fetale Infektionen können während der Schwangerschaft durch Spiramycin allein nicht geheilt werden (340, 369). Neugeborene erhalten bereits bei Infektionsverdacht therapeutische Behandlung. Meist werden sie zwei Wochen lang mit Spiramycin und anschließend bis zur Klärung der Diagnose mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure behandelt (396). Einige Autoren greifen auch direkt nach der Geburt zur Standardtherapie (17, 60, 305, 369).

Symptomfreie Kinder mit erwiesener Infektion erhalten ebenso wie symptomatische Kinder ein Jahr lang medikamentöse Behandlung. Dabei kommen ebenfalls Spiramycin und die Standardtherapie in verschiedener Kombination zur Anwendung (60, 305, 369, 396).

In den letzten Jahren wurden auf dem Gebiet der Toxoplasmose-Forschung gerade im Therapiebereich einige Fortschritte gemacht. Substanzen wie beispielsweise Azithromycin, Trimetrexat und 5-Fluoro-Uracil könnten in Zukunft neue therapeutische Ansätze ermöglichen. Auch die Optimierung der direkten und indirekten Nachweisverfahren sowie die Entwicklung einer effektiven Vakzine werden weiterhin zu den Forschungsschwerpunkten im Bereich der Toxoplasmose zählen.

5. Zusammenfassung

Gemäß Seuchenrechtsneuordnungsgesetz (SeuchRNeuG) vom 20. Juli 2000 zählt die konnatale Toxoplasmose zwar zu den meldepflichtigen Erkrankungen, doch fehlen in augenfälliger Weise groß angelegte Studien mit gesicherten Angaben über Inzidenz und Prävalenz der Toxoplasmose aus den letzten 20 Jahren. Bis Mitte der 70er Jahre basierte die Toxoplasmose-Serologie in Westdeutschland vorwiegend auf dem Sabin-Feldman-Test, der hauptsächlich von drei Instituten durchgeführt wurde (Robert-Koch-Institut Berlin, Institut für Medizinische Parasitologie der Universität Bonn und Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der TU München). Die gesammelten Untersuchungsdaten dieser Institute – jeweils bis über 10 000 jährlich - waren de facto zentralisiert, die Resultate jederzeit verfügbar und vergleichbar. Aufgrund industrieller Testkit-Verfahren hat sich die Lage jedoch grundsätzlich geändert. Bis heute existiert keine Standardisierung der ELISA-Kits. Zahllose Kleinlaboratorien beteiligen sich an der Toxoplasmose-Serologie. Auf diese Weise wurden vor allem die Epidemiologie und Diagnostik der Infektion immer unübersichtlicher. Auffallende Defizite herrschen besonders in Bezug auf die serologische Diagnose der Augentoxoplasmose. Die frühzeitige Diagnostik einer fetalen Infektion und die entsprechende Behandlung der Schwangeren stellen ebenfalls immer noch Probleme dar.

Aufgrund der Erfolge der retroviralen AIDS-Therapie wird die HIV-assoziierte Toxoplasmose in letzter Zeit seltener beobachtet. Auch neue „Mode“-Infektionen wie Lyme-Borreliose haben von der Toxoplasmose abgelenkt. Als Folge ist in vielen Bereichen eine verhängnisvolle Minderberücksichtigung und Unterbewertung entstanden. Die vorliegende Arbeit versucht den gegenwärtigen Kenntnisstand von Epidemiologie, Klinik, Diagnose und Therapie kritisch zu sichten und zu vergleichen. Dabei wurden die diagnostischen und therapeutischen Probleme besonders berücksichtigt.

Auch in Hinblick auf die Zukunft bietet die Toxoplasmose viele Forschungsschwerpunkte. Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang der intrazellulären Wirt-Parasiten-Interaktion. Neben der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und der Erforschung neuer Therapeutika steht in der molekularbiologischen Forschung besonders die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Toxoplasmose-Erreger im Vordergrund.

Trotz umfangreicher Informations- und Aufklärungsbemühungen im Internet von Seiten des Robert-Koch-Instituts, der WHO und anderer Institutionen gibt es auch unter Ärzten noch viele ungeklärte Fragen zum Thema Toxoplasmose. Selbst die einschlägige Fachliteratur ist sich keineswegs einig, vor allem im Hinblick auf diagnostische und therapeutische

Möglichkeiten. Die Resultate dieser Arbeit und deren kritische Wertung sollen dazu beitragen, einen klaren Überblick über die derzeitige Situation zu erhalten und vorhandene Lücken zu schließen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Acers, Th.
Toxoplasmic retinochoroiditis: a double blind therapeutic study.
Arch. Ophthalmol. 71 (1964) 58-62
- 2 Adán-Civera, A.; Mondelo-Mondelo, F. J.
Pathology of the retina in patients with AIDS. (Abstr.)
Rev. Neurol. 24 (1996) 1614-1618
- 3 Ades, A. E.
Methods for estimating the incidence of primary infection in pregnancy: a reappraisal of toxoplasmosis and cytomegalovirus data.
Epidemiol. Infect. 108 (1992) 367-375
- 4 Alexander, M.; Putzmann, L.
Untersuchungen über den Durchseuchungsgrad an Toxoplasmose bei der Bevölkerung von Berlin West.
Münch. Med. Wochenschr. 11 (1974) 1481-1484
- 5 Al-Kassab, A. K.; Habte-Gabr, E.; Mueller, W. F.; Azher, Q.
Fulminant disseminated toxoplasmosis in an HIV patient.
Scand. J. Infect. Dis. 27 (1995) 183-185
- 6 Alpert, G.; Plotkin, S. A.
A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant.
Pediatr. Clin. North. Am. 33 (1986) 365-379
- 7 Araujo, F. G.; Huskinson, J.; Remington, J. S.
Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 35 (1991) 293-299
- 8 Araujo, F. G.; Huskinson-Mark, J.; Gutteridge, W. E.; Remington, J. S.
In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against the cyst form of *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 36 (1992) 326-330
- 9 Araujo, F. G.; Lin, T.; Remington, J. S.
Synergistic combination of azithromycin and sulfadiazine for treatment of toxoplasmosis in mice.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11 (1992) 71

- 10 Araujo, F. G.; Lin, T.; Remington, J. S.
The activity of atovaquone (566C80) in murine toxoplasmosis is markedly augmented when used in combination with pyrimethamine or sulfadiazine.
J. Infect. Dis. 167 (1993) 494-497
- 11 Araujo, F. G.; Remington, J. S.
Effect of clindamycin on acute and chronic toxoplasmosis in mice.
Antimicrob. Agents Chemother. 5 (1974) 647-651
- 12 Araujo, F. G.; Remington, J. S.
Synergistic activity of azithromycin and gamma interferon in murine toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 35 (1991) 1672-1673
- 13 Arevalo, J. F.; Quiceno, J. I.; García, R. F.; McCutchan, J. A.; Munguia, D.; Nelson, J. A.; Freeman, W. R.
Retinal findings and characteristics in AIDS patients with systemic *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and toxoplasmic encephalitis.
Ophthalmic Surg. Lasers 28 (1997) 50-54
- 13a Armstrong, D.; Cohen, J. (eds.)
"Infectious Diseases"
Mosby, London, Philadelphia, St. Louis, 1999
- 14 Ashburn, D.; Joss, A. W. L.; Ho-Yen, D. O.; Pennington, T. H.
The value of toxoplasma specific IgA in diagnosis (letter).
J. Clin. Pathol. 48 (1995) 689
- 15 Ashburn, D.; Joss, A. W. L.; Pennington, T. H.; Ho-Yen, D. O.
Specificity and usefulness of an IgE immunosorbent agglutination assay for toxoplasmosis.
J. Clin. Pathol. 48 (1995) 64-69
- 15a Aspöck, H.
Abteilung für Medizinische Parasitologie des Hygiene-Instituts der Universität Wien
(persönliche Mitteilung)
- 16 Aspöck, H.
Toxoplasmose bei Tieren.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 24-29

- 17 Aspöck, H.; Husslein, P.; Janisch, H.; Möse, J. R.; Pollak, A.; Vander-Möse, A.; Winter, R.
Toxoplasmose. Empfehlungen zur Behandlung der Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft und der konnatalen Toxoplasmose.
Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch. 34 (1994) 50-51

- 18 Aspöck, H.; Pollak, A.
Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 32-38

- 19 Auer, C.; Bernasconi, O.; Herbort, C. P.
Toxoplasmic retinochoroiditis: new insights provided by indocyanine green angiography.
Am. J. Ophthalmol. 123 (1997) 131-133

- 20 Axenfeld, T. (Begr.); Pau, H. (Hrsg.)
"Lehrbuch der Augenheilkunde"
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1992, 13. Auflage

- 21 Balfour, A. H.; Fleck, D. G.; Hughes, H. P. A.; Sharp, D.
Comparative study of three tests (dye test, indirect haemagglutination test, latex agglutination test) for the detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* in human sera.
J. Clin. Pathol. 35 (1982) 228-232

- 22 Balsari, A.; Poli, G.; Molina, V.; DAVIS, M.; Petruzzelli, E.; Boniolo, A.; Rolleri, E.
ELISA for toxoplasma antibody detection: a comparison with other serodiagnostic tests.
J. Clin. Pathol. 33 (1988) 640-643

- 23 Benenson, M. W.; Takafuji, E. T.; Lemon, S. M.; Greenup, R. L.; Sulzer, A. J.
Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water.
N. Engl. J. Med. 307 (1982) 666-669

- 24 Berengo, A.; Frezzotti, R.
Active neuro-ophthalmic toxoplasmosis. A clinical study on 19 patients.
Bibl. Ophthalmol. 59 (1962) 265-343

- 25 Beringer, T.
Ist die Toxoplasmose-Diagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge sinnvoll?
Geburtsh. u. Frauenheilk. 52 (1992) 740-741

- 26 Beverly, J. K. A.
A rational approach to the treatment of toxoplasmic uveitis.
Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. 78 (1958) 109

- 27 Bialasiewicz, A. A.
"Infektionskrankheiten des Auges"
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1995
- 28 Blanc-Jouvan, M.; Boibieux, A.; Fleury, J.; Fourcade, N.; Gandilhon, F.;
Dupouy-Camet, J.; Peyron, F.; Ducerf, C.
Chorioretinitis following liver transplantation: detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous
humor.
Clin. Inf. Dis. 22 (1996) 184-185
- 29 Blumenkranz, M.; Clarkson, J.; Culbertson, W. W.; Flynn, H. W.; Lewis, M. L.;
Moo Young, G. A.
Vitrectomy for retinal detachment associated with acute retinal necrosis.
Am. J. Ophthalmol. 106 (1988) 426-429
- 30 Boch, J.
Die Toxoplasmose der Haustiere - Vorkommen, Diagnose und hygienische Bedeutung.
Münch. Tierärztl. Wochenschr. 93 (1980) 385-391
- 31 Bodanowitz, S.; Hesse, L.; Schroeder, B.
Netzhautriß bei Retinochoroiditis toxoplasmotica.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 208 (1996) 130-131
- 32 Böke, W.
Die akute endogene Uveitis.
In: "Bücherei des Augenarztes", Gloor, B.; Naumann, G. O. H.; Rochels, R. (Hrsg.)
Enke Verlag, Stuttgart, 1986, Bd. 109, 88-97
- 33 Böke, W.; Schenck, F.
Endogene Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.
In: "Bücherei des Augenarztes", Gloor, B.; Naumann, G. O. H.; Rochels, R. (Hrsg.)
Enke Verlag, Stuttgart, 1985, Bd. 106, 107-122
- 34 Bornand, J.-E.; de Gottrau, P.
Uveitis: Is ocular toxoplasmosis only a clinical diagnosis?
Ophthalmologica 211 (1997) 87-89
- 35 Bosch-Driessen, E. H.; Rothova, A.
Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular
toxoplasmosis (commentary).
Br. J. Ophthalmol. 82 (1998) 858-860
- 36 Boumpas, D. T.; Chrousos, G. P.; Wilder, R. L.; Cupps, T. R.; Balow, J. E.
Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates.
Ann. Intern. Med. 119 (1993) 1198-1208

- 37 Brade, V.; Engelhardt, A.; Harms, D.
Konnatale Toxoplasmose mit verzögerter Immunantwort des Kindes. Diagnostische Probleme.
Dtsch. Med. Wochenschr. 112 (1987) 837-841
- 38 Braunstein, R. A.; Gass, D. M.
Branch artery obstruction caused by toxoplasmosis.
Arch. Ophthalmol. 98 (1980) 512-513
- 39 Braveny, I.; Disko, R.; Janssen, H.
Untersuchungen zur Epidemiologie der Toxoplasmose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 (1973) 535-539
- 40 Brodt, H.-R.; Helm, E. B.; Kamps, B. S.
"AIDS 1997. Diagnostik und Therapie."
Steinhäuser Verlag, Köln, 1997, 7. Auflage
- 41 Brooks, R. G.; McCabe, R. E.; Remington, J. S.
Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy.
Rev. Inf. Dis. 9 (1987) 1055
- 42 Brooks, R. G.; Sharma, S. D.; Remington, J. S.
Detection of *Toxoplasma gondii* antigens by a dot-immunobinding technique
J. Clin. Microbiol. 21 (1985) 113-116
- 43 Bruckner, D. A.
Serologic and intradermal tests for parasitic infections.
Pediatr. Clin. North. Am. 32 (1985) 1063-1075
- 44 Bucchetti, P.; Engelbrecht, E.
The toxoplasmin-skin test in the mother and her new-born child.
In: "Toxoplasmosis", edited by Didier Hentsch,
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1971, 77-86
- 45 Burg, J. L.; Grover, C. M.; Pouletty, P.; Boothroyd, J. C.
Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction.
J. Clin. Microbiol. 27 (1989) 1787-1792
- 46 Burkhardt, F. (Hrsg.)
"Mikrobiologische Diagnostik"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1992

- 47 Canamucio, C. J.; Hallett, J. W.; Leopold, I. H.
Recurrence of treated toxoplasmic uveitis.
Am J. Ophthalmol. 55 (1963) 1035-1043
- 48 Cantin, L.; Chamberland, S.
In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 37 (1993) 1993-1996
- 49 Cesbron, J. Y.; Capron, A.; Ovlaque, G.; Santoro, F.
Use of a monoclonal antibody in a double-sandwich ELISA for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* major surface protein (P 30).
J. Immunol. Method. 83 (1985) 151-158
- 50 Chapman, D. J.; Ashburn, D.; Ogston, S. A.; Ho-Yen, D. O.
The relationship between ocular toxoplasmosis and levels of specific toxoplasma antibodies.
Epidemiol. Infect. 122 (1999) 299-303
- 51 Chatterton, J. M. W.
Pregnancy.
In: "Human toxoplasmosis", Ho-Yen, D. O.; Joss, A. W. L. (eds.),
Oxford: Oxford University Press, 1992, 144-183
- 52 Chemlal, K.; Delmas, V.; Toubanc, M.; Carbon, C.; Yeni, P.
Toxoplasmosis localized to the bladder is diagnostic of human immunodeficiency virus infection: case report (letter).
Clin. Infect. Dis. 22 (1996) 740-741
- 53 Chowdhury, M. N.
Toxoplasmosis: a review.
J. Med. 17 (1986) 373-396
- 54 Chumpitazi, B. F. F.; Boussaid, A.; Pelloux, H.; Racinet, C.; Bost, M.; Goullier-Fleuret, A.
Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods.
J. Clin. Microbiol. 33 (1995) 1479-1485
- 55 Classen, M.; Diehl, V.; Kochsiek, K. (Hrsg.)
"Innere Medizin"
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1994, 3. Auflage

- 56 Cochereau-Massin, I.; LeHoang, P.; Lautier-Frau, M.; Zerdoun, E.; Zazoun, L.; Robinet, M.; Marcel, P.; Girard, B.; Katlama, C.; Leport, C.; Rozenbaum, W.; Coulaud, J. P.; Gentilini, M.
Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients.
Am. J. Ophthalmol. 114 (1992) 130-135
- 57 Conley, F. K.; Jenkins, K. A.; Remington, J. S.
Toxoplasma gondii infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate Toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections.
Human Pathol. 12 (1981) 690-698
- 58 Conyn-van Spaendonck, M. A. E.; van Knapen, F.
Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 51-58
- 59 Couvreur, J.; Desmonts, G.; Thulliez, P.
Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection.
J. Antimicrob. Chemother. 22, Suppl. B (1988) 193-200
- 60 Couvreur, J.; Desmonts, G.; Tourner, G.; Szustékac, M.
Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective.
Ann. Pédiatr. (Paris) 31 (1984) 815-819
- 61 Daffos, F.; Forestier, F.; Capella-Pavlovsky, M.; Thulliez, P.; Aufrant, C.; Valenti, D.; Cox, W. L.
Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
N. Engl. J. Med. 318 (1988) 271-275
- 62 Dannemann, B. R.; Vaughan, W. C.; Thulliez, P.; Remington, J. S.
Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with Toxoplasma gondii.
J. Clin. Microbiol. 28 (1990) 1928-1933
- 63 de Boer, J. H.; Verhagen, C.; Bruinenberg, M.; Rothova, A.; de Jong, P. T. V. M.; Baarsma, G. S.; Van der Lelij, A.; Ooyman, F. M.; Bollemeijer, J.-G.; Derhaag, P. J. F. M.; Kijlstra, A.
Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis.
Am. J. Ophthalmol. 121 (1996) 650-658

- 64 Decoster, A.; Caron, A.; Darcy, F.; Capron, A.
IgA antibodies against P30 as markers of congenital and acute toxoplasmosis.
Lancet Nov. 12 (1988) 1104
- 65 Decoster, A.; Darcy, F.; Capron, A.
Recognition of *Toxoplasma gondii* excreted and secreted antigens by human sera from acquired and congenital toxoplasmosis: identification of markers of acute and chronic infection.
Clin. Exp. Immunol. 73 (1988) 376
- 66 Del Bono, V.; Canessa, A.; Bruzzi, P.; Fiorelli, M. A.; Terragna, A.
Significance of specific immunoglobulin M in the chronological diagnosis of 38 cases of toxoplasmic lymphadenopathy.
J. Clin. Microbiol. 27 (1989) 2133-2135
- 67 Derouin, F.; Almadany, R.; Chau, F.; Rouveix, B.; Pocidalo, J. J.
Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 36 (1992) 997-1001
- 68 Derouin, F.; Devergie, A., Auber, P.; Gluckman, E.; Beauvais, B.; Garin, Y. J. F.; Lariviere, M.
Toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of seven cases and review.
Clin. Infect. Dis. 15 (1992) 267-270
- 69 Derouin, F.; Thulliez, P.; Candolfi, E.; Daffos, F.; Forestier, F.
Early prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis using amniotic fluid samples and tissue culture.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 7 (1988) 423-425
- 70 Desmettre, T.; Labalette, P.; Fortier, B.; Mordon, S.; Constantinides, G.
Laser photocoagulation around the foci of toxoplasma retinochoroiditis: a descriptive statistical analysis of 35 patients with long-term follow-up.
Ophthalmologica 210 (1996) 90-94
- 71 Desmonts, G.
Dépistage de la toxoplasmose par agglutination des parasites. Intérêt d'un antigène très sensible pour la recherche des immunoglobulines G spécifiques.
Ann. Biol. Clin. 41 (1983) 139-143
- 72 Desmonts, G.
Some remarks about the Sabin-Feldman test, and other serological methods used in the diagnosis of toxoplasmosis.
In: "Toxoplasmosis", edited by Didier Hentsch,
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1971, 91-95

- 73 Desmots, G.
Toxoplasmose oculaire: Etude épidémiologique (bilan de 2030 examens d'humeur aqueuse).
Arch. Ophthalmol. 33 (1973) 87-102
- 74 Desmots, G.
Toxoplasmosis in France.
Asean. J. Clin. Sci. 7 (1987) 89-109
- 75 Desmots, G.; Couvreur, J.
Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies.
N. Engl. J. Med. 290 (1974) 1110-1116
- 76 Desmots, G.; Couvreur, J.
Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. In: "Perinatal Medicine. 6th European Congress, Vienna 1978", Thalhammer, O.; Baumgarten, K.; Pollak, A. (eds.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1979, 51-60
- 77 Desmots, G.; Couvreur, J.
Toxoplasmose congénitale. Etude prospective de l'issue de la grossesse de 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation.
Sem. Hôp. Paris 62 (1986) 1418-1422
- 78 Desmots, G.; Couvreur, J.
Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus.
Bull. N. Y. A. Sci. 50 (1974) 146
- 79 Desmots, G.; Couvreur, J.; Ben Rachid, M. S.
Le toxoplasme. La mère et l'enfant
Arch. Fr. Pédiatr. 22 (1965) 1183
- 80 Desmots, G.; Couvreur, J.; Thulliez, Ph.
Toxoplasmose congénitale: cinq cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse.
Presse Méd. 19 (1990) 1445-1449
- 81 Desmots, G.; Forestier, F.; Thulliez, P.; Daffos, F.; Capella-Pavlovsky, M.; Chartier, M.
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.
Lancet 1, 8427 (1985) 500-504

- 82 Desmots, G.; Naot, Y.; Remington, J. S.
Immunglobulin M-Immunsorbent Agglutination Assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired Toxoplasma infections.
J. Clin. Microbiol. 14 (1981) 486-491
- 83 Desmots, G.; Remington, J. S.
Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method for increasing sensitivity and specificity.
J. Clin. Microbiol. 11 (1980) 562-568
- 84 Desmots, G.; Thulliez, P.
The toxoplasma agglutination antigen as a tool for routine screening and diagnosis of Toxoplasma infection in the mother and infant.
Joint IABS/WHO Symposium on Diagnostics and Vaccines for Parasitic Diseases, Stockholm, Sweden.
Develop. Biol. Standard. 62 (1985) 31 (S. Karger, Basel)
- 84a Disko, R.
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der TU München
(persönliche Mitteilung)
- 85 Djurkovic-Djakovic, O.
Toxoplasma infection and pathological outcome of pregnancy.
Gynecol. Obstet. Invest. 40 (1995) 36-41
- 85a Djurkovic-Djakovic, O.; Nikolic, T.; Robert-Gangneux, F.; Bobic, B.; Nikolic, A.
Synergistic effect of clindamycin and atovaquone in acute murine toxoplasmosis (Abstr.).
Antimicrob. Agents Chemother. 43, 9 (1999) 2240-2244
- 86 Dobbie, J. G.
Cryotherapy in the management of Toxoplasma retinochoroiditis.
Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 72 (1968) 364
- 87 Doft, B. H.
Choroidoretinal vascular anastomosis.
Arch. Ophthalmol. 101 (1983) 1053-1054
- 88 Dollfus, H.; Dureau, P.; Hennequin, C.; Uteza, Y.; Bron, A.; Dufier, J. L.
Congenital toxoplasma chorioretinitis transmitted by preconceptionally immune woman (letter).
Br. J. Ophthalmol. 82 (1998) 1444-1448
- 89 Dubey, J. P.; Beatie, C. P.
Toxoplasmosis of animal and man.
Boca Raton: CRP Press, 1988, 220

- 90 Dubey, J. P.; Miller, N. L.; Frenkel, J. K.
Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*.
J. Parasitol. 56 (1970) 447-456
- 91 Duffy, K. T.; Wharton, P. J.; Johnson, J. D.; New, L.; Holliman, R. E.
Assessment of immunoglobulin-M immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for
detecting toxoplasma specific IgM.
J. Clin. Pathol. 42 (1989) 1291-1295
- 92 Dutton, G. N.
Recent developments in the prevention and treatment of congenital toxoplasmosis.
Int. Ophthalmol. 13 (1989) 407-413
- 93 Eckert, J.
Dauerformen von Parasiten als umwelthygienisches Problem.
In: "Veterinär-medizinische Parasitologie", Eckert, J. et al.
P. Parey, Berlin, Hamburg, 1992
- 94 Edelhofer, R.; Aspöck, H.
Infektionsquellen und Infektionswege aus Sicht des Toxoplasmose-Screenings der
Schwangeren in Österreich.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 18 (1996) 59-70
- 95 Elkins, B. S.; Holland, G. N.; Opremcak, E. M.; Dunn jr., J. P.; Jabs, D. A.;
Johnston, W. H.; Green, W. R.
Ocular toxoplasmosis misdiagnosed as Cytomegalovirus retinopathy in
immunocompromised patients.
Ophthalmology 101 (1994) 499-507
- 96 Enders, G.
Toxoplasmose und wichtige Virus-Infektionen in der Schwangerschaft - Diagnostik und
Maßnahmen.
Immun. Infekt. 20 (1992) 181-188
- 97 Enders, G.; Biber, M.; Lindemann, L.
Tierhaltung - wie gefährlich?
Gynäkologe 20 (1987) 99-105
- 97a Eng, J. (Hrsg.)
"Radiologie compact"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999
- 98 Engstrom jr., R. E.; Holland, G. N.; Nussenblatt, R. B.; Jabs, D. A.
Current practices in the management of ocular toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 111 (1991) 601-610

- 99 Excler, J. L.; Pretat, E.; Pozzetto, B.; Charpin, B.; Garin, J. P.
Seroepidemiological survey for toxoplasmosis in Burundi.
Trop. Med. Parasit. 39 (1988) 139-141
- 100 Fabricius, E.-M.
Augenmanifestationen und neuroophthalmologische Symptome bei HIV-Infektion.
In: "Bücherei des Augenarztes", Gloor, B.; Naumann, G. O. H.; Rochels, R. (Hrsg.)
Enke Verlag, Stuttgart, 1992, Bd. 129, 49-202
- 101 Fabricius, E.-M.
Klinische Erscheinungen der HIV-Infektion und des Vollbildes AIDS.
In: "Bücherei des Augenarztes", Gloor, B.; Naumann, G. O. H.; Rochels, R. (Hrsg.)
Enke Verlag, Stuttgart, 1992, Bd. 129, 30-48
- 102 Fabricius, E.-M.
Why are AIDS patients frequently visually impaired? (Abstr.)
Ther. Umsch. 53 (1996) 49-57
- 103 Falcone, P. M.; Notis, C.; Merhige, K.
Toxoplasmic papillitis as the initial manifestation of acquired immunodeficiency
syndrome.
Ann. Ophthalmol. 25 (1993) 56-57
- 104 Feldman, H. A.
Epidemiology of Toxoplasma infections.
Epidem. Rev. 4 (1982) 204-213
- 105 Ferlinz, R.
"Internistische Differentialdiagnostik"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984
- 106 Fish, R. H.; Hoskins, J. C.; Kline, L. B.
Toxoplasmosis neuroretinitis.
Ophthalmology 100 (1993) 1177-1182
- 107 Fleck, D. G.
Toxoplasmosis.
Public Health 83 (1969) 131-135
- 108 Folk, J. C.; Lobes, L. A.
Presumed toxoplasmic papillitis.
Ophthalmology 91 (1984) 64-67

- 109 Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, U.
"Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie"
Wissenschaftsverlag, Mannheim, Zürich, Wien, 1987
- 110 Fortier, B.; Aïssi, E.; Ajana, F.; Dieusart, P.; Denis, P.; Martin de Lassalle, E.; Lecomte-Houcke, M.; Vinatier, D.
Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii* (letter).
Lancet 338 (1991) 444
- 111 Fortier, B.; Rolland, D.; Ajana, F.; Dubremetz, J. F.; Vernes, A.
Detection of specific antibodies to *Toxoplasma gondii* by a competitive enzyme immunoassay using a monoclonal antibody against the P30 antigen.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10 (1991) 38
- 112 Foulon, W.
Congenital toxoplasmosis: Is screening desirable?
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 11-17
- 113 Freeman, W. R.; Thomas, E. L.; Rao, N. A.; Pepose, J. S.; Trousdale, M. D.; Howes, E. L.; Nadel, A. J.; Mines, J. A.; Bowe, B.
Demonstration of herpes group virus in acute retinal necrosis syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 102 (1986) 701-709
- 114 Frenkel, J. K.
Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (toxoplasmins).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68 (1948) 634-639
- 115 Frenkel, J. K.
Toxoplasmosis.
Pediatr. Clin. North. Am. 32 (1985) 917-932
- 116 Frenkel, J. K.; Dubey, J. P.; Miller, N. L.
Toxoplasma gondii: a coccidian of cats, with a wide range of mammalian and avian intermediate hosts.
J. Parasitol. 56, Suppl. (1970) 107-108
- 116a Frenkel, J. K.; Fishback, J. L.
Toxoplasmosis.
In: "Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases", Strickland, G. T.
W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 2000, 8. Auflage, 691-701
- 117 Frenkel, J. K.; Jacobs, L.
Ocular toxoplasmosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment.
Arch. Ophthalmol. 59 (1958) 260-279

- 117a Frenkel, J. K.; Ruiz, A.
Human toxoplasmosis and cat contact in Costa Rica (Abstr.).
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29 (1980) 1167-1180
- 118 Friedman, C. T.; Knox, D. L.
Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis.
Arch. Ophthalmol. 81 (1969) 481-493
- 119 Friedman, H. D.; Inman, D. A.; Hutchison, R. E.; Poiesz, B. J.
Concurrent invasive thymoma and T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma: a case report with necropsy findings and literature review of thymoma and associated hematologic neoplasm.
Am. J. Clin. Pathol. 101 (1994) 432-437
- 120 Friese, K.
Toxoplasmose und Schwangerschaft.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 122-129
- 121 Friese, K.; Beichert, M.; Hof, H.; Weikel, W.; Falke, D.; Sickinger, R.; Melchert, F.
Untersuchung zur Häufigkeit konnataler Infektionen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 51 (1991) 890-896
- 122 Friese, K.; Hlobil, H.
Pränatale Toxoplasmose - brauchen wir ein Screening in der Schwangerschaft?
Z. Geburtsh. Neonatol. 201 (1997) 115-121
- 123 Friese, K.; Janitschke, K.
Erwiderung zu "Diagnostik und Therapie der konnatalen Toxoplasmose" (letter) von
Kretschmar, W.; Seefried, W.
Dtsch. Med. Wochenschr. 119 (1994) 1335-1336
- 124 Friese, K.; Weigel, M.; Melchert, F.
Diagnostik und Therapie der konnatalen Toxoplasmose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 118 (1993) 1814-1816
- 125 Gard, S.; Magnusson, J. H.
A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy.
Acta Med. Scand. 141 (1951) 59
- 126 Garin, J. P.; Pellerat, J.; Maillard, M.
Bases théoriques de la prévention par la spiramycine de la toxoplasmose congénitale
chez la femme enceinte.
Presse Med. 76 (1968) 2266

- 127 Garweg, J.; Böhnke, M.; Körner, F.
Restricted applicability of the polymerase chain reaction for the diagnosis of ocular toxoplasmosis.
Ger. J. Ophthalmol. 5 (1996) 104-108
- 128 Gavinet, M. F.; Robert, F.; Firtion, G.; Delouvrier, E.; Hennequin, C.; Maurin, J. R.; Tourte-Schaefer, C.; Dupouy-Camet, J.
Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy.
J. Clin. Microbiol. 35 (1997) 1276-1277
- 129 Gaynon, M. W.; Boldrey, E. E.; Strahlman, E. R.; Fine, S. L.
Retinal neovascularization and ocular toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 98 (1984) 585-589
- 130 Geller, Mauro; Geller, Mario; Flaherty, D. K.; Capanema de Souza, A. P.
Serum IgE levels in toxoplasmosis.
Ann. Allergy 45 (1980) 251-252
- 131 Gentile, R. C.; Berinstein, D. M.; Oppenheim, R.; Walsh, J. B.
Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplasmic retinochoroiditis.
Can. J. Ophthalmol. 32 (1997) 354-358
- 132 Geoffrey, R. E.
Papillitis, retinal neovascularization and recurrent retinal vein occlusion in *Toxoplasma* retinochoroiditis: a case report with uncommon clinical signs.
Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 19 (1991) 155-157
- 133 Georgiev, V. S.
Management of toxoplasmosis.
Drugs 48 (1994) 179-188
- 134 Gerstenberg, E.; Weyreuther, M.
Radiologische Diagnostik der Zerebral-Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 165-183
- 135 Ghartey, K. N.; Brockhurst, R. J.
Photocoagulation of active toxoplasmic retinochoroiditis.
Am. J. Ophthalmol. 89 (1980) 858-864
- 136 Ghosh, M.; Levy, P. M.; Leopold, I. H.
Therapy of toxoplasmosis uveitis.
Am. J. Ophthalmol. 59 (1965) 55-61

- 137 Gilbert, R. E.; Stanford, M. R.; Jackson, H.; Holliman, R. E.; Sanders, M. D.
Incidence of acute symptomatic toxoplasma retinochorioiditis in south London according to country of birth.
BMJ 310 (1995) 1037-1040
- 138 Girard, P.-M.; Landman, R.; Gaudebout, C.; Olivares, R.; Saimot, A. G.; Jelazko, P.; Gaudebout, Ch.; Certain, A.; Boué, F.; Bouvet, E.; Lecompte, T.; Coulaud, J.-P. and the PRIO Study Group
Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection.
N. Engl. J. Med. 328 (1993) 1514-1520
- 139 Glasner, P. D.; Silveira, C.; Kruszon-Moran, D.; Martins, M. C.; Burnier jr., M.; Silveira, S.; Camargo, M. E.; Nussenblatt, R. B.; Kaslow, R. A.; Belfort jr., R.
An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil.
Am. J. Ophthalmol. 114 (1992) 136-144
- 140 Godofsky, E. W.
Treatment of presumed cerebral toxoplasmosis with azithromycin.
N. Engl. J. Med. 330 (1994) 575-576
- 141 Goldmann, H.; Witmer, R.
Antikörper im Kammerwasser.
Ophthalmologica 127 (1957) 323-330
- 142 Gottstein, B.
Toxoplasma gondii: Perspektiven einer Vakzine.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 89S-95S
- 143 Grant, I. H.; Gold, J. M. W.; Rosenblum M.; Niedzwiecki, D.; Armstrong, D.
Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS.
AIDS 4 (1990) 519-521
- 143a Greutélaers, M. T.
"Untersuchungen zur Organaffinität von Toxoplasma gondii unter besonderer Berücksichtigung der weiblichen Geschlechtsorgane"
Med. Dissertation, Techn. Univ. München, 1977
- 144 Gross, U.
Neue Möglichkeiten der Toxoplasmose-Diagnostik.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.), Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 78-111

- 145 Gross, U.; Bohne, W.; Windeck, T.; Heesemann, J.
Neue Aspekte zur Pathogenese und Diagnostik der Toxoplasmose.
Immun. Infekt. 20 (1992) 151
- 146 Gross, U.; Roos, T.; Appoldt, D.; Heesemann, J.
Improved serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection by detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against P30 by using the immunoblot technique.
J. Clin. Microbiol. 30 (1992) 1436-1441
- 147 Grover, C. M.; Thulliez, P.; Remington, J. S.; Boothroyd, J. C.
Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid.
J. Clin. Microbiol. 28 (1990) 2297-2301
- 148 Guldsten, H.
Clindamycin and sulphonamides in the treatment of ocular toxoplasmosis.
Acta Ophthalmol. 61 (1983) 51-57
- 149 Guy, E. C.; Pelloux, H.; Lappalainen, M.; Aspöck, H.; Haßl, A.; Melby, K. K.; Holberg-Pettersen, M.; Petersen, E.; Simon, J.; Ambroise-Thomas, P.
Interlaboratory comparison of polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* DNA added to samples of amniotic fluid.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15 (1996) 836-839
- 150 Hahn, J.-M.
"Checkliste Innere Medizin"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997
- 151 Haile, L. G.; Flaherty, J. F.
Atovaquone: a review.
Ann. Pharmacother. 27 (1993) 1488-1498
- 152 Hall, S. M.
Congenital toxoplasmosis in England, Wales and Northern Ireland: some epidemiological problems.
BMJ (Clin. Res.) 287 (1983) 453-455
- 153 Handrick, W.; Padelt, H.
Toxoplasmose des Kindes.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 130-140

- 154 Hassl, A.; Aspöck, H.; Flamm, H.
Circulating antigen of *Toxoplasma gondii* in patients with AIDS: significance of detection and structural properties.
Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A 270 (1988) 302-309
- 155 Hay, J.; Dutton, G. N.
Toxoplasma and the eye. Diagnosis, treatment, and prevention are all difficult.
BMJ 310 (1995) 1021-1022
- 156 Hayashi, S.; Kim, M. K.; Belfort jr., R.
White-centered retinal hemorrhages in ocular toxoplasmosis.
Retina 17 (1997) 351-352
- 157 Hayde, M.; Salzer, H. R.; Gittler, G.; Aspöck, H.; Pollak, A.
Microparticle enzyme immunoassay (MEIA) for toxoplasma specific immunoglobulin G in comparison to the Sabin-Feldman dye test. A pilot study.
Wien. Klin. Wochenschr. 107 (1995) 133-136
- 158 Hedman, K.; Lappalainen, M.; Seppäiä, I.; Mäkelä, O.
Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG.
J. Infect. Dis. 159 (1989) 736-740
- 159 Heimann, K.
The development of the blood vessels of the macular choroid (Abstr.).
Surv. Ophthalmol. 17 (1972) 142
- 160 Heinemann, M. H.; Gold, J. M. W.; Maisel, J.
Bilateral toxoplasma retinochoroiditis in a patient with acquired immune deficiency syndrome.
Retina 6 (1986) 224
- 160a Hellerbrand, C.; Goebel, F. D.; Disko, R.
High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15 (1996) 869-872
- 161 Hengst, P.
Screening for toxoplasmosis in pregnant women: presentation of a screening programme in the former "East"-Germany, and the present status in Germany.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 38-42

- 162 Henkes, H.; Schörner, W.; Jochens, R.; Lang, P.; Ruf, B.; Heise, W.; Trautmann, M.; Felix, R.
Zerebrale und meningeale Manifestation des AIDS: Sensitivität von CT und T-2 gewichteter MRT (129 Patienten).
Fortschr. Röntgenstr. 153 (1990) 303
- 163 Herbort, C. P.; Borruat, F.-X.; de Courten, C.; Jaccard, L.
Angiographie au vert d'indocyanine dans les uvéites postérieures.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 208 (1996) 321-326
- 164 Hermentin, K.; Hassl, A.; Picher, O.; Aspöck, H.
Comparison of different serotests for specific Toxoplasma-IgM-antibodies (ISAGA, SPIHA, IFAT) and detection of circulating antigen in two cases of laboratory acquired Toxoplasma infection.
Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A 270 (1989) 534-541
- 165 Hezard, N.; Marx-Chemla, C.; Foudrinier, F.; Villena, I.; Quereux, C.; Leroux, B.; Dupouy, D.; Talmud, M.; Pinon, J.-M.
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis in 261 pregnancies.
Prenat. Diagn. 17 (1997) 1047-1054
- 166 Hlobil, H. et al., Med. Landesuntersuchungsamt Stuttgart
Vortrag im Rahmen der Tagung der Deutschen Gesellschaft für die Parasitologie.
Marburg, 1990
- 167 Hoffmann-La Roche AG; Urban & Schwarzenberg (Hrsg.)
"Roche Lexikon Medizin"
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1987, 2. Auflage
- 168 Hohlfeld, P.; Biedermann, K.; Extermann, P.; Gyr, T.
Toxoplasmose en cours de grossesse: prévention, diagnostic prénatal et traitement.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 62S-69S
- 169 Hohlfeld, P.; Daffos, F.; Costa, J.-M.; Thulliez, P.; Forestier, F.; Vidaud, M.
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with the polymerase chain reaction test on amnion fluid.
N. Engl. J. Med. 331 (1994) 695-699
- 170 Holland, G. N.; Engstrom, R. E.; Glasgow, B. J.; Berger, B. B.; Daniels, S. A.; Sidikaro, Y.; Harmon, J. A.; Fisher, D. H.; Boyer, D. S.; Rao, N. A.; Eagle, R. C.; Kreiger, A. E.; Foos, R. Y.
Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 106 (1988) 653-667

- 171 Holliman, R. E.; Johnson, J. D.
The post-natal serodiagnosis of congenital toxoplasmosis.
Serodiagn. Immunother. Infect. Dis. 3 (1989) 323-327
- 172 Holliman, R. E.; Stevens, P. J.; Duffy, K. T.; Johnson, J. D.
Serological investigation of ocular toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 75 (1991) 353-355
- 173 Ho-Yen, D. O.; Joss, A. W. L.; Dargie, L.
Incidence of toxoplasma retinochorioiditis (letter).
BMJ 311 (1995) 691-692
- 174 Huber, W.; Bautz, W.; Classen, M.; Schepp, W.
Pyrimethamin-Sulfadiazin-resistente zerebrale Toxoplasmose bei AIDS.
Dtsch. Med. Wochenschr. 120 (1995) 60-64
- 175 Huber, W.; Schepp, W.; Disko, R.
Erwiderung zu "Pyrimethamin-Sulfadiazin-resistente zerebrale Toxoplasmose bei AIDS"
(letter) von Langmann, P.; Klinker, H.; Richter, E.
Dtsch. Med. Wochenschr. 120 (1995) 780-781
- 176 Hudde, T.; Althaus, C.; Schimkat, M.; Sundmacher, R.
Behandlung der Toxoplasmose-Retinochorioiditis mit Atovaquon bei immunkompetenten
Patienten.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 209 (1996) 232-236
- 177 Huskinson, J.; Stepick-Biek, P.; Remington, J. S.
Detection of antigens in urine during acute toxoplasmosis.
J. Clin. Microbiol. 27 (1989) 1099-1101
- 178 Huskinson, J.; Thulliez, P.; Remington, J. S.
Toxoplasma antigens recognized by human immunoglobulin A antibodies.
J. Clin. Microbiol. 28 (1990) 2632-2636
- 179 Huskinson-Mark, J.; Araujo, F. G.; Remington, J. S.
Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*.
J. Infect. Dis. 164 (1991) 170-177
- 180 Hutchison, W. M.
Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*.
Nature 206 (1965) 961-962
- 181 Hutchison, W. M.; Dunachie, J. F.; Siim, J. C.; Work, K.
Coccidian-like nature of *Toxoplasma gondii*.
BMJ 1 (1970) 142-144

- 182 Israelski, D. M.; Chmiel, J. S.; Poggensee, L.; Phair, J. P.; Remington, J. S.
Prevalence of toxoplasma infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis.
J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 6 (1993) 414-418
- 183 Jacquier, P.; Deplazes, P.; Heimann, P.; Gottstein, B.
Parasitologie und humanmedizinisch-präventive Bedeutung von *Toxoplasma gondii*.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 10S-18S
- 184 Jacquier, P.; Hohlfeld, P.; Vorkauf, H.; Zuber, P.
Epidémiologie de la toxoplasmose en Suisse: étude nationale de séroprévalence menée chez les femmes enceintes en 1990-1991.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 29S-38S
- 185 Jacquier, P.; Nadal, D.; Zuber, P.; Eckert, J.
Zur Lage der Infektion mit *Toxoplasma gondii* bei der schweizerischen Bevölkerung:
Beitrag einer seroepidemiologischen Studie aus dem Kanton Zürich.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 23S-28S
- 186 Jain, S. D.; Uppal, B.; Mehta, D. K.
Seroepidemiology of ocular toxoplasmosis - profile of an urban population.
Indian. J. Pathol. Microbiol. 41 (1998) 387-390
- 187 Janitschke, K.
Diagnostik der Toxoplasmose.
In: "Infektionen durch *Toxoplasma gondii*", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 77-85
- 188 Janitschke, K.
Stand der Serodiagnostik der *Toxoplasma*-Infektion in der Schwangeren- und Kindervorsorge.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 112-121
- 189 Janitschke, K.
Toxoplasmose beim Tierbesitzer - Infektion durch das Tier?
Tierärztl. Praxis 10 (1982) 147-151
- 190 Janitschke, K.
Toxoplasmose.
In: "Medizinische Mikrobiologie", Hahn, H.; Falke, D.; Klein, P. (Hrsg.),
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991, 898-900

- 191 Janitschke, K.; Busch, W.; Kellershofen, C.
Untersuchungen zur Anwendbarkeit der direkten Agglutination zur Toxoplasmose-Überwachung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge.
Immun. Infekt. 16 (1988) 189
- 192 Janitschke, K.; Kühn, D.
Toxoplasma-Oozysten im Kot natürlich infizierter Katzen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 85 (1972) 46
- 193 Janitschke, K.; Senk, U.; Hoffmann, H. G.; Dempe, S.
Aussagekraft von Befunden, erhoben durch Enzymimmunoassays auf Toxoplasma-IgG- und IgM-Antikörper.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 193 (1989) 203-207
- 194 Janku, J.
Pathogenesá a pathologická anatomie tak nazveného vrozeného kolobomu zluté skvrany v oku normálné velikém a mikrophthalmickém s nálezem parazitu v sitnici.
Cas. Lék 'ces. 62 (1923) 1021, 1054, 1081, 1111, 1138
- 195 Jautzke, G.
Pathohistologie der Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 69-77
- 196 Jíra, J.; Kozojed, V.
"Toxoplasmose 1908-1967", Literatur-Dokumentation, Reihe 3, Teil 1,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1970
- 197 Jírovec, O.
The standardisation of the toxoplasma-intradermic test.
In: "Toxoplasmosis", edited by Didier Hentsch,
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1971, 67-70
- 198 Johnson, A. M.; Roberts, H.; Tenter, A. M.
Evaluation of a recombinant antigen ELISA for the diagnosis of acute toxoplasmosis and comparison with traditional antigen ELISAs.
J. Med. Microbiol. 37 (1992) 404-409
- 199 Johnson, J.; Duffy, K.; New, L.; Holliman, R. E.; Chessum, B. S.; Fleck, D. G.
Direct agglutination test and other assays for measuring antibodies to Toxoplasma gondii.
J. Clin. Pathol. 42 (1989) 536-541

- 200 Joss, A. W. L., Skinner, L. J.; Chatterton, J. M. W.; Chrisholm, S. M.; Williams, M. D.; Ho-Yen, D. O.
Simultaneous serological screening for congenital cytomegalovirus and toxoplasma infection.
Public Health 102 (1988) 409-417
- 201 Joynson, D. H. M.; Payne, R. A.; Rawal, B. K.
Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis.
J. Clin. Pathol. 43 (1990) 1032-1033
- 202 Joynson, D. H. M.; Payne, R.
Screening for Toxoplasma in pregnancy.
Lancet (1988) 795-796
- 203 Julvez, J.; Magnaval, J.-F.; Meynard, D.; Perie, C.; Baixench, M.-T.
Séro-épidémiologie de la toxoplasmose a Niamey, Niger.
Med. Trop. 56 (1996) 48-50
- 204 Kaiser, G.
Hydrocephalus following toxoplasmosis.
Z. Kinderchir. 40, Suppl. 1 (1985) 10-11
- 205 Kayser, F. H.; Bienz, K. A.; Eckert, J.; Zinkernagel, R. M.
"Medizinische Mikrobiologie"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998, 9. Auflage
- 206 Kim, K.; Bülow, R.; Kampmeier, J.; Boothroyd, J. C.
Conformationally appropriate expression of the Toxoplasma antigen SAG1 (p30) in CHO cells.
Infect. Immun. 62 (1994) 203-209
- 207 Kimball, A. C.; Kean, B. H.; Fuchs, F.
Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 4,048 obstetric patients.
Am. J. Obstet. Gynecol. 111 (1971) 211
- 208 Knaus, B. U.; Fehler, K.
Toxoplasma gondii-Infektionen und Oozystenausscheidung bei Hauskatzen - ihre Bedeutung für die Epidemiologie und Epizootiologie der Toxoplasmose.
Angew. Parasitol. 30 (1989) 155-160
- 208a Knerer, B.; Hayde, M.; Gratz, G.; Bernaschek, G.; Strobl, W.; Pollak, A.
Direkter Nachweis von Toxoplasma gondii mit Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnostik einer fetalen Toxoplasma-Infektion.
Wien. Klin. Wochenschr. 107 (1995) 137-140

- 209 Knoch, W.; Jungmann, R.; Hiepe, T.
Zum koproskopischen Nachweis von *Toxoplasma gondii* - Oozysten bei der Hauskatze.
Mh. Vet. Med. 29 (1974) 247-250
- 210 Konishi, E.
Naturally occurring antibodies that react with protozoan parasites.
Parasitol. Today 9 (1993) 361-364
- 211 Koppe, J. G.; Loewer-Sieger, D. H.; de Roever-Bonnet, H.
Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis.
Lancet 1 (1986) 254-256
- 212 Kovacs, J. A.
Toxoplasmosis in AIDS: Keeping the lid on (edit.).
Ann. Intern. Med. 123 (1995) 230-231
- 213 Kovacs, J. A.; Allegra, J. C.; Chabner, B. A.; Swan, J. C.; Drake, J.; Lunde, M.;
Parrillo, J. E.; Masur, H.
Potent effect of trimetrexate, a lipid-soluble antifolate on *Toxoplasma gondii*.
J. Infect. Dis. 155 (1987) 1027-1032
- 214 Kovacs, J. A.; Allegra, J. C.; Swan, J. C.; Drake, J. C.; Parrillo, J. E.; Chabner, B. A.;
Masur, H.
Potent antipneumocystis and antitoxoplasma activities of piritrexim, a lipid-soluble
antifolate.
Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988) 430-433
- 215 Kovacs, J. A. and the NIAID-Clinical Center Intramural AIDS-Program
Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patient with AIDS.
Lancet 340 (1992) 637-638
- 216 Krauss, H.; Weber, A.
"Zoonosen. Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten. Leitfaden für die
Praxis."
Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 1986
- 216a Kritzinger, E. E.; Beaumont, H. M.
"Farbatlas der Papillenbefunde: Anomalien, Erkrankungen, okuläre Symptome bei
Allgemeinleiden."
Schlütersche, Hannover, 1990

- 217 Kuppermann, B. D.; Petty, J. G.; Richman, D. D.; Mathews, W. C.; Fullerton, S. C.; Rickman, L. S.; Freeman, W. R.
Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related non-infectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 115 (1993) 575-582
- 218 Kyrieleis, W.
Über atypische Gefäßtuberkulose der Netzhaut (Periarteriitis "nodosa" tuberculosa).
Arch. Augenheilkd. 107 (1933) 182-190
- 219 Lakhanpal, V.; Schocket, S. S.; Nirankari, V. S.
Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis.
Am. J. Ophthalmol. 95 (1983) 605-613
- 219a Langmann, P.; Klinker, H.; Richter, E.
Pyrimethamin-Sulfadiazin-resistente zerebrale Toxoplasmose bei AIDS.
Dtsch. Med. Wochenschr. 21 (1995) 780
- 220 Lebech, M.; Joynson, D. H. M.; Seitz, H. M.; Thulliez, P.; Gilbert, R. E.; Dutton, G. N.; Øvlisen, B.; Petersen, E.
Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15 (1996) 799-805
- 221 Lehman, D.
Zur Serodiagnostik der Toxoplasmose unter besonderer Berücksichtigung des spez. IgM-Nachweises: Empfehlung eines Diagnostikschemas für die Durchführung eines Schwangeren-Screenings und den Nachweis einer konnatalen Toxoplasmose.
Med. Dissertation (A), Univ. Leipzig (1987)
- 222 Levaditi, C.
Au sujet de certaines protozooses héréditaires humaines à localisation oculaires et nerveuses.
Compt. Rend. Soc. Biol. 98 (1928) 297
- 223 Levine, N. D.
Taxonomy of *Toxoplasma*.
J. Protozool. 24 (1977) 36
- 224 Levine, N. D.
Veterinary protozoology.
Iowa State University Press Ames, 1985

- 225 Leydhecker, W.; Grehn, F.
"Augenheilkunde"
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993, 25. Auflage
- 226 Litwak, A. B.
Non-CMV infectious chorioretinopathies in AIDS.
Optom. Vis. Sci. 72 (1995) 312-319
- 227 Logar, J.; Novak-Antonic, Z.; Zore, A.; Cerar, V.; Likar, M.
Incidence of congenital toxoplasmosis in the Republic of Slovenia.
Scand. J. Infect. Dis. 24 (1992) 105-108
- 228 Lopez, J. S.; de Smet, M. D.; Masur, H.; Mueller, B. U.; Pizzo, P. A.; Nussenblatt, R. B.
Orally administered 566C80 for treatment of ocular toxoplasmosis in a patient with the
Acquired Immunodeficiency Syndrome (letter).
Am. J. Ophthalmol. 113 (1992) 331-333
- 229 Lössner, A.
Augentoxoplasmose.
In: "Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte", Wildführ, G.; Wildführ, W.
(Hrsg.),
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1975, 1. Auflage, 205-217
- 230 Luerti, M.; Corticelli, C.; Santini, A.; Privitera, G.; Nardi, G.
The enzyme immunosorbent assay (ELISA) for serologic diagnosis of toxoplasmosis in
pregnancy.
Biol. Res. Pregnancy Perinatol. 5 (1984) 20-22
- 231 Luft, B. J.; Remington, J. S.
Toxoplasmic encephalitis in AIDS.
Clin. Infect. Dis. 15 (1992) 211-222
- 232 Lüllmann, H.; Mohr, K.; Ziegler, A.
"Taschenatlas der Pharmakologie"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996, 3. Auflage
- 233 MacLeod, C.
"Parasitic infections in pregnancy and the newborn"
Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1988
- 234 Maetz, H. M.; Kleinstein, R. N.; Federico, D.; Wayne, J.
Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama.
J. Infect. Dis. 156 (1987) 414

- 235 Manners, R. M.; O'Connell, S.; Guy, E. C.; Joynson, D. H. M.; Canning, C. R.; Etchells, D. E.
Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of acquired ocular toxoplasmosis in an immunocompetent adult.
Br. J. Ophthalmol. 78 (1994) 583-584
- 236 Mannweiler, E.
Methoden der Immunreaktionen und die Bedeutung ihrer Ergebnisse für die Diagnostik einzelner Erscheinungsformen der Toxoplasmose.
Behring Inst. Mitt. 78 (1985) 1-69
- 237 Martin, W. G.; Brown, G. C.; Parrish, R. K.; Kimball, R.; Naidoff, M. A.; Benson, W. E.
Ocular toxoplasmosis and visual field defects.
Am. J. Ophthalmol. 90 (1980) 25-29
- 238 Marty, P.; Le Fichoux, Y.; Deville, A.; Forest, H.
Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose ganglionnaire maternelle préconceptionnelle (letter).
Presse Méd. 20 (1991) 387
- 239 Marx-Chemla, C.; Villena, I.; Foudrinier, F.; Pinon, J. M.
Overt chorioretinitis after patient acquired toxoplasmosis in an immunocompetent subject (letter).
Br. J. Ophthalmol. 82 (1998) 1446-1447
- 240 Matthews, J. D.; Weiter, J. J.
Outer retinal toxoplasmosis.
Ophthalmology 95 (1988) 941-946
- 241 Mayer, H. O.; Stünzner, D.; Rosanelli, K.
Wertigkeit eines Toxoplasmose-Screenings.
Zentralbl. Gynäkol. 105 (1983) 1097-1100
- 242 McAuley, J.; Boyer, K. M.; Patel, D.; Mets, M.; Swisher, C.; Roizen, N.; Wolters, C.; Stein, L.; Stein, M.; Schey, W.; Remington, J. S.; Meier, P.; Johnson, D.; Heydemann, P.; Holfels, E.; Withers, S.; Mack, D.; Brown, C.; Patton, D.; McLeod, R.
Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial.
Clin. Infect. Dis. 18 (1994) 38-72
- 243 McCabe, R. E.; Oster, S.
Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis.
Drugs 38 (1989) 973-987

- 244 McCabe, R. E.; Remington, J. S.
The diagnosis and treatment of toxoplasmosis.
Eur. J. Clin. Microbiol. 2 (1983) 95-104
- 245 McCabe, R. E.; Remington, J. S.
Toxoplasmosis: The time has come.
N. Engl. J. Med. 318 (1988) 313-315
- 246 McMaster, P. R. B.; Powers, K. G.; Finerty, J. F.; Lunde, M. N.
The effect of two-chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 22 (1973) 14
- 247 Meenken, C.; Assies, J.; van Nieuwenhuizen, O.; Holwerda-van der Maat, W. G.;
van Schooneveld, M. J.; Delleman, W. J.; Kinds, G.; Rothova, A.
Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 79 (1995) 581-584
- 248 Mets, M. B.; Holfels, E.; Boyer, K. M.; Swisher, C. N.; Roizen, N.; Stein, L.; Stein, M.;
Hopkins, J.; Withers, S.; Mack, D.; Luciano, R.; Patel, D.; Remington, J. S.; Meier, P.;
McLeod, R.
Eye manifestations of congenital toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 122 (1996) 309-324
- 249 Mine, N.
Observation on protozoan parasites in Japan.
Gun-I-Dan Zasshi 27, Suppl. (1911) 1
- 250 Mittelviefhaus, H.
Behandlung der okulären Toxoplasmose. Teil 1: Grundlagen und Diagnostik.
Aktuelle Augenheilkunde 17 (1992) 225-231
- 251 Mittelviefhaus, H.
Behandlung der okulären Toxoplasmose. Teil 2: Therapieansätze.
Aktuelle Augenheilkunde 18 (1993) 45-50
- 252 Mittelviefhaus, H.
Clindamycin-Therapie bei Verdacht auf Toxoplasmose-Retinochorioiditis.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 200 (1992) 123-127
- 253 Mittelviefhaus, H.
Ocular toxoplasmosis.
Vortragsentwurf, Würzburg, 1996 (persönl. Korrespondenz)

- 254 Mittelviehhaus, H.
Ophthalmologische Manifestationen bei Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 184-194
- 255 Mittelviehhaus, H.
Toxoplasmose in der Augenheilkunde.
In: "Infektionen durch Toxoplasma gondii", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 53-64
- 256 Mittelviehhaus, H.; Gellrich, M.-M.
Augentoxoplasmose - Überblick und aktuelle Probleme der Diagnostik.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 18 (1996) 49-58
- 257 Mones, M. L.; Wiegel, O.; Schuler, A.
Die pränatale Toxoplasmose. Diagnose und Prävention.
Dtsch. Med. Wochenschr. 113 (1988) 847-850
- 258 Montoya, J. G.; Remington, J. S.
Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis.
Clin. Inf. Dis. 23 (1996) 277-282
- 259 Moorthy, R. S.; Smith, R. E.; Rao, N. A.
Progressive ocular toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 115 (1993) 742-747
- 260 Müller, F.; Kilian, M.
Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert des indirekten und des
reversen ELISA zum Nachweis spezifischer IgM-Antikörper bei der Toxoplasmose des
Menschen.
Immun. Infekt. 15 (1987) 66-71
- 261 Naot, Y.; Guptill, D. R.; Remington, J. S.
Duration of IgM antibodies to Toxoplasma gondii after acute acquired toxoplasmosis.
J. Inf. Dis. 145 (1982) 770
- 262 Nicolle, C.; Manceaux, L.
Sur un protozoaire nouveau du gondi, Toxoplasma.
Arch. Inst. Pasteur. Tunis 2 (1909) 97-103
- 263 Nicolle, C.; Manceaux, L.
Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi.
Compt. Rend. de l'Acad. Sci. (Paris) 147 (1908) 763

- 264 Norose, K.; Tokushima, T.; Yano, A.
Quantitative polymerase chain reaction in diagnosing ocular toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 121 (1996) 441-442
- 265 Ockert, G.
Epidemiologie der Toxoplasma-Infektion.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 30-42
- 266 Ockert, G.
Epidemiologie der Toxoplasmose.
In: "Infektionen durch Toxoplasma gondii", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 19-32
- 267 O'Connell, S.; Guy, E. C.; Dawson, S. J.; Francis, J. M.; Joynson, D. H. M.
Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient.
J. Infect. 27 (1993) 305-310
- 268 O'Connor, G. R.
Toxoplasmosis.
In: "Current Ocular Therapy", Fraunfelder, F. T.; Roy, F. H. (Hrsg.)
W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 80-82
- 269 Oksenhendler, E.; Charreau, I.; Tournerie, C.; Azihary, M.; Carbon, C.; Aboulker, J.-P.
Toxoplasma gondii infection in advanced HIV infection.
AIDS 8 (1994) 483-487
- 269a Olusi, T.; Gross, U.; Ajayi, J.
High incidence of toxoplasmosis during pregnancy in Nigeria.
Scand. J. Infect. Dis. 28 (1996) 645-646
- 270 Opravil, M.; Hirschel, B.; Lazzarin, A.; Heald, A.; Pechère, M.; Rüttimann, S.; Iten, A.;
von Overbeck, J.; Oertle, D.; Praz, G.; Vuitton, D. A.; Mainini, F.; Lüthy, R.
Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as
combined prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic
encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients.
Clin. Infect. Dis. 20 (1995) 531-541
- 271 Opremca, E. M.; Scales, D. K.; Sharpe, M. R.
Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis.
Ophthalmology 99 (1992) 920-925
- 272 Ostertun, B.; Dewes, W.; Suss, H.; Steudel, A.; Brassel, H.; Harder, T.
MRT-Tomographie nicht-tumoröser Erkrankungen des Gehirns und des Zervikalmarkes.
Fortschr. Röntgenstr. 148 (1988) 408

- 273 Otto, H.
"Die menschliche Toxoplasmose. Erreger, Serologie, Epidemiologie, Klinik, Pathologie, Therapie, Prophylaxe und Beziehung zu Mißbildungen"
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1953
- 274 Papoz, L.; Simondon, F.; Saurin, W.; Sarmini, H.
A simple model relevant to toxoplasmosis applied to epidemiologic results in France.
Am. J. Epidemiol. 123 (1986) 154-161
- 275 Parke, D. W.; Font, R. L.
Diffuse toxoplasmic retinochoroiditis in a patient with AIDS.
Arch. Ophthalmol. 104 (1986) 571-575
- 276 Parmley, S. F.; Sgarlato, G. D.; Mark, J.; Prince, J. B.; Remington, J. S.
Expression, characterization, and serological reactivity of recombinant surface antigen P22 of *Toxoplasma gondii*.
J. Clin. Microbiol. 30 (1992) 1127-1133
- 277 Partanen, P.; Turunen, H. J.; Paasivuo, R. T. A.; Leinikki, P. O.
Immunoblot analysis of *Toxoplasma gondii* antigens by human immunoglobulins G, M, and A antibodies at different stages of infection.
J. Clin. Microbiol. 20 (1984) 133-135
- 278 Patel, B.; Young, Y.; Duffy, K.; Tanner, R. P.; Johnson, J.; Holliman, R. E.
Immunglobulin-A detection and the investigation of clinical toxoplasmosis.
J. Med. Microbiol. 38 (1993) 286-292
- 279 Pavesio, C. E.; Lightman, S.
Toxoplasma gondii and ocular toxoplasmosis: pathogenesis.
Br. J. Ophthalmol. 80 (1996) 1099-1107
- 280 Payne, R. A.; Francis, J. M.; Kwantes, W.
Comparison of a latex agglutination test with other serological tests for the measurement of antibodies to *Toxoplasma gondii*.
J. Clin. Pathol. 37 (1984) 1293-1297
- 281 Payne, R. A.; Isaac, M.; Francis, J. M.
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using antibody class capture for the detection of antitoxoplasma IgM.
J. Clin. Pathol. 35 (1982) 892-896

- 282 Pelloux, H.; Chumpitazi, B. F.; Santoro, F.; Polack, B.; Vuillez, J.-P.; Ambroise-Thomas, P.
Sera of patients with high titers of immunoglobulin G against *Toxoplasma gondii* induce secretion of tumor necrosis factor alpha by human monocytes.
Infect. Immun. 60 (1992) 2672-2676
- 283 Perkins, E. S.
Ocular toxoplasmosis.
Brit. J. Ophthalmol. 57 (1973) 1-17
- 284 Perkins, E. S.; Smith, C. H.; Schofield, P. B.
Treatment of uveitis with pyrimethamine (Daraprim).
Br. J. Ophthalmol. 40 (1956) 577-586
- 284a Piekarski, G.
"Medizinische Parasitologie in Tafeln"
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1987, 3. Auflage
- 285 Piens, M. A.; Garin, J. P.
New perspective in the chemoprophylaxis of toxoplasmosis.
J. Chemother. 1 (1989) 46-51
- 286 Pinon, J. M.; Thoannes, H.; Pulety, P. H.; Poirriez, J.; Damiens, J.; Pelletier, P.
Detection of IgA specific for toxoplasmosis in serum and cerebrospinal fluid using a non-enzymatic IgA-capture assay.
Diagn. Immunol. 4 (1986) 223
- 287 Pinon, J. M.; Toubas, D.; Marx, C.; Mougeot, G.; Bonnin, A.; Bonhomme, A.; Villaume, M.; Foudrinier, F.; Lapan, H.
Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis.
J. Clin. Microbiol. 28 (1990) 1739-1743
- 288 Piringer-Kuchinka, A.
Eigenartige mikroskopische Befunde an excidierten Lymphknoten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 36 (1952) 352
- 289 Piringer-Kuchinka, A.; Martin, I.; Thalhammer, O.
Über die vorzüglich cerviconuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloid-Zellwucherung.
Virchows Arch. Path. Anat. 331 (1958) 522

- 290 Podzamczer, D.; Miró, J. M.; Bolao, F.; Gatell, J. M.; Cosín, J.; Sirera, G.; Domingo, P.; Laguna, F.; Santamaría, J.; Verdejo, J. and the Spanish Toxoplasmosis Study Group
Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS.
Ann. Intern. Med. 123 (1995) 175-180
- 291 Podzamczer, D.; Salazar, A.; Jiménez, J.; Consiglio, E.; Santín, M.; Casanova, A.; Rufí, G.; Gudiol, F.
Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patient with HIV.
Ann. Intern. Med. 122 (1995) 755-761
- 292 Pohle, H. D.
Toxoplasmose bei Abwehrschwäche.
In: "Infektionen durch *Toxoplasma gondii*", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 65-76
- 293 Pohle, H. D.
Toxoplasmose bei Immunsuppression.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 141-164
- 294 Pohle, H. D.; Eichenlaub, D.
ZNS-Toxoplasmose bei AIDS-Patienten.
AIFO 3 (1987) 122
- 295 Poirriez, J.; Toubas, D.; Marx-Chemla, C.; Leroux, B.; Dupouy, D.; Talmud, M.; Pinon, J. M.
Isotypic characterization of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in 18 cases of congenital toxoplasmic chorioretinitis.
Acta Ophthalmol. 67 (1989) 164-168
- 296 Pons, J. C.; Sigrand, C.; Grangeot-Keros, L.; Frydman, R.; Thulliez, Ph.
Toxoplasmose congénitale: transmission au foetus d'une infection maternelle antéconceptionnelle.
Presse Méd. 24 (1995) 179-182
- 297 Potasman, I.; Araujo, F. G.; Desmonts, G.; Remington, J. S.
Analysis of *Toxoplasma gondii* antigens recognized by human sera obtained before and after acute infection.
J. Infect. Dis. 154 (1986) 650-657

- 298 Potasman, I.; Araujo, F. G.; Thulliez, P.; Desmonts, G.; Remington, J. S.
Toxoplasma gondii antigens recognized by sequential samples of serum obtained from congenitally infected infants.
J. Clin. Microbiol. 25 (1987) 1926-1931
- 299 Potasman, I.; Araujo, F. G.; Remington, J. S.
Toxoplasma antigens recognized by naturally occurring human antibodies.
J. Clin. Microbiol. 24 (1986) 1050-1054
- 300 Prömpeler, H. J.; Vogt, A.; Petersen, E. E.
Toxoplasmose-Diagnostik in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 49 (1989) 642-648
- 301 Quentin, C.-D.; Reiber, H.
Kammerwasseranalytik bei intraokularer Toxoplasmose.
Ophthalmologie 94 (1997) 728-731
- 302 Raeber, P.-A.; Berger, R.; Biedermann, K.; Billo, N.; Extermann, P.; Hartmann, D.; Heimann, P.; Herzog, C.; Hohlfeld, P.; Jacquier, P.; Kind, C.; Rhyner, B.; Vaudaux, B.; Wunderli, W.; Zuber, P.; Zufferey, J.
La prévention de la toxoplasmose congénitale en Suisse.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 113S-120S
- 303 Raeber, P.-A.; Biedermann, K.; Just, M.; Zuber, P.
Die Prävention der kongenitalen Toxoplasmose in Europa.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 96S-102S
- 304 Remington, J. S.
Vorschläge für eine rationale Therapie der Toxoplasmose.
In: "Infektionen durch Toxoplasma gondii", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 95-98
- 305 Remington, J. S.; Desmonts, G.
Toxoplasmosis.
In "Infectious diseases of the fetus and newborn infant", Remington, J. S.; Klein, J. O. (eds.),
W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 3rd ed., 89-195
- 306 Remington, J. S.; McLeod, R.
Toxoplasmosis.
In: "Infectious Diseases and Medical Microbiology", Braude, A. I.; Davis, C. E.; Fierer, J. (eds.),
W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1986, 2nd edition, 1521-1535

- 307 Remky, H.
"Toxoplasmosis. Argumenta et documenta ophthalmologica"
J. F. Lehmanns Verlag, München, 1962
- 308 Remky, H.
Okulare Toxoplasmosemanifestationen.
In: "Toxoplasmosis", Kirchhoff, H.; Kräubig, H. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966
- 309 Renold, C.; Sugar, A.; Chave, J.-P. et al.
Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Medicine (Baltimore) 71 (1992) 224-239
- 310 Ricci, A.; Houber, J.-P.
Congenital ocular toxoplasmosis.
In: "Toxoplasmosis", edited by Didier Hentsch,
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1971, 111-117
- 311 Robert, E.; McCabe, J.; Remington, J. S.
"Infectious diseases and their etiologic agents"
Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1982
- 312 Rolan, P. E.; Mercer, A. J.; Weatherley, B. C.; Holdich, T.; Meire, H.; Peck, R. W.;
Ridout, G.; Posner, J.
Examination of some factors responsible for a food-induced increase in absorption of
atovaquone.
Br. J. Clin. Pharmac. 37 (1994) 13-20
- 312a Romand, S.; Pudney, M.; Derouin, F.
In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or
combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against
Toxoplasma gondii.
Antimicrob. Agents Chemother. 37 (1993) 2371-2378
- 313 Rommel, M.
Protozoen. Parasiten von Hund und Katze.
In: "Veterinär-medizinische Parasitologie", Eckert, J. et al.
P. Parey, Berlin, Hamburg, 1992
- 314 Runday, M. J. H.; Luyendijk, L.; Baarsma, G. S.; Bollemeijer, J.-G.; Van der Lelij, A.;
Rothova, A.
Presumed acquired ocular toxoplasmosis.
Arch. Ophthalmol. 113 (1995) 1524-1529

- 315 Runday, M. J. H.; Stilma, J. S.; Barbe, R. F.; McElroy, W. J.; Luyendijk, L.; Kolk, A. H. J.; Bakker, M.; Kijlstra, A.; Rothova, A.
Aetiology of uveitis in Sierra Leone, West Africa.
Br. J. Ophthalmol. 80 (1996) 956-961
- 316 Roos, T.; Martius, J.; Groß, U.; Schrod, L.
Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy.
Obstet. Gynecol. 81 (1993) 243-250
- 317 Röse, I.
Pathologisch-anatomische Befunde.
In: "Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte", Wildführ, G.; Wildführ, W. (Hrsg.),
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1975, 1. Auflage, 219-260
- 318 Rosenfeld, J. A.
Maternal and congenital toxoplasmosis. Is prevention possible?
Postgrad. Med. 84 (1988) 187-190
- 318a Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main (Hrsg.)
"Rote Liste 1999"
Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1999
- 319 Rothova, A.
Ocular involvement in toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 77 (1993) 371-377
- 320 Rothova, A.; Bosch-Driessen, L. E. H.; van Loon, N. H.; Treffers, W. F.
Azithromycin for ocular toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 82 (1998) 1306-1308
- 321 Rothova, A.; Meenken, C.; Buitenhuis, H. J.; Brinkman, C. J.; Baarsma, G. S.; Boen-Tan, T. N.; de Jong, P. T. V. M.; Klaassen-Broekema, N.; Schweitzer, C. M. C.; Timmerman, Z.; de Vries, J.; Zaal, M. J. W.; Kijlstra, A.
Therapy for ocular toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 115 (1993) 517-523
- 322 Rothova, A.; van Knapen, F.; Baarsma, G. S.; Kruit, P. J.; Loewer-Sieger, D. H.; Kijlstra, A.
Serology in ocular toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 70 (1986) 615-622

- 323 Rougier, D.; Ambroise-Thomas, P.
Detection of toxoplasmic immunity by multipuncture skin test with excretory-secretory antigen.
Lancet 2 (1985) 121-123
- 324 Rüesch, R.
Augeninfektionen bei AIDS-Patienten.
Schweiz. Med. Wochenschr. 127 (1997) 1835-1839
- 325 Ruf, B.
Therapie und Prophylaxe der Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 195-234
- 326 Ruoss, C. F.; Bourne, G. L.
Toxoplasmosis in pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 79 (1972) 1115-1118
- 327 Ruskin, J.; Remington, J. S.
Toxoplasmosis in the compromised host.
Ann. Intern. Med. 84 (1976) 193-199
- 328 Ryu, J. S.; Min, D. Y.; Ahn, M. H.; Choi, H. G.; Rho, S. C.; Shin, Y. J.; Choi, B.;
Joo, H. D.
Toxoplasma antibody titers by ELISA and indirect latex agglutination test in pregnant women.
Korean. J. Parasitol. 34 (1996) 233-238
- 329 Saari, M.; Vuorre, I.; Neiminen, H.; Räisänen, S.
Acquired toxoplasmic chorioretinitis.
Arch. Ophthalmol. 94 (1976) 1485-1488
- 330 Saathoff, M.; Seitz, H. M.
Untersuchung von Neugeborenen- und Fetalseren zur Erfassung von konnatalen Toxoplasma-Infektionen.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 195 (1991) 262-266
- 331 Saathoff, M.; Seitz, H. M.
Untersuchung zum Nachweis von Toxoplasma-spezifischen IgM-Antikörpern - Vergleich von ISAGA (Immunosorbent Agglutination Assay)- und Immunofluoreszenz-Ergebnissen.
Z. Geburtsh. Perinat. 189 (1995) 73-78
- 332 Sabates, R.; Pruett, R. C.; Brockhurst, R. J.
Fulminant ocular toxoplasmosis.
Am. J. Ophthalmol. 92 (1981) 497-503

- 333 Sabin, A. B.; Feldman, H. A.
Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (toxoplasma).
Science 108 (1948) 660-663
- 334 Sachsenweger, M. (Hrsg.); Burggraf, H.; Klauf, V.; Nasemann, J. (Mitarb.)
"Duale Reihe - Augenheilkunde"
Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1994
- 335 Safford, J. W.; Abbott, G. G.; Craine, M. C.; MacDonald, R. G.
Automated microparticle enzyme immunoassays for IgG and IgM antibodies to Toxoplasma gondii.
J. Clin. Pathol. 44 (1991)238-242
- 336 Sagmeister, M.; Gessner, U.; Kind, C.; Horisberger, B.
Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasmose.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 103S-112S
- 337 Sandow, D.; Bretschneider, R.; Bretschneider, U.; Denkmann, U.; Müller, W. A.; Naß, W.; Ockert, G.; Röpk, F.; Teichmann, A.
Hochrechnung zur Häufigkeit von primär Toxoplasma-infizierten Schwangeren und konnatalen Toxoplasmosen.
Z. Klin. Med. 44 (1989) 1869
- 338 Schaefer, L. E.; Dyke, J. W.; Meglio, F. D.; Murray, P. R.; Crafts, W.; Niles, A. C.
Evaluation of Microparticle Enzyme Immunoassays for immunoglobulins G and M to Rubella virus and Toxoplasma gondii on the Abbott IMx automated analyzer.
J. Clin. Microbiol. 27 (1989) 2410-2413
- 339 Schimkat, M.; Althaus, C.; Armbrrecht, C.; Jablonowski, H.; Sundmacher, R.
Behandlung der Toxoplasmose-Retinochorioiditis mit Atovaquone bei einem AIDS-Patienten.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 206 (1995) 173-177
- 340 Schlenger, M.
"Toxoplasmose in der Gynäkologie und Geburtshilfe"
Med. Dissertation, Univ. München, 1994
- 341 Schuman, J. S.; Weinberg, R. S.; Ferry, A. P.; Guerry, R. K.
Toxoplasmic scleritis.
Ophthalmology 95 (1988) 1399-1403

- 342 Schütt, F.
Das Interesse ist noch jung. Bildgebende Verfahren stimulierten die Anwendung der Indocyaningrün-Angiographie.
Ophthalmol. Nachrichten 10 (1998) 25
- 343 Schwartz, P. L.
Segmental retinal periarteriitis as a complication of toxoplasmosis.
Ann. Ophthalmol. 9 (1977) 157-162
- 343a Seitz, H. M.
Mikrobiologie von Toxoplasma-Spezies.
In: "Infektionen durch Toxoplasma gondii", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 7-18
- 344 Seitz, H. M.
Toxoplasma gondii: Mikrobiologische Aspekte.
In: "Toxoplasmose - Erreger und Krankheit", Pohle, H. D.; Remington, J. S. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1995, 2. Auflage, 43-52
- 345 Seitz, H. M.
Toxoplasmose-Screening: tu felix Austria? (edit.)
Wien. Klin. Wochenschr. 109 (1997) 621-622
- 345a Semela, D.; Glatz, M.; Hunziker, D.; Schmid, U.; Vernazza, P. L. und die Schweizerische HIV-Kohortenstudie
Todesursachen und Autopsiebefunde bei Patienten der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS)
Schweiz. Med. Wochenschr. 130 (2000) 1726-1733
- 346 Sever, J. L.; Ellenberg, J. H.; Ley, A. C.; Madden, D. L.; Fuccillo, D. A.; Tzan, N. R.; Edmonds, D. M.
Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23 000 pregnancies.
Pediatr. 82 (1988) 181-192
- 347 Sfameni, S. F.; Skurrie, I. J.; Gilbert, G. L.
Antenatal screening for congenital infection with rubella, cytomegalovirus and toxoplasma.
Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 26 (1986) 257-260
- 348 Shaikh, S.; Schwab, I. R.; Morse, L. S.
Association of ocular toxoplasmosis and thymoma.
Retina 17 (1997) 354-356

- 349 Sharma, S. D.; Mullenax, J.; Araujo, F. G.; Erlich, H. A.; Remington, J. S.
Western blot analysis of the antigens of *Toxoplasma gondii* recognized by human IgM and IgG antibodies.
J. Immunol. 131 (1983) 977-983
- 350 Sidikaro, Y.; Silver, L.; Holland, G. N.; Kreiger, A. E.
Rhegmatogenous retinal detachments in patients with AIDS and necrotizing retinal infections.
Ophthalmology 98 (1991) 129-135
- 351 Siegenthaler, W.
"Differentialdiagnose innerer Krankheiten"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988, 16. Aufl.
- 352 Siim, J. C.
Acquired toxoplasmosis. Report of seven cases with strongly positive serologic reactions.
J. Am. Med. Ass. 147 (1951) 1641
- 353 Siim, J. C.
Studies on acquired toxoplasmosis. II. Report of a case with pathological changes in a lymph node removed at biopsy.
Acta Path. Microbiol. Scand. 30 (1952) 104
- 354 Simon, C.
Toxoplasmose bei Neugeborenen.
In: "Infektionen durch *Toxoplasma gondii*", Shah, P. M.; Stille, W. (Hrsg.),
Socio-medico Verlag, Gräfelfing, 1992, 2. Auflage, 44-52
- 355 Simon, C.; Wilkinson, P.
"Diagnosis of infectious diseases - new aspects"
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1986
- 356 Skinner, L. J.; Chatterton, J. M.; Joss, A. W. L.; Moir, I. L.; Ho-Yen, D. O.
The use of an IgM immunosorbent agglutination assay to diagnose congenital toxoplasmosis.
J. Med. Microbiol. 28 (1989) 125-128
- 357 Skorska, I.; Soubrane, G.; Coscas, G.
Toxoplasmic choroiditis and subretinal neovessels.
J. Fr. Ophthalmol. 7 (1984) 211-218
- 358 Smith, R. E.; Nozik, R. A. (Hrsg.)
Toxoplasmotic Retinochorioiditis.
In: "Uveitis. A clinical approach to diagnosis and management"
Williams and Wilkins, 1989, 128-134

- 359 Smolin, G.; O'Connor, G. R.
Immunologie des Auges.
In: "Bücherei des Augenarztes"
Enke Verlag, Stuttgart, 1985, Bd. 100, 1-278
- 360 Speirs, G. E.; Hakim, M.; Calne, R. Y.; Wreghitt, T. G.
Relative risk of donor transmitted *Toxoplasma gondii* in heart, liver, and kidney transplant recipients.
Clin. Transplant. 2 (1988) 257-260
- 361 Spires, R.
Ocular toxoplasmosis.
J. Ophthalmic. Nurs. Technol. 12 (1993) 175-178
- 362 Splendore, A.
Uno nuovo protozoa parasite die conigli: incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uomo.
Rev. Soc. Sci. Sao Paolo 3 (1908) 109-112
- 363 Sprössig, M.; Angerer, G.
"Mikrobiologisches Vedemecum"
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1988
- 364 Stepick-Biek, P.; Thulliez, P.; Araujo, F. G.; Remington, J. S.
IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis.
J. Infect. Dis. 162 (1990) 270-273
- 365 Straub, W.
"Toxoplasrose des Auges"
Karger, Basel, 1955
- 366 Stray-Pedersen, B.
A prospective study of acquired toxoplasmosis among 8043 pregnant women in the Oslo area.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136 (1980) 399-406
- 367 Stray-Pedersen, B.
Infants potentially at risk for congenital toxoplasmosis.
Am. J. Dis. Child 134 (1980) 638-642
- 368 Stray-Pedersen, B.
Toxoplasma infection and pregnancy.
Thesis, Oslo University. AS Bryne (1978) 1-109

- 369 Stray-Pedersen, B.
Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 23-31
- 370 Stray-Pedersen, B.; Jenum, P.
Current status of toxoplasmosis in pregnancy in Norway.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 80-83
- 371 Stray-Pedersen, B.; Lorentzen-Styr, A. M.
The prevalence of *Toxoplasma* antibodies among 11736 pregnant women in Norway.
Scand. J. Infect. Dis. 11 (1979) 159-165
- 372 Stray-Pedersen, B.; Pedersen, J. O.; Omland, T.
Estimations of the incidence of toxoplasma infections among pregnant women from different areas in Norway.
Scand. J. Infect. Dis. 11 (1979) 247-252
- 373 Stur, M.; Grabner, G.; Huber-Spitzy, V.; Picher, O.
Diagnose und Therapie der Retinochorioiditis toxoplasmotica.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 185 (1984) 384-385
- 374 Stürchler, D.; Berger, R.; Just, M.
Die konnatale Toxoplasmose in der Schweiz.
Schweiz. Med. Wochenschr. 117 (1987) 161-167
- 374a Suter, B. J.; Blatter, S.; Bittar, M.; Viollier, E. H.
Toxoplasmose-IgG-Avidität: Welchen Stellenwert hat sie in der Schwangerschaft?
Schweiz. Med. Wochenschr. 129 (1999) 1938-1941
- 375 Suzuki, Y.; Conley, F. K.; Remington, J. S.
Treatment of toxoplasmic encephalitis in mice with recombinant gamma interferon.
Infect. Immun. 58 (1990) 3050-3055
- 376 Suzuki, Y.; Thulliez, P.; Remington, J. S.
Use of acute-stage-specific antigens of *Toxoplasma gondii* for serodiagnosis of acute toxoplasmosis.
J. Clin. Microbiol. 28 (1990) 1734-1738
- 377 Tabbara, K. F.; Dy-Liacco, J.; Nozik, R. A.; O'Connor, G. R.; Blackman, H. J.
Clindamycin in chronic toxoplasmosis. Effect of periocular injections on recoverability of organisms from healed lesions in the rabbit eye.
Arch. Ophthalmol. 97 (1979) 542-544

- 378 Tabbara, K. F.; O'Connor, G. R.
Ocular tissue absorption of clindamycin phosphate.
Arch.Ophthalmol. 93 (1975) 1180-1185
- 379 Tabbara, K. F.; O'Connor, G. R.
Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine.
Ophthalmology 87 (1980) 129-134
- 380 Takahashi, E. E. H.; Rossi, C. L.
Use of three immunological techniques for the detection of *Toxoplasma* spIgA antibodies in acute toxoplasmosis.
J. Clin. Pathol. 47 (1994) 1101-1104
- 381 Tenter, A. M.; Johnson, A. M.
Recognition of recombinant *Toxoplasma gondii* antigens by human sera in an ELISA.
Parasitol. Res. 77 (1991) 197
- 382 Thalhammer, O.
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier.
W. Maudrich, Wien, Bonn, 1957
- 383 Thalhammer, O.
Toxoplasmose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 106 (1981) 1051
- 383a Thomas, L.
Schwangerschaftsüberwachung.
In: "Labor und Diagnose", Thomas, L. (Hrsg.)
TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/M., 1998, 5. Auflage, 1137-1144
- 384 Thorburn, H.; Williams, H.
A stable haemagglutinating antigen for detecting toxoplasma antibodies.
J. Clin. Pathol. 25 (1972) 762-767
- 385 Thulliez, P.
Screening programme for congenital toxoplasmosis in France.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 43-45
- 386 Thulliez, P.; Daffos, F.; Forestier, F.
Diagnosis of toxoplasma infection in the pregnant woman and the unborn child: current problems.
Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 84 (1992) 18-22

- 387 Thulliez, P.; Remington, J. S.; Santoro, F.; Ovlaque, G.; Sharma, S. D.; Desmonts, G.
Une nouvelle réaction d'agglutination pour le diagnostic du stade évolutif de la
toxoplasmose acquise.
Pathol. Biol. 34 (1986) 173
- 388 Tiller, F. W.; Henne, G.; Diener, L.
Serologische Toxoplasmose-Überwachung in der Schwangerschaft mittels
Enzymimmunoassay (EIA). Erste Erfahrungen.
Zentralbl. Gynäkol. 105 (1983) 1101-1103
- 389 Torres, R. A.; Barr, M.; Thorn, M.; Gregory, G.; Kiely, S.; Chanin, E.; Carlo, C.;
Martin, M.; Thornton, J.
Randomized trial of dapsone and aerolized pentamidine for the prophylaxis of
Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis.
Am. J. Med. 95 (1993) 573-583
- 390 Torres, R. A.; Weinberg, W.; Stansell, J.; Leoung, G.; Kovacs, J.; Rogers, M.; Scott, J.
and the Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group
Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients
with AIDS.
Clin. Infect. Dis. 24 (1997) 422-429
- 390a Toxoplasmose bei Mutter und Kind - Erkennung, Behandlung und Verhütung.
Bekanntmachung der Robert-Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 42 (1999) 606-609
- 391 Toxoplasmosis and pregnancy.
Recommendations of the Advisory Board of the Federal Health Office, Berlin, 1991
- 392 Turunen, H.; Vuorio, K. A.; Leinikki, P. O.
Determination of IgG, IgM and IgA antibody responses in human toxoplasmosis by
enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
Scand. J. Infect. Dis. 15 (1983) 307-311
- 393 Van Gelder, P.; Bosman, F.; De Meuter, F.; van Heuverswyn, H.; Hérion, P.
Serodiagnosis of toxoplasmosis by using a recombinant form of the 54-kilodalton rhostry
antigen expressed in Escherichia coli.
J. Clin. Microbiol. 31 (1993) 9-15
- 394 van Loon, A. M.
Laboratory diagnosis of toxoplasmosis.
Int. Ophthalmol. 13 (1989) 377-381

- 395 van Loon, A. M.; van der Vogt, J. T. M.; Meessen, F. W. A.; van der Veen, J.
Enzyme-linked immunosorbent assay that uses labelled antigen for detection of immunoglobulin M and A antibodies in toxoplasmosis: comparison with indirect immunofluorescence and double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay.
J. Clin. Microbiol. 17 (1983) 997-1004
- 396 Vaudaux, B.; Rudin, Ch.; Kind, C.; Schaad, U. B.; Gnehm, H. E.; Nadal, D.; Suter, S.; Calame, A.; Hohlfeld, P.
Toxoplasmose congénitale: prise en charge pédiatrique.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 70S-81S
- 397 Verbreek, F. D.; Galema, M.; van den Horn, G. H.; Bruinenberg, M.; Luyendijk, L.; Danner, S. A.; Kijlstra, A.
Serological and polymerase chain reaction-based analysis of aqueous humour samples in patients with AIDS and necrotizing retinitis.
AIDS 10 (1996) 1091-1099
- 398 Verhofstede, C.; Van Gelder, P.; Rabaey, M.
The infection-stage-related IgG response to *Toxoplasma gondii* studied by immunoblotting.
Parasitol. Res. 74 (1988) 516-520
- 399 Villena, I.; Chemla, C.; Quereux, C.; Dupouy, D.; Leroux, B.; Foudrinier, F.; Pinon, J.-M.
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception.
Prenat. Diagn. 18 (1998) 1079-1081
- 400 Wagle, N. M.; Deshpande, C. K.; Bhave, G. G.
Serodiagnosis of toxoplasmosis by indirect haemagglutination test.
J. Postgrad. Med. 30 (1984) 163-166
- 401 Weiland, H.; Kühn, D.
Experimentelle *Toxoplasma*-Infektionen bei der Katze. II. Entwicklungsstadien des Parasiten im Darm.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 83 (1970) 128-132
- 402 Weinman, D.; Chandler, A. H.
Toxoplasmosis in man and swine - an investigation of the possible relationship.
JAMA 161 (1956) 229-232
- 403 Wenkel, H.; Schönherr, U.
Retinochoroiditis als diagnostischer Hinweis auf eine akute systemische Toxoplasmose bei einem immunkompetenten Patienten.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 207 (1995) 314-315

- 404 Werner, H.
Der Nachweis von *Toxoplasma gondii* durch den Tierversuch.
Z. Tropenmed. Parasitol. 17 (1966) 328
- 405 Werner, H.; Janitschke, K.
Aktuelle Probleme der Serodiagnostik der Toxoplasmose unter besonderer
Berücksichtigung der Schwangerenvorsorge.
Bundesgesundheitsblatt 28 (1985) 240
- 406 Wildführ, G.
Epidemiologie der Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte", Wildführ, G.; Wildführ, W.
(Hrsg.),
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1975, 1. Auflage, 71-95
- 407 Wildführ, W.
Der Erreger der Toxoplasmose - *Toxoplasma gondii* Nicolle und Manceaux 1908.
In: "Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte", Wildführ, G.; Wildführ, W.
(Hrsg.),
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1975, 1. Auflage, 15-45
- 408 Wildführ, W.; Wildführ, G.
Spezifische Diagnose der Toxoplasmose.
In: "Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte", Wildführ, G.; Wildführ, W.
(Hrsg.),
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1975, 1. Auflage, 47-70
- 409 Willerson jr., D.; Aaberg, T. M.; Reeser, F.; Meredith, T. A.
Unusual ocular presentation of acute toxoplasmosis.
Br. J. Ophthalmol. 61 (1977) 693-698
- 410 Williams, H.
Toxoplasmosis in the perinatal period.
Post. Grad. Med. J. 53 (1977) 614-617
- 411 Williams, K. A. B.; Scott, J. M.; MacFarlane, D. E.; Williamson, J. M. W.; Elias Jones, T.
F.; Williams, H.
Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in the West of Scotland.
J. Infect. 3 (1981) 219-229
- 412 Williamson, T. H.; Meyer, P. A. R.
Branch retinal artery occlusion in toxoplasma retinochoroiditis (letter).
Br. J. Ophthalmol. 75 (1991) 253

- 413 Wilson, C. B.; Remington, J. S.; Stagno, S.; Reynolds, D. W.
Development of adverse sequelae in children born with subclinical toxoplasma infection.
Pediatr. 66 (1980) 767-774
- 414 Witte, H. M.; Piekarski, G.
Die Oozysten-Ausscheidung bei experimentell infizierten Katzen in Abhängigkeit vom
Toxoplasma-Stamm.
Z. Parasitenk. 33 (1970) 358-360
- 415 Wolf, A.; Cowen, D.; Paige, B. H.
Human toxoplasmosis. Occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by
transmission to animals.
Science 89 (1939) 226
- 416 Wolf, A.; Cowen, D.; Paige, B. H.
Toxoplasmic encephalomyelitis III. A new case of granulomatous encephalomyelitis
due to a protozoon.
Am. J. Pathol. 15 (1939) 657-694
- 417 Wong, S. Y.; Hajdu, M.-P.; Ramirez, R.; Thulliez, P.; McLeod, R.; Remington, J. S.
Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and
toxoplasmosis.
J. Clin. Microbiol. 31 (1993) 2952-2959
- 418 Zuber, P.; Jacquier, P.
Epidémiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial.
Schweiz. Med. Wochenschr. 125, Suppl. 65 (1995) 19S-22S

7. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Auto Immune Deficiency Syndrome	ISAGA	Immunsorbent Agglutination Assay
AK	Antikörper	KBR	Komplementbindungsreaktion
ANA	Antinukleäre Antikörper	KG	Körpergewicht
ARN	Akute Retina-Nekrose	KM	Kontrastmittel
BSG	Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit	LAT	Latexagglutinationstest
CMV	Cytomegalovirus	LDH	Laktat-Dehydrogenase
CT	Computertomogramm	MEIA	Microparticle Enzyme Immunoassay
DA	Direkter Agglutinationstest	MRT	Magnetresonanztomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus	PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
ELIFA	Enzyme-linked-Immunofiltration-Assay	PCR	Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay	PD	Papillendurchmesser
FTA-Test	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Test	p. i.	post infectionem
γ-GT	γ -Glutamyltransferase	RF	Rheumafaktoren
GK	Glaskörper	SFT	Sabin-Feldman-Test
HAT	Hämagglutinationstest	SLE	Systemischer Lupus erythematodes
HIV	Human Immunodeficiency Virus	SPF	Specific pathogene free
HSV	Herpes-simplex-Virus	SS	Schwangerschaft
IFN-γ	Interferon- γ	SSW	Schwangerschaftswoche
IFT	Immunfluoreszenztest	T. gondii	Toxoplasma gondii
IgA	Immunglobulin A	TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
IgE	Immunglobulin E	TPHA-Test	Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest
IgG	Immunglobulin G	VK	Vorderkammer
IgM	Immunglobulin M	VZV	Varizella-zoster-Virus
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest	ZNS	Zentralnervensystem
IL-2	Interleukin-2		

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation danke ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Disko, Institut für Medizinische Mikrobiologie der TU München.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Inge von Truchseß, Abteilung für Virologie der TU München, bedanken, die mir vor allem bei der Auswahl der Abbildungen eine große Hilfe war.

Besonderen Dank schulde ich meinem Ehemann Holger für seine liebevolle und geduldige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Molzberger, geb. Kuttner
Vorname:	Susanne
Geburtsdatum/-ort:	21.06.72, Zittau
Anschrift:	Feichtetstr. 23 82343 Pöcking
Familienstand:	verheiratet
Nationalität:	deutsch

Bildungsgang

1979-1989	Allgemeinbildende Oberschule Zittau
1989-1991	Erweiterte Oberschule (Gymnasium) Zittau Abitur 1991
ab 5/92	Studium der Medizin an der LMU München
ab 5/94	Studium der Medizin an der TU München (9.11.1998: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Gesamtnote: 2,16)
29.11.1999 bis 28.05.2001	Ärztin im Praktikum, Abteilung für Virologie der TU München
29.05.2001	Erteilung der Approbation
29.05.2001 bis 28.08.2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Abteilung für Virologie der TU München