

DISSERTATION

Okuläre Toxoplasmose: Klinik und Diagnostik  
Korrelation zwischen Alter und klinischem Befund

Ocular Toxoplasmosis: Clinical Presentation and Diagnosis  
Correlation between Age and Clinical Findings

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Armin Taghavi Eraghi

Erstbetreuer: Prof. Dr. Uwe Pleyer

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Inhalt

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1    Okuläre Toxoplasmose .....	9
1.2    Der Erreger .....	9
1.3    Epidemiologie .....	10
1.4    Pathogenese und Transmission.....	12
1.5    Klinik .....	15
1.5.1    Systemische klinische Manifestation .....	15
1.5.2    Klinische Manifestation der okulären Toxoplasmose .....	16
1.5.3    Mögliche Komplikationen .....	18
1.6    Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation .....	19
1.7    Kongenitale Toxoplasmose.....	20
1.8    Diagnose der okulären Toxoplasmose.....	22
1.9    Therapie der okulären Toxoplasmose .....	24
1.10    Zielsetzungen der Arbeit .....	26
<b>2 Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1    Patienten .....	27
2.2    Demographie und Staatsangehörigkeit.....	27
2.3    Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation .....	27
2.4    Klinische Befunde .....	28
2.5    Falldauer.....	29
2.6    Kongenitale Toxoplasmose.....	29
2.7    Erstmanifestation und Rezidiv.....	29
2.8    Alter bei Erstmanifestation .....	30
2.9    Visus und Visusentwicklung .....	30
2.10    Kammerwasseranalyse.....	30
2.11    Bestimmung der Läsionsgröße .....	31
2.12    Therapie der okulären Toxoplasmose .....	31
2.13    Statistik.....	32
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
3.1    Patienten .....	33

3.2	Staatsangehörigkeit.....	33
3.3	Altersverteilung .....	33
3.4	Geschlechterverteilung und Augenbeteiligung .....	35
3.5	Klinische Symptome und Befunde.....	36
3.6	Abhängigkeiten der Visuentwicklung .....	37
3.7	Übergreifen auf weitere Augenkompimente.....	40
3.8	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	40
3.9	Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation .....	41
3.10	Herdlokalisierung .....	45
3.11	Herdgröße .....	48
3.12	Erstmanifestation und Rezidiv.....	50
3.13	Kongenitale Toxoplasmose.....	54
3.14	Komplikationen .....	54
3.15	Augeninnendruck .....	55
3.16	Falldauer und Therapie.....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1	Epidemiologie.....	59
4.2	Geschlechterverteilung und geschlechtsspezifische Unterschiede.....	60
4.3	Augenbeteiligung und kongenitale Toxoplasmose.....	61
4.4	Abhängigkeiten der Visuentwicklung .....	61
4.5	Übergreifen auf weitere Augenkompimente.....	63
4.6	Einflüsse des Alters auf die klinische Manifestation .....	63
4.7	Morphologie und Lokalisation der Herdbefunde .....	65
4.8	Erstmanifestation und Rezidiv.....	66
4.9	Einfluss eines verminderten Immunstatus auf den klinischen Befund.....	67
4.10	Komplikationen .....	67
4.11	Augeninnendruck .....	68
4.12	Therapie und Rezidivrisiko .....	69
4.13	Limitationen und Ausblick .....	72
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>86</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>
	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>89</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>
	<b>Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....</b>	<b>91</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Entwicklungszyklus von <i>Toxoplasma gondii</i> .....	14
<b>Abbildung 2:</b> Giemsa gefärbte Tachyzoiten 1000x Vergrößerung.....	14
<b>Abbildung 3:</b> <i>T. gondii</i> Zyste bestehend aus multiplen Protozoen innerhalb einer Zelle aus dem Auge eines zwei Monate alten Kindes.....	14
<b>Abbildung 4:</b> Fundusbild einer 29-jährigen Patientin mit aktivem Herd juxtapapillär und einer älteren pigmentierten Narbe am unteren Gefäßbogen .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Fundusbild einer 39-jährigen Patientin mit Rezidiv einer OT. Neue Läsion juxtapapillär mit unmittelbar benachbarter, älterer Läsion.....	29
<b>Abbildung 6:</b> Bestimmung der Läsionsgröße.....	31
<b>Abbildung 7:</b> Staatsbürgerschaft der Patienten mit Toxoplasmose-Retinochorioiditis .....	33
<b>Abbildung 8:</b> Altersverteilung der Patienten.....	34
<b>Abbildung 9:</b> Altersverteilung der Patienten mit Erstmanifestation .....	35
<b>Abbildung 10:</b> Altersverteilung der Patienten mit Rezidiv .....	35
<b>Abbildung 11:</b> Alter der Patienten bei Erstvorstellung in der Augenklinik, differenziert nach dem Geschlecht.....	35
<b>Abbildung 12:</b> Initialer Visus in logMAR bei Patienten mit makulärer und peripapillärer/peripherer Läsion .....	36
<b>Abbildung 13:</b> Visus in logMAR vor und nach Therapie. ....	37
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl der Patienten mit entzündlicher Beteiligung der Vorderkammer und des Glaskörpers, gruppiert nach Altersgruppe .....	41
<b>Abbildung 15:</b> Läsionsgröße in Abhängigkeit zum Alter des Patienten bei Vorstellung.....	43
<b>Abbildung 16:</b> Läsionsgröße in Abhängigkeit zum Alter (in Gruppen) der Patienten bei Vorstellung .	43
<b>Abbildung 17:</b> <i>T. gondii</i> Antikörperindex in Abhängigkeit zum Alter (in Jahren) .....	44
<b>Abbildung 18:</b> Fundusbild einer 14-jährigen Patientin mit kongenitaler Toxoplasmose .....	54
<b>Abbildung 19:</b> Fundusbild einer 58-jährigen Patientin mit positivem HIV-Status.....	67

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Visus Werte vor und nach Therapie & Visus Entwicklung in Abhängigkeit zu klinischen Befunden; univariate Analyse.....	38
<b>Tabelle 2:</b> Visus Werte vor und nach Therapie & Visus Entwicklung in Abhängigkeit zu klinischen Befunden; multivariate Analyse .....	39
<b>Tabelle 3:</b> Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden.....	42
<b>Tabelle 4:</b> Häufigkeiten und Korrelationen zwischen der Herdlokalisierung und klinischen Befunden .	46
<b>Tabelle 5:</b> Häufigkeiten und Korrelationen zwischen der Herdlokalisierung und klinischen Befunden in Abhängigkeit zur Herdgröße.....	47
<b>Tabelle 6:</b> Häufigkeiten und Korrelationen zwischen Herdgröße und klinischen Befunden .....	49
<b>Tabelle 7:</b> Häufigkeiten und Korrelationen zwischen dem Infektionsmodus (EM und Rezidiv) und klinischen Befunden .....	51
<b>Tabelle 8:</b> Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden, nur Patienten mit EM .....	52
<b>Tabelle 9:</b> Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden, nur Patienten mit Rezidiv .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ALCAM	Human activated leukocyte cell adhesion molecule
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome = erworbenes Immunschwächesyndrom
CME	Cystoides Makula Ödem
EM	Erstmanifestation
GKR	Glaskörperreaktion/Glaskörpertrübung („Haze“)
GWK	Goldmann-Witmer Koeffizient
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
ICAM	Intracellular adhesion molecule
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IOD	Intraokularer Druck
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
OH	Okuläre Hypertension
OT	Okuläre Toxoplasmose
Q-Q Diagramm	Quantil-Quantil Diagramm
PD	Papillen Durchmesser
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
TFN	Tumornekrosefaktor
T. gondii	Toxoplasma gondii
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VKR	Vorderkammerreiz
Vs.	Versus (gegenüber)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abstrakt

### Fragestellungen:

- 1) Wie manifestiert sich die okuläre Toxoplasmose (OT) demographisch und klinisch bei Patienten an einem Uveitis-Zentrum?
- 2) Existiert eine Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung und dem Patientenalter?

**Studiendesign:** monozentrische, retrospektive Kohortenstudie.

**Methoden:** Wir analysierten die Daten von 290 Patienten mit aktiver OT aus dem Uveitis-Zentrum der Charité Berlin. Pro Patient und Gruppe wurden verschiedene Variablen analysiert und verglichen. Berücksichtigt wurde das Alter bei Erstmanifestation und Rezidiv, Laborwerte, therapeutisches Regime, Läsionsgröße (in Papillendurchmesser = PD) und -anzahl, Lokalisation, inflammatorische Aktivität (Glaskörperreaktion und Vorderkammerreiz), Visus und Komplikationen der intraokularen Entzündung.

**Ergebnisse:** Das mittlere Alter bei Erstvorstellung mit aktiver OT betrug 37,7 Jahre (Median: 34 J.; Standardabweichung: 17,1 J.). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten okulären Manifestation betrug 28,7 Jahre (Median: 26 J.) bzw. 36,1 Jahre (Median: 34 J.) für Patienten mit Rezidiv. Eine primäre aktive OT wurde bei 29,1 % und eine Kombination aus alten Narben und aktiven Läsionen bei 70,9 % der Patienten bei der Erstvorstellung beim Ophthalmologen beobachtet. Eine erhöhte Entzündungsaktivität ( $p < 0,005$ ), ausgedehnte Netzhautläsionen ( $p < 0,005$ ) und eine schlechtere Visusentwicklung ( $p = 0,036$ ) standen im Zusammenhang mit dem höheren Patientenalter. Eine Makulabeteiligung (24,3 % der Patienten) korrelierte positiv mit Komplikationen (Makula-/peripapilläres Ödem, Netzhautablösung) und schlechterem Visus ( $p < 0,005$ ) und negativ mit einer Entzündungsaktivität. Komplikationen wurden häufiger bei Patienten mit primärer OT beobachtet ( $p = 0,046$ ) und waren meist von einer Panuveitis ( $p = 0,018$ ) und einer längeren Krankheitsdauer ( $p = 0,037$ ) begleitet. Des Weiteren waren Panuveitis ( $p = 0,025$ ), okuläre Hypertension ( $p = 0,037$ ) und eine bessere Visusentwicklung ( $p = 0,035$ ) assoziiert mit dem Vorliegen einer primären OT. Eine bilaterale Beteiligung zeigte sich überwiegend (66,7 %) bei Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose ( $p < 0,005$ ), die bei der Erstvorstellung auch häufiger Makulanarben ( $p < 0,005$ ) und einen schlechteren Visus aufwiesen. Größere Läsionen erforderten häufiger systemische Steroide ( $p = 0,02$ ). Die meisten Patienten (75 %) erhielten Clindamycin als Therapie gefolgt von 28,4 % der Patienten, die mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol behandelt wurden.

**Schlussfolgerungen:** In unserer Patientenkohorte besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und einer Reihe von klinisch relevanten Parametern. Zudem stellten sich neben dem Patientenalter, die Erstmanifestation und die retinale Herdlokalisierung als weitere Einflussgrößen dar, welche zur Schwere der intraokularen Entzündung und zum Auftreten von okulären Komplikation beitragen.

## Abstract English

### Purpose:

- 1) How does ocular toxoplasmosis (OT) manifest demographically and clinically.
- 2) Is there a correlation between clinical presentation and complications with patients age?

**Design:** Monocentric, retrospective observational cohort study.

**Methods:** We reviewed the medical records of 290 patients with active OT at the Uveitis Center at "Charité Universitätsmedizin Berlin". Various variables were analysed and compared per patient and group, including age at onset and recurrence, laboratory findings, therapeutic regime, lesion size (in papillary diameter = PD) and number, location, inflammatory activity (such as vitreous haze and anterior uveitis), visual acuity and complications of intraocular inflammation.

**Results:** Mean age at first presentation with an active OT lesion was 37.7 years (Median: 34y.). The mean reported age at the time of first ocular manifestation was 28.7 years (Median: 26y.) and 36.1 years (Median: 34y.; standard deviation: 17.1y.) for patients with recurrence. Primary active OT were observed in 29.1 % and a combination of old scars and active lesions in 70.9 % of patients at first presentation to the ophthalmologist. Increased inflammatory activity ( $p < 0.005$ ), extensive retinal lesions ( $p < 0.005$ ) and worse visual outcome ( $p = 0.036$ ) were related to older patient age. Macular involvement (24.3 % of patients) correlated positively with complications (macular/peripapillary oedema, retinal detachment) and worse visual outcome ( $p < 0.005$ ) and negatively with inflammatory activity. Complications were more frequently observed in patients with primary OT ( $p = 0.046$ ) and were mostly accompanied by pan uveitis ( $p = 0.018$ ) and longer duration of the disease ( $p = 0.037$ ). Furthermore, pan uveitis ( $p = 0.025$ ), ocular hypertension ( $p = 0.037$ ) and better visual development ( $p = 0.035$ ) were associated with the presence of primary OT. Bilateral involvement was predominantly (66.7 %) found in patients with congenital toxoplasmosis ( $p < 0.005$ ), who also showed more macular scars at first presentation ( $p < 0.005$ ) and a poorer visual outcome. Larger lesions required systemic steroids more often ( $p = 0.02$ ). Most patients (75 %) received Clindamycin as the antiparasitic drug, followed by 28.4 % of patients who received Trimethoprim/Sulfamethoxazole.

**Conclusions:** Our patient cohort showed a significant correlation between age and several clinically relevant parameters. In addition to patient age, primary OT and the retinal location of the lesion were further influencing factors that contribute to the severity of the intraocular inflammation and the occurrence of ocular complications.



# 1 Einleitung

## 1.1 Okuläre Toxoplasmose

Die okuläre Toxoplasmose (OT) stellt die häufigste Form der infektiösen Uveitis posterior dar. Sie wird durch das obligat intrazelluläre Protozoen (Parasiten) *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) verursacht. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit *T. gondii* infiziert, wobei die Serokonversion gegen *T. gondii* weltweit sehr variabel ist und Abhängigkeiten zu Essgewohnheiten, Hygiene und Klima bestehen. Die EM verläuft meistens subklinisch, allerdings treten bei manchen Personen zervikale Lymphadenopathien oder unterschiedlich schwere okuläre Entzündungen auf.<sup>1</sup> Die daraus resultierende, häufig irreversible Sehinderung mit einem Erblindungsrisiko von nahezu 25 %, vermindert die Lebensqualität und stellt eine wesentliche sozioökonomische Last dar, insbesondere in Entwicklungsländern.<sup>2,3</sup>

## 1.2 Der Erreger

Der Parasit *Toxoplasma gondii* ist ein obligates intrazelluläres Protozoon, welches zu den Phylum Apicomplexa, Subklasse Coccidia gehört. Er durchläuft verschiedene Entwicklungsstadien differenziert in Oocysten, Tachyzoiten und Zysten. Der Erreger verfügt außer während der Zellteilung in Katzen über ein haploides Genom, welches ca.  $8 \times 10^7$  Basen-Paare enthält.<sup>4</sup> Bisher werden 3 Haupterregerstämme (I, II, III) von *T. gondii* klassifiziert. Dabei ist der Genotyp II der häufigste Stamm in Europa.<sup>5</sup> Andere, atypische Erregerstämme können durch Rekombination entstehen und kommen hauptsächlich in Südamerika vor. Sie werden gegenüber den Genotypen in Europa als weitaus virulenter angesehen.<sup>6-9</sup>

### Oocysten:

Mitglieder der Katzenfamilie sind die Endwirte von *T. gondii*. Die Replikation des Parasiten findet im Darmtrakt der Katze statt und führt zu einer Produktion von Oocysten. Während der akuten Infektion werden mehrere Millionen Oocysten ( $10 \times 12 \mu\text{m}$ ) mit den Faeces der Katze für 7-12 Tage ausgeschieden. Nach der Sporulation (welche zwischen 1 und 21 Tage geschieht)

sind die mit Sporozoiten geladenen Oocysten infektiös, sobald sie von jeglichen Säugetieren aufgenommen werden und führen anschließend zum Tachyzoiten Stadium. Dabei sind sie unter warmen und feuchten Bedingungen monatelang infektiös.<sup>1</sup>

#### Tachyzoiten:

Tachyzoiten (2-4 µm breit und 4-8 µm lang) sind sichelförmig und stellen das rapide Replikationsstadium des Parasiten dar. Sie gelangen in alle kernhaltigen Zellen durch aktives Eindringen und formen intrazellulär eine cytoplasmatische Vakuole.<sup>10</sup> Nach wiederholter Replikation rupturieren die Wirtszellen und die Tachyzoiten werden innerhalb des Blutstroms disseminiert und können mehrere Gewebestrukturen darunter das ZNS, Auge, Skelettmuskeln, Herzmuskel und Plazenta infizieren. Die Replikation führt zum Zelltod und dem Befall von Nachbarzellen. Die Tachyzoitenform sorgt für eine starke inflammatorische Antwort und Gewebsschädigung und verursacht dadurch die klinische Manifestation der Erkrankung. Tachyzoiten transformieren zu Bradyzoiten unter Druck der Immunantwort und formen Zysten.<sup>1</sup>

#### Zysten:

Bradyzoiten persistieren in Zysten innerhalb der Wirtszelle. Sie sind morphologisch identisch zu Tachyzoiten, aber vermehren sich langsam. Gewebszysten enthalten tausende Bradyzoiten und bilden sich innerhalb der Wirtszellen im Gehirn, Skelett- und Herzmuskeln. Bradyzoiten können aus Zysten freigesetzt werden, wieder zu Tachyzoiten transformieren und für Rezidive der Infektion sorgen. Dies betrifft vornehmlich immungeschwächte Patienten. Zysten bilden ein infektiöses Stadium für Zwischen- und Endwirte und spielen eine entscheidende Rolle bei der Übertragung.<sup>1</sup>

### **1.3 Epidemiologie**

Die postnatal erworbene OT tritt in ungefähr 2 von 100 seropositiven Individuen auf. Daraus lässt sich ableiten, dass ca. eine von 400 Personen auf der Welt eine durch *T. gondii* hervorgerufene posteriore Uveitis haben wird.<sup>11</sup> Mit geschätzt 250.000 Fällen in einem 2-Jahres Zeitraum in den USA wird damit auch die Last auf das Gesundheitssystem deutlich.<sup>12</sup> Das Risiko sich zu infizieren, variiert allerdings geographisch und hängt größtenteils von der

Freisetzung und Verteilung von Oocysten in der Umwelt, Fleischkonsum, Ernährungs- und Hygiene-Gewohnheiten einer Population und klimatischen Bedingungen ab.

Die Art des Fleisches (hauptsächlich Schwein und Lamm) sowie die Zubereitung (vor allem rohes oder unzureichend gegartes Fleisch) sind entscheidende Faktoren für ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Gewebszysten enthaltenem Fleisch.<sup>13</sup> Als Konsequenz einer industrialisierten Fleischproduktion sorgt eine konsequente Stallhaltung von Viehbestand, eine sterile Fütterung und eine Vermeidung von Kontakt mit Nagetieren und Katzen für eine Prävalenz von unter 5 % von *T. gondii* in Schweinen in westlichen Ländern.<sup>14</sup> Dadurch ist das Risiko einer Infektion und Serokonversion in den meisten Ländern rückläufig, in denen weniger Fleisch konsumiert wird und Hygiene-Standards hoch sind.<sup>15</sup> Allerdings gibt es Befürchtungen, dass durch verbessertes Tierwohl, tierfreundliche Fleischproduktion und Freilandhaltung das Auftreten von *T. gondii* in Fleischprodukten wieder erhöht wird und dies Konsumenten einem erhöhten Risiko aussetzt.<sup>16</sup>

Zudem stellt mit Oocysten kontaminiertes Trinkwasser eine weitere Ursache für Infektionen dar. Mehrere Epidemien sind bereits in Brasilien und Kanada darauf zurückzuführen.<sup>17,18</sup> Das Trinken von ungefiltertem Trinkwasser stellt ein hohes Risiko für Infektionen dar, besonders in Ländern mit feuchten Klimabedingungen. Eine voranschreitende Erderwärmung könnte ebenfalls eine Auswirkung auf die *T. gondii* Prävalenz für den Menschen haben.<sup>19</sup>

Ein signifikanter Rückgang der Seroprävalenz wurde in einigen Teilen Europas beobachtet, welche in den Niederlanden beispielweise von 35,2 % im Jahr 1996 auf 18,5 % im Jahr 2006 sank.<sup>20</sup> Auch konnte in Frankreich ein Rückgang der Seroprävalenz bei Schwangeren beobachtet werden, welche 1960 noch bei 80 % lag und bis 2003 auf 44 % sank. Gleichzeitig sinkt dadurch allerdings die immunmodulierte Protektion für den Fötus, da bei einer Erstinfektion während der Schwangerschaft eine vertikale Transmission auftreten kann.<sup>21</sup>

In Deutschland liegt die Seroprävalenz bei Erwachsenen (18-79 Jahre) bei nahezu 50 % mit einem linearem Anstieg im Alter (1 % pro Jahr) von 20 % bei jungen Erwachsenen (18-29 Jahre) bis 77 % in der Altersgruppe 70-79.<sup>22</sup> Weltweit wird eine Seroprävalenz von 30-50 % der Bevölkerung geschätzt und liegt damit höher als die latente Tuberkulose, welche ungefähr ein Drittel der weltweiten Population betrifft.<sup>23</sup>

## 1.4 Pathogenese und Transmission

Die Infektion mit *T. gondii* erfolgt beim Menschen hauptsächlich durch (von Faeces infizierter Katzen) kontaminierte Nahrungsmittel, die Aufnahme von Gewebszysten von Zwischenwirten oder durch kontaminiertes Wasser.

Nach Aufnahme dringt der Erreger durch den „Moving Junction“ Mechanismus in die Darmepithel-Zellen ein oder wird durch diese phagozytiert. Intrazellulär induziert *T. gondii* die Bildung von parasitophoren Vakuolen, welche sekretierte parasitäre Proteine enthalten und Wirtsproteine ausgrenzen. Dadurch wird der Phagosom-Aufbau und die Lysosomen-Fusion verhindert. Innerhalb dieser Vakuole erfolgt dann die Transformation zu schnell replizierenden Tachyzoiten, die nach Lyse der Wirtszelle schließlich die Blutbahn erreichen.<sup>24</sup>

Die Infektion mit *T. gondii* führt zu einer starken T-Helfer-Zell Antwort, welche durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, darunter IL-12 (dendritischer Zellen), IFN- $\gamma$ , und TNF- $\alpha$  charakterisiert ist. Der Effekt dieser Zytokine und anderer immunologischer Mechanismen verhindert die schnelle Replikation von Tachyzoiten. Neben den dendritischen Zellen können auch Granulozyten zu einer frühen IL-12 Produktion beitragen.<sup>25</sup> Die aktivierten Makrophagen können intrazellulär *T. gondii* hemmen oder töten. Allerdings kann der Parasit, auch im frühen Stadium der Infektion dieser Reaktion entgegenwirken, indem er das Oberflächenprotein (MHC II) Antigen präsentierender Zellen herunter reguliert und mit Apoptose Mechanismen interagiert.<sup>26-28</sup> Dadurch kann der Parasit infizierte dendritische Zellen und Makrophagen als „trojanische Pferde“ nutzen, um über die gesamte Blutbahn zu disseminieren (Parasitämie) und Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke, Blut-Retina-Schranke transendothelial zu überqueren, um sein Zielorgan zu erreichen.<sup>29-31</sup> Beim Übergang der äußeren und inneren Blut-Retina Schranke docken die infizierten Leukozyten, aber auch freie Tachyzoiten an das Adhäsionsmolekül ICAM-1 (VCAM-1 und ALCAM nur für Leukozyten) an und überqueren somit das retinale Pigmentepithel.<sup>32,33</sup> Begünstigt wird dieser Prozess durch eine Hochregulation von ICAM-1 durch *T. gondii* infizierte (retinale) Endothelzellen und IFN- $\gamma$ , welches von den Immunzellen exprimiert wird.<sup>31,34</sup> Allerdings scheint der bevorzugte Weg über die innere Blut-Retina-Schranke zu sein, da *T. gondii* Zysten sich hauptsächlich in den inneren Netzhautschichten befinden.<sup>35</sup>

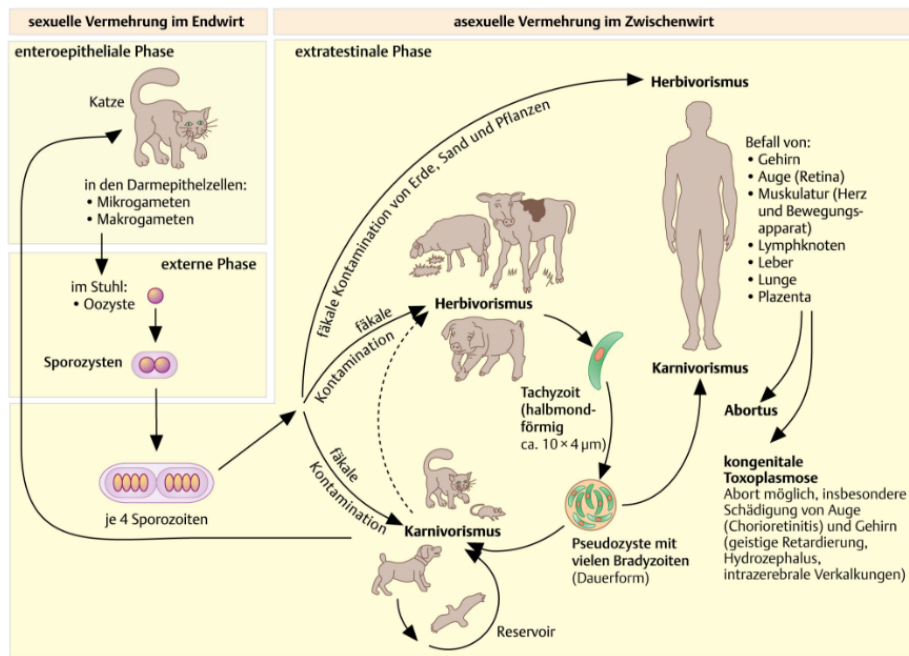
Sensibilisierte CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T Lymphozyten sind zytotoxisch für *T. gondii* infizierte Zellen. Proinflammatorische (Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ) und herabregulierende (IL-10, TGF- $\beta$ ) Zytokine sind jeweils an dieser immunologischen Antwort beteiligt. Der Anteil  $\gamma\delta$ T-Zellen ist während der akuten Infektion erhöht. Innerhalb von zwei Wochen nach Infektion können Antikörper (IgG, IgM, IgA und IgE) gegen diverse *T. gondii* Proteine nachgewiesen werden (IgA auf muköser Oberfläche scheint vor einer Reinfektion mit *T. gondii* zu schützen).

Allerdings scheint nach neuester Erkenntnis das von Th17 Zellen, welche durch TGF- $\beta$ , IL-1 und IL6 differenzieren, exprimierte IL-17 eine wesentliche Rolle bei diesem inflammatorischen Prozess zu spielen. Das Zytokin hat einen proinflammatorischen Effekt und ist an autoimmunem Prozessen beteiligt (Psoriasis, Rheumatoide Arthritis etc.). Damit ist es ebenfalls Teil chronischer Entzündungen und wirkt protektiv gegen extrazelluläre Bakterien und Pilze.<sup>36</sup> IL-17 Rezeptoren finden sich auf vielen Zelltypen, darunter auch Immunzellen und eine Stimulation führt zur Expression von verschiedenen Zytokinen und Chemokinen, welche zu einer Reifung und Rekrutierung von (neutrophilen) Granulozyten führt. Die Expression von IL-17 stellt einen Marker für die Schwere des Entzündungsprozesses und Entwicklung retinaler Läsionen dar.<sup>37,38</sup> Eine Hypothese ist, dass IL-17 die Barrierefunktion der RPE Zellen (Claudine und Occludine) beeinträchtigt und dadurch aktivierte Immunzellen, Antigene und Antikörper die Blut Retina Schranke passieren können, was zum Gewebsschaden führt.<sup>39</sup>

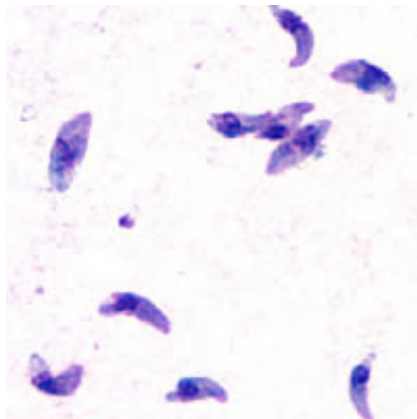
Wiederkehrende Episoden werden auf eine Vermehrung der Parasiten (Tachyzoiten) zurückgeführt, die aus den Netzhautzysten austreten.

Die Ursache für wiederkehrende Aktivitätsperioden ist nicht bekannt. Die IFN- $\gamma$ -abhängige, zellvermittelte Immunität spielt eine Hauptrolle bei der Resistenz gegen die Entwicklung von OT, wobei die Antikörperproduktion nicht ausreicht, um die Erkrankung einzudämmen.<sup>40</sup> Es wurde vermutet, dass Autoimmunität gegen das Netzhautgewebe an der OT beteiligt ist, aber das Vorhandensein und die genaue pathogene Rolle wurden nie genau festgestellt. Die Behandlung mit Immunsuppressiva verschlechtert und verlängert die Erkrankung. Begünstigt wird eine Infektion mitsamt Rezidiven daher bei Patienten mit einem immunsupprimierten Status wie AIDS oder nach Organtransplantation. Hier treten zudem häufiger multifokale und bilaterale Manifestationen sowie schwerere Verläufe auf. Eine Infektion birgt außerdem das Risiko einer tödlichen Toxoplasmose Enzephalitis.<sup>41,42</sup>

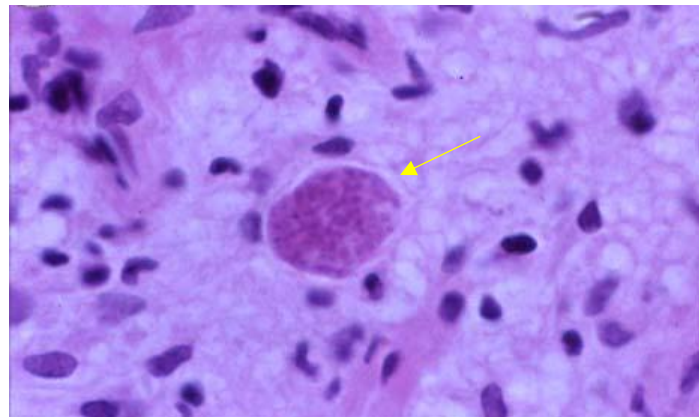
Die Inokulumgröße, Virulenz des Erregers, genetischer Hintergrund, Geschlecht und immunologischer Status haben einen Effekt auf den Verlauf der Infektion im menschlichen Organismus.<sup>1</sup>



**Abbildung 1:** Entwicklungszyklus von *Toxoplasma gondii*.  
Quelle: nach Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2019



**Abbildung 2:** Giemsa gefärbte Tachyzoiten 1000x Vergrößerung.  
Quelle: DPDx Image Library (2004): *Toxoplasma gondii*.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Toxoplasma\\_gondii\\_tachy.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Toxoplasma_gondii_tachy.jpg) (Zugriff: 31.07.2022)



**Abbildung 3:** *T. gondii* Zyste (gelber Pfeil) bestehend aus multiplen Protozoen innerhalb einer Zelle aus dem Auge eines zwei Monate alten Kindes.  
Quelle: Wollensak J.: Toxoplasmosis, Histology.  
<https://atlasophthalmology.net/photo.jsf;jsessionid=66D2FDAC930823393538E3731C2C5D44?node=2788&locale=en> (Zugriff: 31.07.2022)

## 1.5 Klinik

### 1.5.1 Systemische klinische Manifestation

Eine *T. gondii* Infektion verläuft bei immunkompetenten Personen (Erwachsene, Kinder, Schwangere) überwiegend inapparent. Allerdings können Symptome abhängig vom Immunstatus variieren. Bei 10 % der Betroffenen liegt ein selbstlimitierender und unspezifischer Krankheitsverlauf vor, der keine Therapie erfordert.<sup>1</sup> Typischerweise manifestiert sich eine isolierte zervikale oder occipitale Lymphadenopathie innerhalb 4-6 Wochen. In wenigen Fällen können auch Myokarditis, Polymyositis, Pneumonie, Hepatitis oder Enzephalitis bei immunkompetenten Patienten auftreten. Ein lebensbedrohlicher Verlauf kann allerdings bei immunkomprimierten Patienten bestehen, wobei typischerweise das ZNS betroffen sein kann und sich neurologisch am häufigsten durch Hemiparese und Sprachstörungen äußert.<sup>43</sup>

Die Toxoplasmose Retinochoroiditis kann konnatal oder postnatal erworben auftreten und aus einer akuten Infektion heraus oder aus einer Reaktivierung einer vorangegangenen Infektion entstehen. Im Gegensatz zu früheren Auffassungen geht man heutzutage von einer häufigeren postnatal erworbenen Infektion aus. Eine Differenzierung, ob die Erstinfektion konnatal oder bei Patienten mit Rezidiven postnatal erworben war, ist oft nicht zuverlässig möglich.<sup>44</sup>

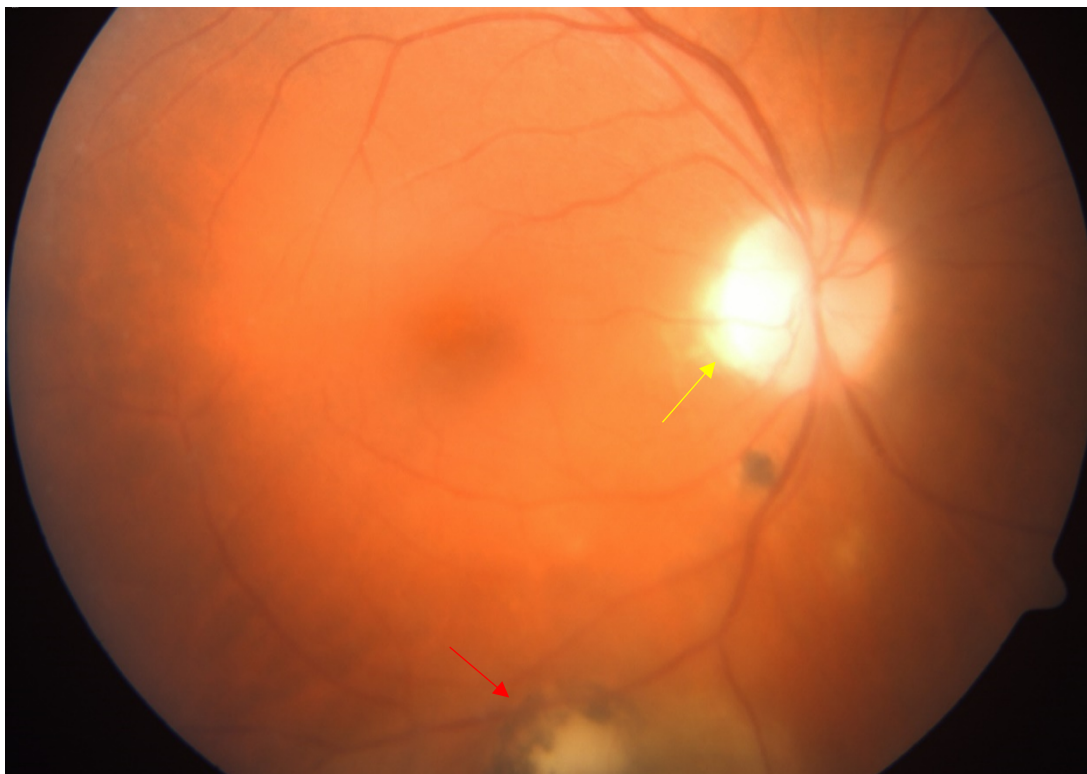
Zu den erregespezifischen Faktoren, die den klinischen Verlauf beeinflussen können, gehört der Genotyp der einzelnen Stammreihen des Parasiten. Während die Stammreihen II und III moderate Verläufe verursachen und hauptsächlich nur bei immundefizienten Patienten auftreten, verursacht der Genotyp I einen schweren klinischen Verlauf.<sup>45</sup>

Zu den Einflussgrößen des Wirts zählen Genpolymorphismen, welche MHC-Loci, ABCA4 Gen, Toll-like Rezeptoren und das Zytokinprofil betreffen.<sup>45</sup>

### 1.5.2 Klinische Manifestation der okulären Toxoplasmose

Die OT manifestiert sich durch eine fokal nekrotisierende Retinochoroiditis oft mit begleitender GKR. Häufig sind diese grau-weißlich und unscharf begrenzten Herde mit angrenzenden alten Narben assoziiert, welche auf ein Rezidiv im Rahmen einer Satellitenläsion hindeuten und die häufigste Form der Läsionen darstellen.<sup>2,46</sup> Jedoch finden auch häufig Episoden unbemerkt statt, sodass etwa 72 % der Patienten bei der ersten ophthalmologischen Untersuchung bereits eine Kombination aus aktiver und abgeheilter, vernarbter Läsion vorweisen.<sup>2</sup> Nach der (unbehandelten) Abheilung bleibt von dem aktiven Herd eine hyperpigmentierte Narbe zurück. Die Einbeziehung der Papille wird als juxtapapilläre Retinochoroiditis bezeichnet, welche eine Papillitis hervorrufen kann, die akut zu einem großen Skotom führt.<sup>47</sup>

Typischerweise treten Läsionen am hinteren Augenpol und innerhalb des großen Gefäßbogens auf und sind > 1cm. Beim Vorhandensein mehrerer Läsionen ist normalerweise nur ein fokaler Herd zu jenem Zeitpunkt aktiv.



**Abbildung 4:** Fundusbild einer 29-jährigen Patientin mit aktivem Herd juxtapapillär (gelber Pfeil) und einer älteren pigmentierten Narbe am unteren Gefäßbogen (roter Pfeil). Quelle: Archiv Augenklinik Universitätsmedizin Charité CVK



Zusätzlich kann begleitend eine retinale Vaskulitis und GKR/Vitritis auftreten. Abhängig von der Größe und Schichtdicke der beteiligten Retina variiert die Einbeziehung des aufliegenden Glaskörpers und der darunterliegenden Choroidea.<sup>48</sup> Große tiefgreifende und unbehandelte Läsionen neigen dazu, eine schwerere Vitritis zu verursachen. Dies kann übergreifend zu einer anterioren Beteiligung führen und somit insgesamt eine Panuveitis hervorrufen.<sup>49</sup> Allerdings kann eine Beteiligung des Glaskörpers ausbleiben, wenn die Entzündung nicht die inneren Netzhautschichten betrifft.

Die Schwere der Entzündung in den vorderen Augenabschnitten variiert. Sie kann oft völlig fehlen oder von einer sehr starken granulomatösen oder nicht-granulomatösen entzündlichen Beteiligung geprägt sein. Bezüglich intraokularer Entzündungen bei OT Patienten besteht eine Korrelation mit hohem Alter, größerem Entzündungsherd und peripherer Lage. Entzündungen im vorderen Augenabschnitt können mit einem sekundären Anstieg des Augeninnendrucks assoziiert sein. Es gilt als eher unwahrscheinlich, dass eine mechanische Obstruktion im Trabekelmaschenwerk durch Entzündungszellen ursächlich für den Anstieg des Augendrucks ist.<sup>49</sup> Verantwortlich für den IOD Anstieg sind also weitere Veränderung im Trabekelmaschenwerk.

Am häufigsten tritt die erworbene OT einseitig auf, wobei zwischen 22 % und 44 % eine bilaterale Manifestation vorliegen kann.<sup>2,50-55</sup> Bilaterale Beteiligungen finden sich häufiger bei Patienten mit kongenitaler OT (65 % - 97 %), aber auch bei Patienten mit Immundefizienz.<sup>56-60</sup>

Symptomatisch klagen Patienten über eine einseitig plötzlich verminderte Sehstärke, verschwommenes Sehen, Floater und Skotome. Zusätzlich können vereinzelt Augenschmerzen, Photophobien und Epiphora auftreten. Eine zentrale Sehverminderung liegt typischerweise vor, wenn die Makula betroffen ist. Visusminderungen treten zudem aufgrund entzündlicher GKR (Haze) auf, welche nach Abklingen der entzündlichen Aktivität teilweise wieder Werte wie vor Ausbruch der Erkrankung annehmen.

Die OT ist charakterisiert durch eine 6 - 16-wöchige aktive Periode intraokularer Entzündung, in der neue Retinaläsionen entstehen und lange krankheitsfreie Intervalle, welche jahrelang andauern können. Gründe für eine mögliche Erblindung sind: Lokalisation der Läsion im Bereich der Makula, Netzhautablösung als Komplikation der OT sowie Beteiligung des Nervus opticus.<sup>2</sup>

Histopathologisch zeigen sich fokale retinale Nekrosen und angrenzende Entzündungsareale mit infiltrierten Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Zudem wird eine Diskontinuität der RPE und eine entzündliche Beteiligung der Choroidea beobachtet. Weitere Befunde können in einzelnen Fällen retinale Gliose, Neovaskularisation, Netzhautablösung und Neuritis nervi optici sein.<sup>61</sup>

### **1.5.3 Mögliche Komplikationen**

Zu den möglichen Komplikationen der OT gehören: Netzhautablösung, retinale Gefäßokklusion, subretinale Neovaskularisation, epiretinale Membranformation, CME und OH.<sup>62-64</sup> Zusätzlich scheint bei Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose auch die Entwicklung einer Katarakt eine mögliche Komplikation zu sein. Die Hälfte der Kinder weist bereits bei Geburt eine Katarakt auf, welche mit einer schweren Pathologie (Netzhautablösung) assoziiert sein kann und manche Patienten letztendlich eine Phthisis bulbi entwickeln.<sup>65,66</sup>

Aus mehreren Studien (darunter Friedmann & Knox) geht hervor, dass ein höheres Risiko für Komplikationen (Netzhautablösung, Katarakt, CMT, Glaukom, chronisch intraokuläre inflammatorische Reaktion) mit größeren Läsionen (größer als 1 PD) assoziiert ist. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass eine positive Korrelation zwischen retinaler Läsionsgröße, längerer Krankheitsdauer und Visusverlust existiert.<sup>52,67</sup>

Zusätzlich scheint es, dass Komplikationen häufiger während der EM auftreten.<sup>2</sup>

Aus anderen Studien (Nord-, Südamerika und Europa) geht ebenfalls hervor, dass eine schwerere Vorderkammer- und Glaskörper-Entzündungsreaktion mit größeren Läsionen zusammenhängt, aber nicht mit der Lokalisation des Herdes.<sup>68</sup>

Bei einer schweren Vitritis können sich epiretinale Membrane bilden und somit zu einer vitreoretinalen Traktion im angrenzenden Areal der Läsion mit möglicher Netzhautablösung führen.<sup>69</sup>

## 1.6 Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation

Mehrere Studien weisen bereits darauf hin, dass klinische Befunde der OT mit dem Patientenalter korrelieren. Dabei ist das Verteilungsmuster der aktiven Episoden in Relation zum Alter in vielen Berichten ähnlich.<sup>2,51,70</sup> Die häufigsten beobachteten Episoden treten zwischen der 2. und 4. Lebensdekade auf. Es wird berichtet, dass die EM (einschließlich kongenitaler Infektion) im Durchschnitt bei etwa 26 Jahren (Median 20 -24) liegt. Für alle Episoden (einschließlich Rezidive) liegt das durchschnittliche Alter bei etwa 31 Jahren.<sup>51,70</sup> Dabei steigt die Seroprävalenz mit höherem Alter, was aber nicht darauf zurückschließen lässt, in welchem Alter eine Infektion stattfand.<sup>71</sup>

Allerdings ist das Risiko einer okularen Beteiligung nach kürzlich stattgefundenener Infektion bei älteren Patienten erhöht.<sup>2,72</sup> Das Durchschnittsalter für Patienten mit aktiver OT, welche sich während der chronischen Phase der Infektion entwickelt (mit serologischem Nachweis von IgG) liegt bei 29,9 Jahren, während das Durchschnittsalter für Patienten, welche serologisch den Nachweis einer akuten Infektion aufweisen (IgM) bei 50,6 Jahren liegt.<sup>2</sup> Ähnliche Ergebnisse gehen auch aus anderen Studien hervor.<sup>44</sup> Des weiteren sind Patienten mit EM (ohne Assoziation mit bereits existierenden Narben) älter als jene mit rezidivierenden Läsionen.<sup>2</sup> Diese übereinstimmenden Beobachtungen weisen darauf hin, dass ältere Patienten ein höheres Risiko haben, eine okuläre Läsion nach kürzlich erworbener *T. gondii* Infektion zu entwickeln.<sup>11</sup>

In zwei Publikationen wird dieses Risiko auch mit einem höheren Ausprägungsgrad der Erkrankung in Verbindung gebracht. Hier konnte bei älteren Patienten (Durchschnittsalter: 67,1 Jahre. Median: 67,5 Jahre) beobachtet werden, dass jene häufiger multiple aktive Läsionen und größere Läsionen (> 3 PD), eine verlängerte Krankheitsdauer (> 8 Wochen) oder eine Kombination aus diesen Umständen aufwiesen. Ein Großteil dieser Patientengruppe wies bisher keine Narben auf und bei knapp der Hälfte der Patienten waren IgM Antikörper nachweisbar, was auf eine kürzlich erworbene Infektion hinweist. Somit lässt sich aus den Erkenntnissen ableiten, dass die Schwere der OT nicht auf einen kumulativen Effekt wiederkehrender Rezidive zurückzuführen ist.<sup>67,73</sup>

Eine Auswertung von unveröffentlichten Daten von Friedmann & Knox stützt ebenfalls diese Assoziationen. Aus dieser geht hervor, dass weniger Patienten im Alter von 20-39 Jahren einen Visusverlust und eine kürzere Krankheitsdauer haben als ältere Patienten. Aus anderen Studien geht hervor, dass ausgedehnte nekrotisierende Retinopathien eher bei Immunsupprimierten oder Älteren zu sehen sind.<sup>74,75</sup>

In einer internationalen multizentrischen Studie mit 210 Patienten mit aktiver OT wurde ein Zusammenhang zwischen Alter und Läsionsgröße festgestellt. Patienten mit Läsionen > 1PD waren älter (Mittelwert +- (SD) 36,9 +- 16,8 Jahre) als Patienten mit Läsionen < 1PD (Mittelwert +- SD, 30,7 +- 13 Jahre p = 0,006). Zudem wurde beobachtet, dass Patienten in der Altersgruppe > 60 Jahre einen signifikant höheren Prozentsatz an Läsionen > 1PD aufwiesen (77 % vs. 42 % bei Patienten < 60 Jahre).<sup>49</sup> Auch konnte beobachtet werden, dass die Läsionen bei einer EM bei Älteren ebenfalls größer sind als bei einem Rezidiv.<sup>2</sup>

Es ist anzunehmen, dass diese Korrelation eine schwindende Immunität bei älteren Patienten widerspiegelt. Dies führt zu einer verminderten Fähigkeit, die Proliferation des Parasiten zu begrenzen. Es gab auch einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Ausprägungsgrad der Entzündung. Patienten mit einer schwereren GKR waren leicht älter als jene mit geringer ausgeprägtem Haze. Die Ausprägung des Haze war bei Patienten unter 20 geringer ausgeprägt.<sup>49</sup>

## **1.7 Kongenitale Toxoplasmose**

Bei der maternalen Erstinfektion mit *T. gondii* während der Schwangerschaft tritt der Parasit, durch das Infizieren der Plazenta, in die fetale Zirkulation ein. Die Prävalenz von kongenitaler Toxoplasmose reicht von 1-10 pro 10 000 Lebendgeburten.<sup>1,76-78</sup>

Die maternale Infektion vor der Schwangerschaft stellt, durch eine von IgG-Antikörpern gekennzeichnete passive Immunisierung (Leihimmunität), nur ein geringes bis kein Risiko für den Fötus dar. Eine Ausnahme sind Frauen, welche sich einige Monate (bis höchstensfalls 3 Monate) vor Konzeption infiziert haben.<sup>79,80</sup>

Frequenz der Transmission und Schwere der Krankheit weisen eine antiproportionale Korrelation auf. Eine frühe maternale Infektion (erstes und zweites Trimester) kann zu einer schweren kongenitalen Toxoplasmose und zum Tod des Fötus im Uterus und Spontanabort führen. Dagegen resultiert aus einer späten maternalen Infektion (3. Trimester) meistens ein normales Erscheinungsbild des Neugeborenen. Die Transmissionswahrscheinlichkeit beträgt innerhalb zwei Wochen Gestation 2 % und steigt stark im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft auf bis zu 81 % für Frauen, die sich kurz vor der Geburt infizieren.<sup>81</sup> Die Frequenz subklinischer Infektion in Neugeborenen mit kongenitaler Toxoplasmose ist etwa 85 %.<sup>81-83</sup> Kongenital infizierte Neugeborene können bei ausbleibender Therapie eine Chorioretinitis entwickeln oder sie verbleiben asymptomatisch bis zur 2. oder 3. Lebensdekade.<sup>84-86</sup>

Die neonatale klinische Manifestation der kongenitalen Toxoplasmose variiert und beinhaltet Hydrozephalus, Mikrozephalie, intrakranielle Kalzifikation, Chorioretinitis, Strabismus und ist oft mit Blindheit und Epilepsie, psychomotorischen oder mentalen Schädigungen verbunden. Petechien können aufgrund einer Thrombozytämie und Anämie auftreten. Diese Befunde sind allerdings nicht pathognomisch für Toxoplasmose, sondern können auch durch andere Pathogene des „TORCH“ Komplex (Toxoplasmose, Other, Röteln, Cytomegalievirus, Herpes Simplex Virus) hervorgerufen werden.<sup>1</sup> Kongenitale Infektionen sind Visus bedrohlicher, da die Läsionen häufiger im Bereich der Makula und bilateral zu finden sind.<sup>2,59</sup> Die Rezidivrate unterscheidet sich aber nicht von der postnatal erworbenen Toxoplasmose.<sup>2,87</sup>

Eine Infektion während der Zeit der Konzeption und innerhalb der ersten zwei Wochen nach Gestation führt bei Frauen unter der Einnahme von Spiramycin zu keiner vertikalen Transmission. Jedoch liegt die Rate der Transmission bei einer Infektion im letzten Trimester bei mehr als 60 %.<sup>81,82,88</sup>

Die Präventionsstrategien für die angeborene Toxoplasmose sind weltweit sehr unterschiedlich. Sie reichen von keinen Maßnahmen, über wiederholte Screenings, bis hin zu der Behandlung schwangerer Frauen. Die meisten Studien stimmen darin überein, dass sich die Primärprävention lohnt, aber die Meinungen über die Wirksamkeit der Sekundärprävention, die das Screening und die Behandlung von Müttern umfasst, gehen auseinander.<sup>81,89-91</sup> In bisherigen Studien konnte keine Auswirkung einer vorgeburtlichen Behandlung auf die Übertragungsraten von Mutter zu Kind oder auf klinische Manifestationen

der Krankheit beobachtet werden.<sup>90</sup> Das Risiko intrakranieller und okulärer Läsionen bei Kindern mit angeborener Toxoplasmose im Alter von drei Jahren wurde durch die vorgeburtliche Behandlung mit Pyrimethamin-Sulfadiazin oder Spiramycin nicht beeinflusst.<sup>91-93</sup> Experimentelle Studien konnten allerdings nachweisen, dass es ein zeitliches therapeutisches Fenster gibt, in dem eine medikamentöse Therapie effektiv sein kann.<sup>94,95</sup> Manche Studien berichten von einer reduzierten Rate an transplazentarer Transmission, wenn innerhalb des ersten Monats nach erfolgter Infektion behandelt wird.<sup>96,97</sup> Zudem wird ein historischer Rückgang an Transmissionen kongenitaler Toxoplasmose einer monatlich serologischen Testung und der umgehenden Therapie bei Serokonversion der Schwangeren zugeschrieben.<sup>98</sup> Eindeutige Daten einer Wirksamkeit fehlen, da es bisher keine randomisierten placebo-kontrollierten Studien diesbezüglich gibt. Aktuell empfiehlt das RKI die Gabe von Spiramycin für Schwangere bis zur 16. Schwangerschaftswoche und ab der 16. Woche eine Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin.<sup>99</sup>

## **1.8 Diagnose der okulären Toxoplasmose**

Die Diagnose der OT wird häufig aufgrund der typisch klinischen Manifestation als „Blickdiagnose“ gestellt. Allerdings stellt dies nur eine Vermutung dar und ist nicht immer zuverlässig.<sup>100</sup> Die Diagnose sollte idealerweise auf der Detektion von Parasiten DNA aus der intraokularen Flüssigkeit basieren und/oder auf Basis der Produktion von spezifischen Antikörpern im Auge (GWK).<sup>74,101,102</sup>

### Serologie:

Die meisten Labore bestimmen IgG und IgM Antikörper-Titer durch Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder durch Immunofluoreszenztest. Der Sabin-Feldman Dye Test verwendet lebende *T. gondii* Tachyzoiten um IgG nachzuweisen.

Jedoch können erhöhte Antikörper-Titer nicht als Beweis einer kürzlichen Infektion betrachtet werden, ebenso wenig können niedrige IgG-Titer als inaktive Infektion angesehen werden. Serologische anti-*T. gondii* IgG Antikörper sind ohnehin aufgrund einer hohen

Durchseuchungsrate in großen Teilen der Bevölkerung nachzuweisen und bieten somit einen geringen diagnostischen Wert.<sup>103</sup> Ein erhöhter IgM-Titer kann zwar auf eine kürzlich erworbene Infektion hinweisen, jedoch ist zu beachten, dass IgM auch Monate bis Jahre persistieren kann.<sup>104</sup>

#### Kammerwasseranalyse:

Der Nachweis von *T. gondii* spezifischen Antikörpern oder DNA des Parasiten in intraokularen Proben bildet eine verlässliche Grundlage und Bestätigung der vermuteten Diagnose. Die intraokulare Antikörperproduktion wird durch den GWK festgestellt, welcher die *T. gondii* spezifischen Antikörper im Kammerwasser mit dem im Serum vergleicht. Obwohl ein Verhältnis > 1 bereits auf eine intraokulare Antikörperproduktion hinweist, wird ein Verhältnis > 3 als eine sichere Bestätigung der Diagnose angegeben.<sup>105</sup>

Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt der PCR Nachweis dar. Die Sensitivität des PCR Tests bei Patienten, welche den klinischen Diagnose Kriterien nachkommen, erreicht lediglich 26-36 %.<sup>74,105,106</sup> Trotz niedriger Sensitivität liegt die Spezifität bei 100 %.<sup>107</sup> Allerdings hängt die Sensitivität auch vom Zeitpunkt der Probengewinnung und dem Immunstatus des Patienten ab, so liegt diese bei immungeschwächten Patienten bei 75 %.<sup>103</sup> Eine Erklärung für die schwache Bestätigungsrate ist, dass sobald sich die klinischen Symptome bei immunkompetenten Patienten manifestieren, werden diese nicht durch die Aktivität (oder Vermehrung) des Parasiten hervorgerufen, sondern durch die Immunantwort, welchen den inflammatorischen Prozess vorantreibt und somit die parasitäre Last im Kammerwasser und im Glaskörper reduziert.<sup>103</sup>

Im Vergleich dazu zeigt der GWK eine höhere Sensitivität von 93 % bei immunkompetenten Patienten, allerdings eine niedrigere Sensitivität von 57 % bei immungeschwächten Patienten, vermutlich aufgrund einer unzureichenden Antikörperproduktion bei immunschwachen Patienten.<sup>108</sup>

## 1.9 Therapie der okulären Toxoplasmose

Eine totale Eradikation des Parasiten ist anzustreben, kann aber bis jetzt nicht erreicht werden. Die aktuelle Therapie zielt auf eine Unterbrechung des Proliferationszyklus des Parasiten ab, um somit das Ausmaß der Infektion zu begrenzen. Dazu wird eine Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffe eingesetzt. Um den Erfolg einer antibiotischen Therapie (gegenüber Placebo) bei OT genauer zu untersuchen, führten Pradhan et al. eine Metaanalyse durch, in welcher vier Studien mit 268 Patienten eingeschlossen wurden. Sie kamen zum Ergebnis, dass eine antibiotische Therapie keinen signifikanten Einfluss auf eine Besserung des Visus hat. Allerdings könne man dadurch das Rezidivrisiko vermindern und schwere Entzündungen eindämmen.<sup>109</sup>

Die akute OT kann mit einer Kombination von Pyrimethamin und Sulfonamid therapiert werden, wobei beide synergistisch den Folsäure-Metabolismus inhibieren, welcher lebensnotwendig für *T. gondii* ist. Pyrimethamin inhibiert dabei die Dihydrofolsäure-Reduktase und Sulfonamid ist ein kompetitiver Antagonist von p-Aminobenzoesäure. Erwachsene Patienten mit OT erhalten 200mg Pyrimethamin oral am ersten Tag, gefolgt von 50mg oral täglich für die folgenden vier Wochen. Die Therapie sollte mit Sulfadiazin kombiniert werden, welches initial 2g oral gegeben wird und anschließend 1g alle 6 Stunden.

Kleinkinder mit kongenitaler OT sollten mit Pyrimethamin (1mg/kg/Tag) oral behandelt werden. Die Dosis sollte sich außerdem nach vier Tagen verringern (0,5mg/kg/Tag). Das liegt an der Halbwertszeit von Pyrimethamin, welche zwischen zwei und drei Tagen liegt.

Aufgrund der Nebenwirkung von Pyrimethamin auf das hämatopoetische System sollte zusätzlich 3mg Folsäure täglich gegeben und das Blutbild im Verlauf kontrolliert werden.

Alternativ dazu können auch andere antibiotische Behandlungen angewandt werden, dazu zählen: Atovaquon, Clindamycin, Azithromycin, Tetracycline und Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

Clindamycin ist ein Lincosamid Antibiotikum, welches sich im okularen Gewebe konzentriert und die Zysten penetrieren kann. Oft wird Clindamycin mit Pyrimethamin und Sulfonamid kombiniert. Die Gabe von Azithromycin anstatt von Sulfadiazin hat eine ähnliche klinische Wirkung, aber weniger Nebenwirkungen und ist eine akzeptierte Alternative.<sup>110</sup>



Trimethoprim/Sulfomethoxazol ist ebenfalls ein Inhibitor der Dihydrofolat-Reduktase. Jedoch scheint die Gabe von Trimethoprim/Sulfomethoxazol aktuell aufgrund besserer Patienten Compliance und eine mindestens ebenso gute, vergleichbare Wirkung bevorzugt zu werden.<sup>111-113</sup>

Die intravitreale Injektion von Clindamycin und Dexamethason als lokale Therapieoption bietet eine gute Verfügbarkeit durch eine hohe Konzentration des Therapeutikums im Glaskörper und Retina, während systemische Nebenwirkungen vermieden werden und daraus weniger follow-up Vorstellungen und hämatologische Kontrollen resultieren. Diese Art der Therapie stellt in Sondersituationen eine Alternative z.B. für Schwangere dar, da bei gleichzusetzender Wirkung systemische Nebenwirkungen umgangen werden.<sup>112,114</sup>

#### Vorbeugung von Gewebeschäden:

Entzündungszellen und Zytokine können zum Gewebeschaden der Retina und Choroidea führen. Kortikosteroide werden daher häufig zur Therapie hinzugefügt, wenn Visus bedrohende Läsionen entdeckt werden. Dazu zählen Makula, paramakuläre Bereiche, makulopapilläres Bündel, Papillenkopf und schwere GKR. Allerdings sollten orale Kortikosteroide nicht ohne antimikrobielle Medikamente verabreicht werden, da dies mit erhöhten Rezidiven, größeren Läsionen und schlechterem Visus Outcome assoziiert ist.<sup>2</sup>

#### Sekundärprävention der OT

Bei Patienten mit visusbedrohenden Läsionen (z.B. paramakulär), unzureichender Immunkompetenz und häufigen Rezidiven kann eine antimikrobielle Prophylaxe überlegt werden, um Rezidive zu verhindern.<sup>115</sup> Eine Langzeit-Gabe von Trimethoprim/Sulfomethoxazol als prophylaktische Therapie kann Rezidive verhindern oder verringern. In mehreren RCT Studien konnte der Nutzen dieser Sekundärprävention mit Trimethoprim/Sulfomethoxazol (160mg/800mg/alle 2-3 Tage) herausgestellt werden.<sup>113,116,117</sup> Nach 311 Tagen Therapie wurden auch bei einem Follow-up nach drei Jahren keine Rezidive registriert, während Rezidive in der Placebogruppe kumulativ bei 50,7 % vorkamen.<sup>118</sup>

Zudem häufen sich Hinweise, dass es nach Phakoemulsifikation mit intraokularer Linsenimplantation zu Rezidiven kommt.<sup>119,120</sup> Daher wurde eine prophylaktische Behandlung bei Patienten zwei Tage vor der Operation und eine Woche nachfolgend empfohlen.<sup>121</sup>

## 1.10 Zielsetzungen der Arbeit

Die OT als häufigste Ursache einer posterioren Uveitis präsentiert sich klinisch sehr variabel und kann durch wiederkehrende Rezidive, Komplikationen und irreversiblen Sehverlust auch für immunkompetente Patienten sehr schwerwiegende Verläufe darstellen.

Vor diesem Hintergrund, soll in dieser Arbeit nach Parametern gesucht werden, welche einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben.

Ein besonderer Fokus unserer Arbeit liegt auf dem Einfluss des Patientenalters auf die klinische Manifestation. Das Alter stellt einen Faktor dar, der in bisherigen Studien, aufgrund von einer geringen Patientenzahl und wenig erhobenen klinischen Variablen, nicht umfassend untersucht wurde.

Konkret soll analysiert werden, ob eine Korrelation zwischen dem Patientenalter und den folgenden klinischen Befunden besteht:

- Visus (initial, n. Therapie, Entwicklung)
- Entzündungsgrad (Vorderkammerreiz, Glaskörperreaktion, Panuveitis)
- Läsionsgröße
- Komplikationen (CME, Papillitis, Ablatio retinae)
- Augeninnendruck
- Falldauer

Parallel dazu entschieden wir uns, auch den Einfluss weiterer Umstände wie (Herdlokalisation, kongenitale Infektion, HIV-Status, EM und Rezidiv) zu untersuchen.

## **2 Methoden**

### **2.1 Patienten**

In unserer monozentrischen, retrospektiven Studie haben wir 290 Krankenakten von Patienten mit einer aktiven OT herangezogen. Hierbei erfolgte eine Auswertung von 290 Patienten aus zwei Studienzeiträumen: 1998-2011 (n = 152) und 2011-2019 (n = 138), welche sich in der Augenklinik der Charité Campus Virchow-Klinikum vorgestellt hatten.

### **2.2 Demographie und Staatsangehörigkeit**

- Alter des Patienten bei Vorstellung
- Alter des Patienten bei EM oder Rezidiv (anamnestisch, Krankenakte) der OT
- Geschlecht
- Staatsangehörigkeit (Hinweis: da die ethnische Herkunft nicht in den Daten erfasst wurde, haben wir die Staatsangehörigkeit der Patienten herangezogen)
- HIV – Status

### **2.3 Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation**

Um zwei vergleichbar große Patientengruppen zu erhalten, teilten wir unser Patientenkollektiv am errechneten Median, welcher 34 Jahre betrug. Somit erhielten wir 146 Patienten in der Altersgruppe bis einschließlich 34 Jahre, respektive < 35 Jahre und 144 Patienten in der Altersgruppe über 34, respektive  $\geq 35$  Jahren. Neben diesem Altersgruppenvergleich wurde das Alter auch als metrische Variable verwendet, um einzelne Annahmen einer Korrelation zu bekräftigen.

Folgende Aspekte wurden im Rahmen unserer Studie integriert und bezüglich einer Korrelation mit dem Alter und anderen klinischen Variablen analysiert:

## 2.4 Klinische Befunde

Mittels Spaltlampe und Ophthalmoskopie wurden die vorderen und hinteren Augenabschnitte der Patienten untersucht. Die unten genannten Befunde wurden aus den Akteneinträgen bei Erstvorstellung (akutes Stadium der OT) sowie nach „Ausheilung“ entnommen. Als Endpunkt der Entzündung wird die scharfe Abgrenzung des Entzündungsherdes mit Ausbildung einer pigmentierten, retinochorioidalen Narbe und das Abklingen der Entzündung in den betroffenen Augenabschnitten definiert.

### Befunde des **vorderen Augenabschnitts**:

- Vorderkammer Reizzustand: Hornhaut Präzipitate, Vorderkammerzellen, Vorderkammer Flare; Zustand der Iris (normal, posteriore Synechie, Iris Noduli, Iris Atrophie, Heterochromie)

### Befunde des **mittleren Augenabschnitts**:

- Glaskörperreizzustand: Glaskörperzellen, Glaskörperhaze

### Befunde des **hinteren Augenabschnitts**:

- Morphologische Merkmale: OT-Läsion (Anzahl, Bestimmung der Läsionsgröße & Narben)

Die Herdgröße wurde mit 1-4 Papillendurchmesser (PD) angegeben  
(0-1,4 PD = 1PD; 1,5-2,4 PD = 2PD etc.)

Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden separat 86 funduskopische Aufnahmen metrisch ausgewertet

- Lokalisation der Läsion: Nach anatomischer Lage wurde in: makulär, juxta/peripapillär und peripher in der Retina unterschieden

Verglichen wurden: makulär vs. extramakulär (papillär + peripher) & zentral/hinterer Pol (makulär + papillär) vs. peripher

Je nachdem, ob die Manifestation sich einseitig oder beidseits befand, lag eine unilaterale oder bilaterale OT vor. Das Vorliegen von Entzündungszeichen in allen drei Augenabschnitten kennzeichnet eine Panuveitis.

Die **Augeninnendruck-Messung** (in mmHg) erfolgte mittels Goldmann Applanationstonometer. Als normale Druckwerte wurden Werte zwischen 10-22 mmHg gewertet (IOD  $\geq$  22 = erhöhter Augeninnendruck).

Als **Komplikationen** werden berücksichtigt:

- CME, Papillitis
- OH
- Amotio Retinae

## 2.5 Falldauer

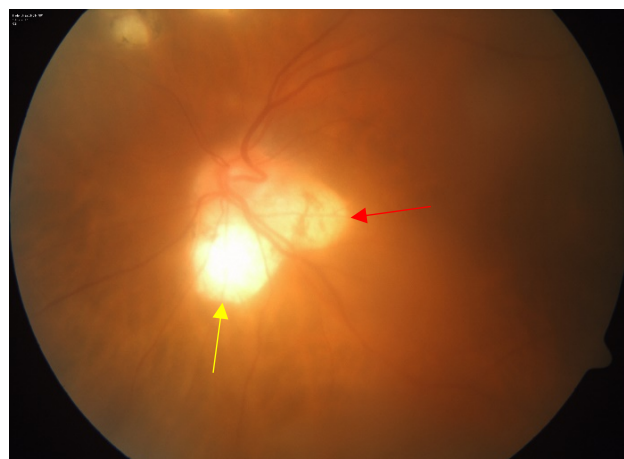
Die Falldauer (in Wochen) beschreibt die Dauer von der Erstvorstellung im akuten Stadium bis zum Abklingen der Entzündung und narbiger Umformung der Läsion.

## 2.6 Kongenitale Toxoplasmose

Bis jetzt ist die Unterscheidung einer kongenitalen OT und einer postnatalen Infektion, sowohl klinisch als auch labortechnisch nicht immer möglich. Erkenntnis dazu liefert eine bestätigte Infektion während des Schwangerschaftsverlaufs. Aufgrund dessen basierte die Bestimmung anhand der Schwangerschaftsanamnese.

## 2.7 Erstmanifestation und Rezidiv

Präsentierte sich ein isolierter, frischer OT-Herd, so lag eine EM vor. Das Vorliegen eines Rezidivs basierte auf anamnestischen (ehemals gesicherte OT) und diagnostischen Kriterien (Vorhandensein einer älteren pigmentierten Narbe). Ein serologischer Befund wurde nicht gewertet.<sup>2,122</sup>



**Abbildung 5:** Fundusbild einer 39-jährigen Patientin mit Rezidiv einer OT. Neue Läsion juxtapapillär (gelber Pfeil) mit unmittelbar benachbarter, älterer Läsion (roter Pfeil). Quelle: Archiv Augenklinik Universitätsmedizin, Charité CVK

## **2.8 Alter bei Erstmanifestation**

Für die Berechnung des Alters bei EM wurde das aktuelle Alter der Patienten zum Zeitpunkt der EM dokumentiert. Bei Patienten mit Rezidiv wurde zusätzlich das anamnestisch erhobene Alter bei EM erfasst. Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose erhielten für das Alter bei EM den Wert 0.

## **2.9 Visus und Visusentwicklung**

Für die Bestimmung des Visus wurden Optotypen als Sehzeichen präsentiert und der Visus wurde als Dezimalzahl notiert und für die Auswertung in logMAR umgerechnet.

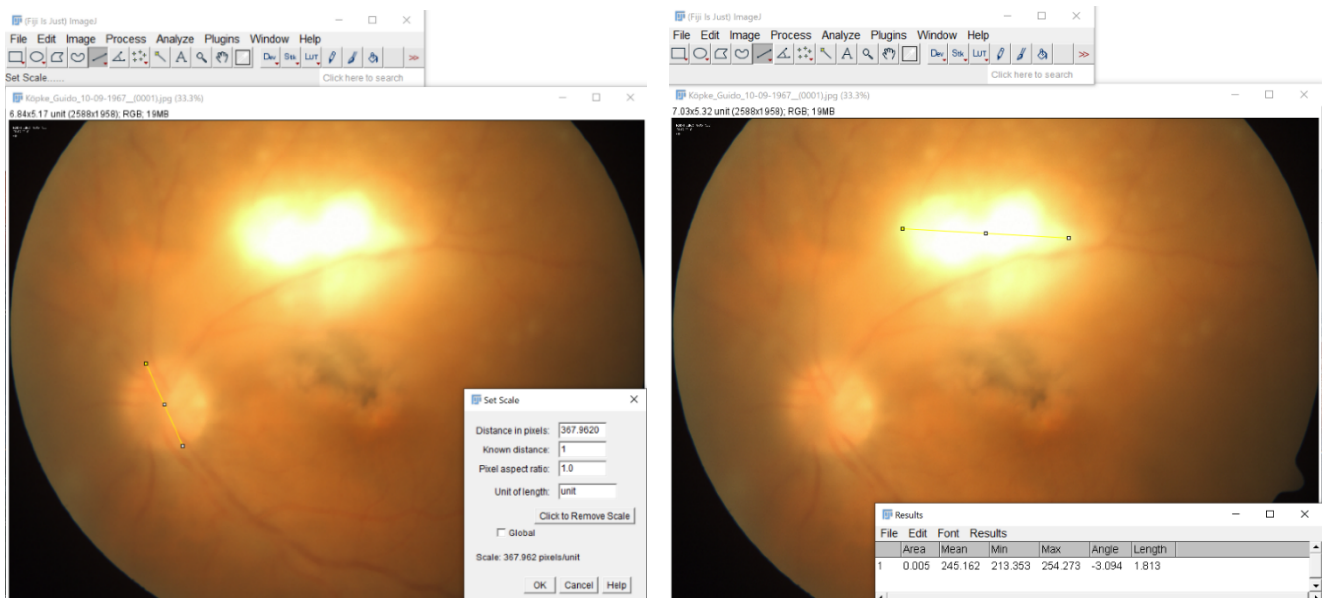
Der initiale gemessene Visus beschreibt den Wert, welcher bei der Erstvorstellung in der Augenklinik ermittelt wurde. Nach erfolgter Therapie und abgeschlossener Falldauer wurde ein weiteres Mal der Visus bestimmt. Die Visusentwicklung stellt die Differenz beider Werte dar.

## **2.10 Kammerwasseranalyse**

In der zweiten Kohorte lag bei 113 Patienten eine mittels Kammerwasseranalyse gesicherte OT vor. Durch die Vorderkammerpunktion und Aspiration von Kammerwasser konnte eine intraokuläre IgG Produktion mittels ELISA-Test nachgewiesen werden. Um auszuschließen, dass erhöhte Titer-Werte auf einen Barriere-Defekt der Blut-Retina Schranke zurückzuführen sind und somit Antikörper durch die Blutzirkulation passiv in das Auge diffundieren konnten, wurde der Goldman-Witmer-Koeffizient bestimmt, wofür eine Serumprobe erforderlich war. Ein Index über 3 wurde als Beleg für eine spezifische intraokuläre Infektion angesehen. Die Titer/Index Werte wurden als metrische Variable in unserer Datenanalyse betrachtet.<sup>123</sup>

## 2.11 Bestimmung der Läsionsgröße

Bei 86 Patienten lag eine funduskopische Aufnahme vor. Bei diesen Patienten wurde eine Bestimmung der Läsionsgröße mittels „Fiji-ImageJ Version1“ (Bildprozessierungs- und Analyse Software) durchgeführt. Mit Hilfe der Software wurde am PC eine metrische Messung der Papille in Pixel vorgenommen und anschließend auf den Wert 1 skaliert. Daraufhin wurde der Entzündungsherd über die längste Ausbreitung hinweg ausgemessen. Da als Maßeinheit der Papillendurchmesser (PD) herangezogen wurde, bestimmten wir die Läsionsgröße somit in PD. Bei mehreren Läsionen wurde der größte Entzündungsherd bei der Messung berücksichtigt.



**Abbildung 6:** Bestimmung der Läsionsgröße.  
Links: Der Papillendurchmesser (PD) wird als Einheit bzw. Maßstab skaliert.

Rechts: In Abhängigkeit zum PD wird die Läsion in ihrer längsten Ausbreitung vermessen: 1,813 PD. Quelle: Archiv Augenklinik Universitätsmedizin Charité CVK

## 2.12 Therapie der okulären Toxoplasmose

Für die Therapie der OT ist kein „Goldstandard“ etabliert. Über dem Zeitraum 1998-2019 haben sich verschiedene Therapieansätze mit unterschiedlichen Wirkstoffen bewährt.

Im Rahmen des langen Zeitraumes der Studie wurden zwei wesentliche Therapieregime vorgenommen. Insgesamt haben 198 Patienten Clindamycin, 72 Patienten Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und 24 Patienten Pyrimethamin/Sulfadiazin im Rahmen der

medikamentösen Therapie erhalten. Eine intravitreale Injektion mit Clindamycin erfolgte bei fünf Patienten. Die Dosierung von Clindamycin betrug 4 x täglich 300mg per os. Dabei betrug die Therapiedauer mindestens vier Wochen.

Die Dosierung von Cotrimoxazol betrug 960mg initial 2x täglich, dann 1x täglich für 8-10 Wochen. Bei besonders gefährdeten Patienten wurde die Therapie mit Cotrimoxazol im Rahmen einer Sekundärprävention fortgeführt. Die Dosierung beinhaltete alle drei Tage 960mg per os für 6-12 Monate.

24 Patienten erhielten die Kombination von Pyrimethamin/Sulfadiazin mit einer Initialdosis von 50mg und anschließend 1x25mg täglich, plus Sulfadiazin (50mg/kg/Tag) für ca. 3-4 Wochen.

Neben der antimikrobiellen Therapie wurde diese bei 189 Patienten mit einer zusätzlichen antiinflammatorischen Therapie mit systemischen Steroiden ergänzt (Prednisolon 1-1,5 mg/kg/Tag). Ergänzend dazu wurde bei 81 Patienten auch eine antiinflammatorische Therapie mit lokalen Steroiden (4x täglich 1-2 Tropfen) angewandt.

### **2.13 Statistik**

Die Daten wurden in IBM SPSS Statistics Version 25 analysiert. Zu den verwendeten statistischen Tests gehören: Chi-quadrat-Test (zum Vergleich von unabhängigen Verteilungsmustern innerhalb von Gruppen), t-test & Mann-Whitney-U-Test (zum Mittelwertvergleich von zwei Gruppen), ANOVA (um Mittelwerte von mehr als zwei Gruppen zu vergleichen) und die lineare Regressionsanalyse (um Assoziationen zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen zu untersuchen). Um die Beziehungen zwischen einzelnen Faktoren gleichzeitig zu analysieren, wurden zusätzlich multivariate logistische Regressionen durchgeführt.

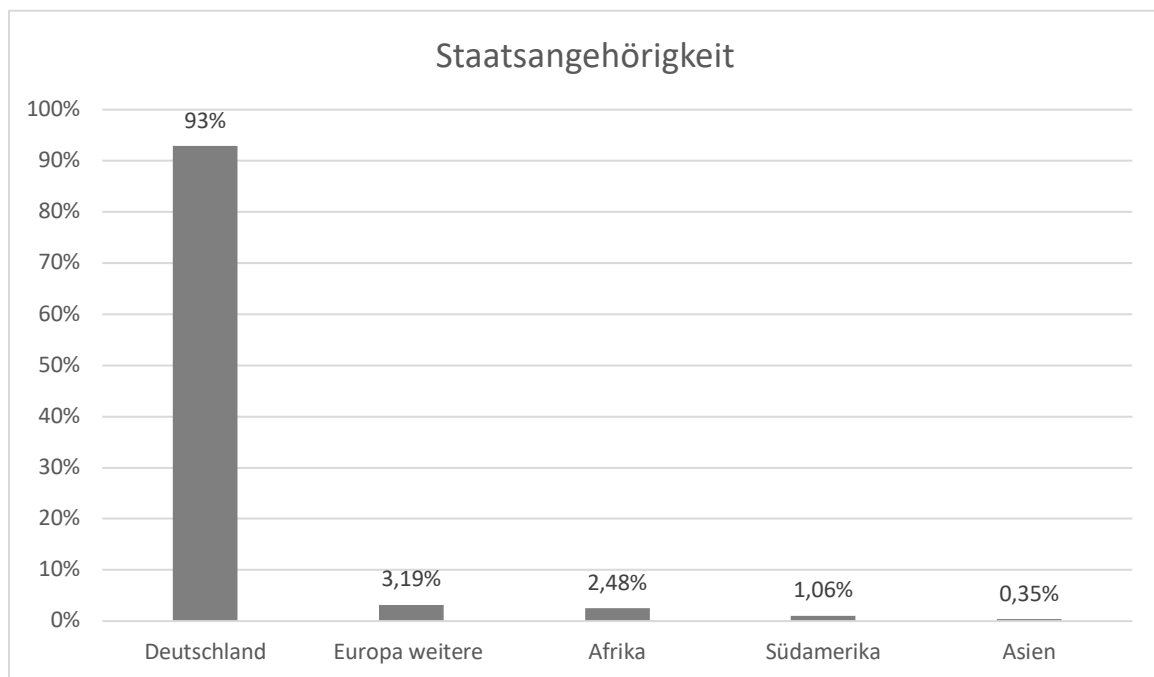


### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Im Zeitraum von 1998 - 2019 wurden 290 Augen mit aktiver Toxoplasmose-Retinochorioiditis untersucht:

#### 3.2 Staatsangehörigkeit



**Abbildung 7:** Staatsbürgerschaft der Patienten mit Toxoplasmose-Retinochorioiditis

270 Patienten (96,1 %) besaßen die deutsche Staatsbürgerschaft oder die anderer europäischer Länder. Sonstige Herkunftsregionen sind in Abbildung 7 dargestellt (n = 281).

#### 3.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten, die sich in der Augenklinik vorgestellt haben, war 37,7 Jahre +/- 17,1 Jahre (34 J. Median; n = 290). Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 38,44 +/- 17,1 (n = 134) und 37 +/- 17,1 Jahre (n = 156) bei Frauen. Mithilfe des Levene Tests ( $p = 0,57$ ) errechneten wir eine Homogenität der Varianzen bezüglich des Alters zwischen den beiden Geschlechtern.

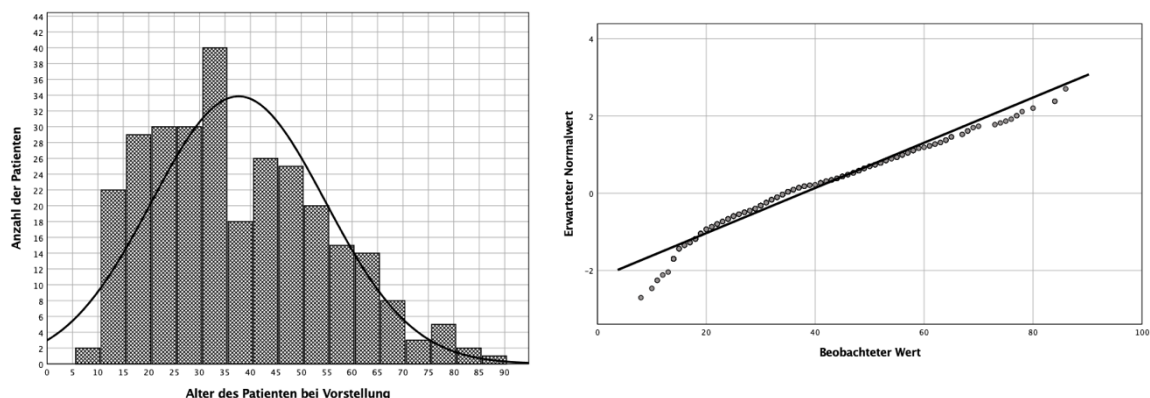
Das durchschnittliche Alter der Patienten, welche sich mit einer EM in unserer Augenklinik vorgestellt haben (29,1 % der Patienten), lag bei 38,6 Jahren (Median: 33 J.; n = 81).

Das Alter der EM bei Patienten mit postnatal erworbener Toxoplasmose (Patienten mit EM und anamnestisch erhobenes Alter bei EM bei Patienten mit Rezidiv) lag bei 32,4 Jahren (Median: 29 J.; n = 205).

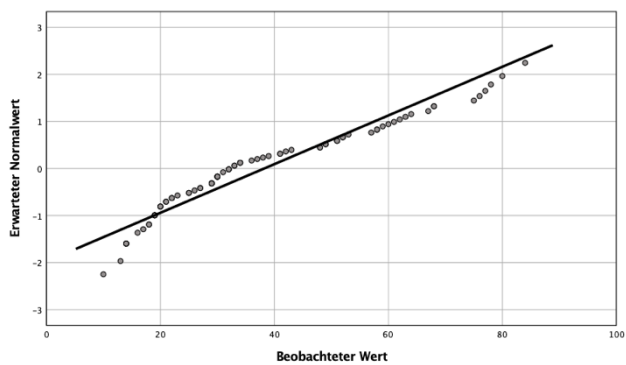
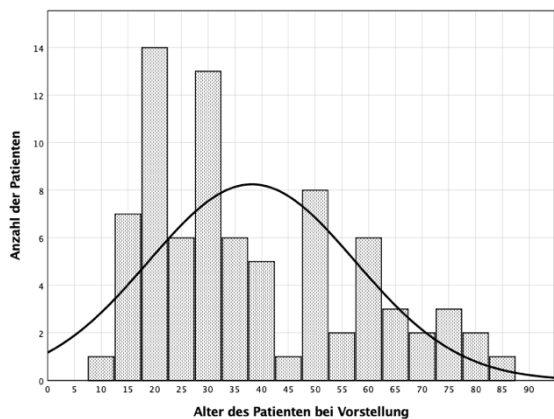
Das Alter bei EM (einschließlich 27 Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose) lag bei 28,7 Jahren (Median: 26 J.; n = 232).

Das durchschnittliche Alter der Patienten, welche sich mit einem Rezidiv vorgestellt haben (70,9 % der Patienten), lag bei 36,1 Jahren (Median: 34 J.; n = 192).

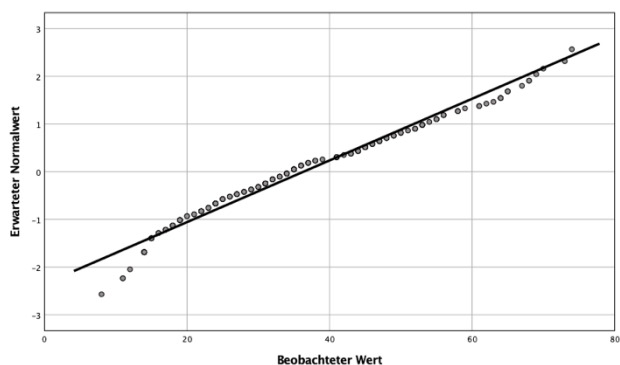
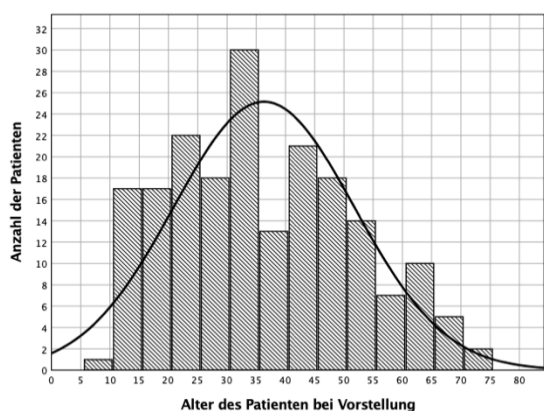
Das Alter der Patienten (EM und Rezidiv) weist statistisch keine Normalverteilung auf. Auch konnten wir keine statistisch signifikante Normalverteilung im gesamten Patientenkollektiv, möglicherweise aufgrund einer hohen Stichprobengröße nachweisen. Grafisch lässt sich (im Q-Q Diagramm) jedoch eine annähernde Normalverteilung vermuten.



**Abbildung 8:** Altersverteilung der Patienten; links: Balkendiagramm; rechts: Quantil-Quantil-Diagramm



**Abbildung 9:** Altersverteilung der Patienten mit Erstmanifestation; links: Balkendiagramm; rechts: Quantil-Quantil-Diagramm

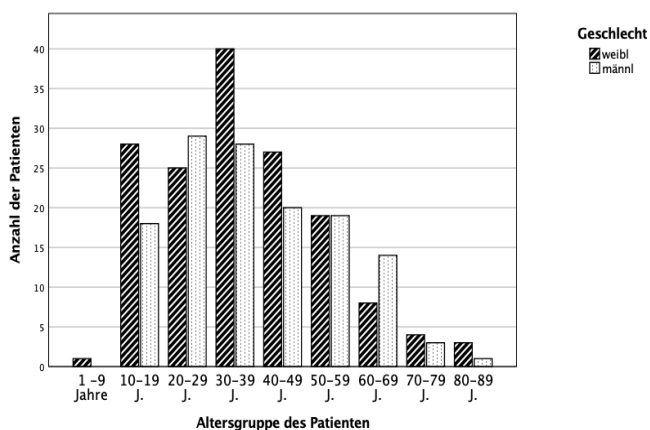


**Abbildung 10:** Altersverteilung der Patienten mit Rezidiv; links: Balkendiagramm; rechts: Quantil-Quantil-Diagramm

### 3.4 Geschlechterverteilung und Augenbeteiligung

Von 290 Patienten waren 156 der Betroffenen weiblich (53,8 %) und 134 der Patienten männlich (46,2 %).

Eine einseitig aufgetretene OT beobachteten wir bei 229 (79 %) Patienten und eine bilaterale OT mit aktivem Herd bzw. älteren Befunden sahen wir bei 61 Patienten (21 %).

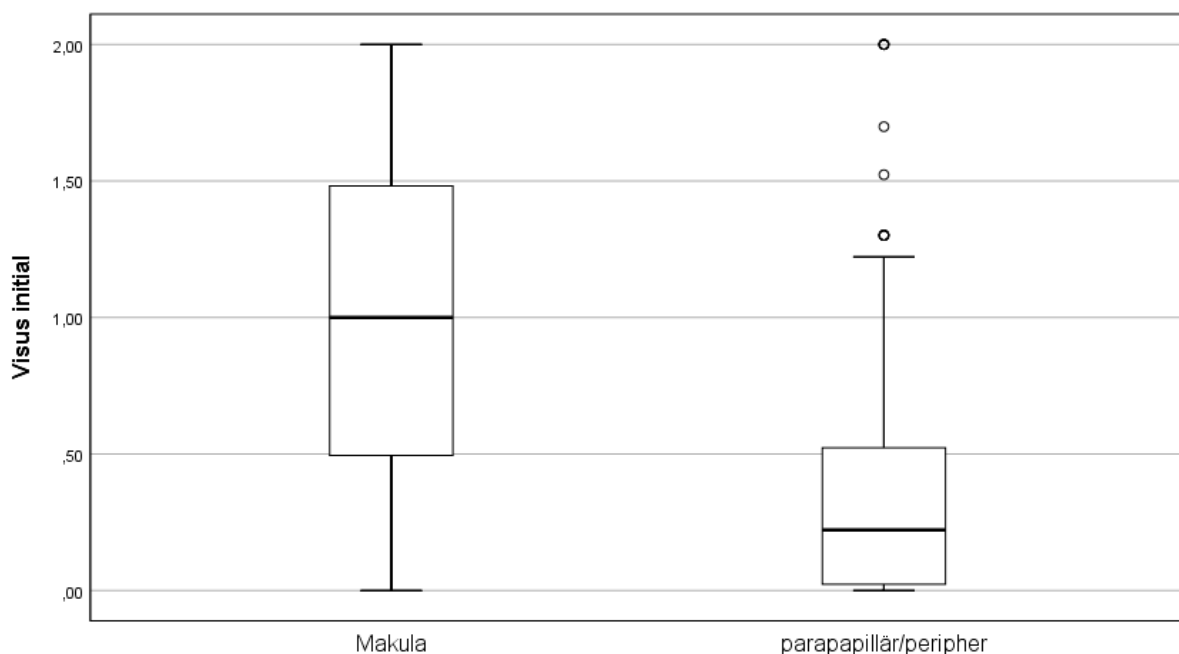


**Abbildung 11:** Alter der Patienten bei Erstvorstellung in der Augenklinik Universitätsmedizin Charité CVK, differenziert nach dem Geschlecht

### 3.5 Klinische Symptome und Befunde

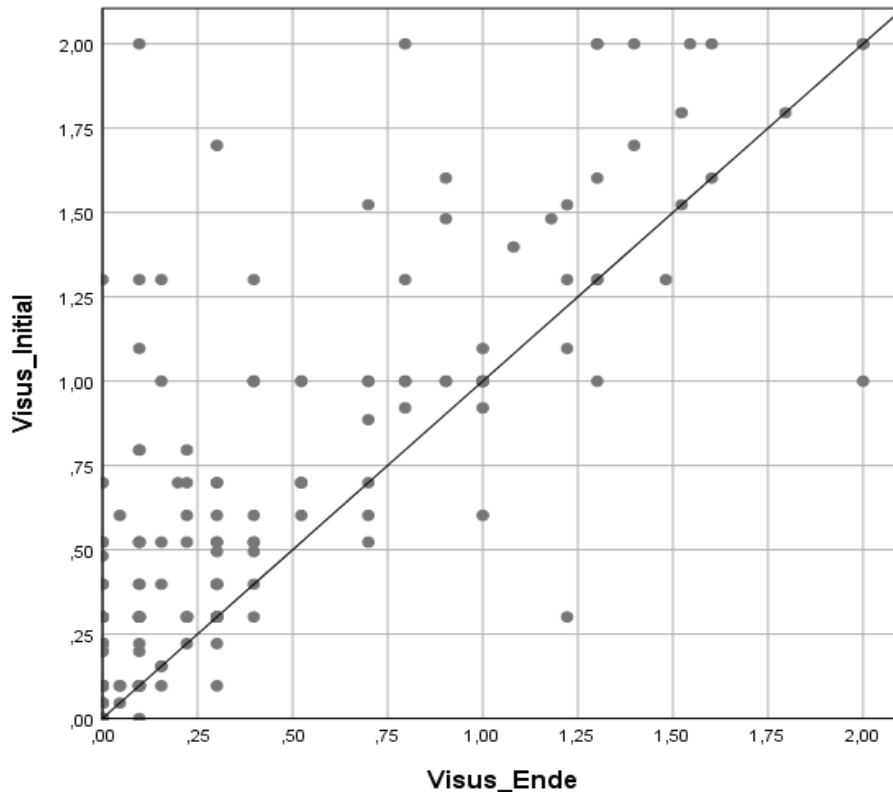
Visusminderung und Sehstörung waren die initialen und führenden Beschwerden der meisten Patienten. Mehr als 80 % der Patienten hatten einen Visus  $< 1,0$  ( $> 0,0$  logMAR).

Bei 37 Patienten lag eine schwere Einschränkung des initial gemessenen Visus ( $< 0,05$  bzw.  $> 1,3$  logMAR) vor. Davon hatten 25 Patienten (67,6 %) eine makuläre Läsion und bei 30 Patienten (81,1 %) lag eine zentrale Läsion vor (makuläre Läsion, einschließlich peripapilläre Läsion). Einen entscheidenden Faktor für den Visus bei Vorstellung stellt somit die Herdlokalisierung dar. Bei Patienten mit makulärer Läsion lag der initiale Visus durchschnittlich bei 1,0 logMAR und bei extramakulären Läsionen bei 0,36 logMAR ( $n = 262$ ,  $p < 0,005$ ).



**Abbildung 12:** Initialer Visus in logMAR bei Patienten mit makulärer und peripapillärer/peripherer Läsion

Die Veränderung des Visus vor und nach (medikamentöser) Behandlung ist in Abbildung 13 dargestellt. Insgesamt stieg der Visus durchschnittlich um  $0,77 \pm 0,64$  logMAR (Median: 1). Bei 75 Patienten (32,5 %) beobachteten wir keine Veränderung der Sehschärfe. Bei 14 Patienten (5,6 %) verzeichneten wir eine Sehverschlechterung ( $1,77 - 0,36$  logMAR). 55 Patienten (20 %) stellten sich initial mit einem Visus von 1,0 (logMAR= 0) vor ( $n = 231$ ).



**Abbildung 13:** Visus in logMAR vor und nach Ende der Therapie. Die einzelnen Punkte oberhalb der Bezugslinie stellen eine Verbesserung des Visus dar. Patienten auf der Linie hatten weder eine Verbesserung noch eine Sehverschlechterung. Bei Patienten unterhalb der Bezugslinie wurde eine Verminderung des Visus verzeichnet.

### 3.6 Abhängigkeiten der Visusentwicklung

Ein entscheidender, prognostischer Faktor für die Wiederherstellung der Sehschärfe ist die Lokalisation des Entzündungsherdes. Der Visusanstieg lag bei extramakulärer Beteiligung nicht signifikant höher als bei makulärer Beteiligung ( $p = 0,084$ ). Jedoch wird die Abhängigkeit der Lokalisation deutlich, sobald Patienten, welche sich initial mit einem Visus von 1,0 (logMAR = 0) vorgestellt haben, ausgeschlossen werden (makulär: 0,93 logMAR vs. extramakulär 0,58 logMAR;  $n = 179$ ;  $p < 0,005$ ). Ebenso korreliert die makuläre Beteiligung mit einem schlechteren Visus sowohl bei Vorstellung als auch nach Therapie (Tabelle 1).

Patienten älter als 35 Jahre zeigten sowohl vor als auch nach Therapie einen signifikant geringeren Visus als Patienten unter 35 Jahre. Bezüglich der Entwicklung des Visus konnten wir keine signifikante Korrelation beobachten. Schließen wir allerdings Patienten aus, welche sich initial mit einem Visus von 1,0 (logMar = 0) (33 Patienten < 35 J., 22 Patienten  $\geq$  35 J.)

vorgelegt haben, wird eine Korrelation zum Alter deutlich (Verbesserung des Visus von Patienten < 35 J. um 0,62 logMAR vs. 0,74 logMAR  $\geq$  35 J.; n = 187; p = 0,036).

Sehr starken (positiven) Einfluss auf den Visus nach Ende der Therapie hat das initiale Vorliegen einer entzündlichen Beteiligung der Vorderkammer (Verbesserung um 0,64 vs. 0,93 logMAR; p < 0,005) und des Glaskörpers (0,72 logMAR vs. 1,1 logMAR; p < 0,005).

**Tabelle 1:** Visus Werte vor und nach Therapie & Visus Entwicklung in Abhängigkeit zu klinischen Befunden; univariate Analyse

Charakteristik	Anzahl (n)	Visus initial Mittelwert (Median)	p-Wert	Visus nach Therapie Mittelwert (Median)	p-Wert	Visus Entwicklung Mittelwert (Median)	p-Wert
<b>Größe der Läsion</b>							
< 1,5 PD	97	0,39 (0,3)	<b>0,03</b>	0,22 (0)	<b>0,03</b>	0,76 (1)	0,95
> 1,5 PD	104	0,63 (0,3)	-	0,36 (0,1)	-	0,78 (1)	-
<b>Alter des Patienten</b>							
< 35 Jahre	140	0,47 (0,3)	<b>0,04</b>	0,26 (0)	<b>0,03</b>	0,74 (1)	0,25
$\geq$ 35 Jahre	135	0,64 (0,4)	-	0,41 (0,15)	-	0,82 (1,26)	-
<b>Herdlokalisation</b>							
makulär	66	1,0 (1)	<b>&lt;0,005</b>	0,76 (0,7)	<b>&lt;0,005</b>	0,95 (1,4)	0,084
extramakulär	196	0,38 (0,22)	-	0,15 (0)	-	0,71 (1)	-
<b>Vorderkammer</b>							
Entzündung (+)	118	0,67 (0,4)	<b>0,01</b>	0,34 (0,1)	0,7	0,64 (0,7)	<b>&lt;0,005</b>
Entzündung (-)	151	0,47 (0,3)	-	0,33 (0,1)	-	0,93 (1,6)	-
<b>Glaskörper</b>							
Entzündung (+)	213	0,57 (0,3)	0,25	0,31 (0)	0,31	0,72 (1)	<b>&lt;0,005</b>
Entzündung (-)	59	0,52 (0,3)	-	0,42 (0,1)	-	1,1	-
<b>Komplikation</b>							
Vorhanden (+)	42	0,86 (0,7)	<b>&lt;0,005</b>	0,56 (0,3)	<b>&lt;0,005</b>	0,71 (1)	0,24
nicht vorhanden (-)	226	0,46 (0,5)	-	0,28 (0,1)	-	0,8 (1,1)	-
<b>Modus</b>							
EM	73	0,54 (0,4)	0,2	0,26 (0,1)	0,54	0,62 (0,7)	<b>&lt;0,005</b>
Rezidiv	190	0,55 (0,3)	-	0,34 (0,1)	-	0,87 (1,5)	-
<b>Infektionsweg</b>							
postnatal	212	0,56 (0,3)	0,7	0,32 (0,1)	<b>0,04</b>	0,75 (1)	<b>0,02</b>
kongenital	26	0,56 (0,3)	-	0,5 (0,3)	-	1,18	-

Visus in LogMAR, Statistik: Mann Whitney U Test, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser,

Beim Vergleich zwischen Patienten mit EM und Rezidiv konnten wir eine bessere Entwicklung des Visus für Patienten mit EM verzeichnen (EM: 0,62 logMAR; Rezidiv: 0,87 logMAR;  $p < 0,005$ ).

Zusätzlich konnten wir sehen, dass Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose ebenfalls eine schlechtere Entwicklung des Visus aufwiesen als Patienten mit postnatal erworbener Toxoplasmose (kongenital: 1,18 logMAR vs. postnatal: 0,75 logMAR;  $n = 228$ ;  $p = 0,02$ ).

**Tabelle 2:** Visus Werte vor und nach Therapie & Visus Entwicklung in Abhängigkeit zu klinischen Befunden; multivariate Analyse

Charakteristik	Anzahl (n)	Visus initial Mittelwert (Median)	p- Wert	Visus nach Therapie Mittelwert (Median)	p- Wert	Visus Entwicklung Mittelwert (Median)	p-Wert
<b>Größe der Läsion</b>							
1 PD	98	0,39 (0,3)	<b>0,028</b>	0,22 (0)	0,153	0,76 (1)	0,3
2 PD	78	0,59 (0,3)	-	0,35 (0,1)	-	0,76 (1)	-
3 PD	26	0,58 (0,4)	-	0,32 (0)	-	0,77 (1)	-
4 PD	4	1,8 (2)	-	1,27 (1,3)	-	1,86 (1,9)	-
<b>Alter des Patienten</b>							
Alter von 1-80	275	-	<b>0,023</b>	0,26 (0)	<b>0,009</b>	0,74 (1)	0,39
<b>Herdlokalisation</b>							
makulär	66	1,0 (1)	<b>&lt;0,005</b>	0,76 (0,7)	<b>&lt;0,005</b>	0,95 (1,4)	0,64
extramakulär	196	0,38 (0,22)	-	0,15 (0)	-	0,71 (1)	-
<b>Vorderkammer</b>							
Entzündung (+)	118	0,67 (0,4)	0,087	0,34 (0,1)	0,501	0,64 (0,7)	<b>0,024</b>
Entzündung (-)	151	0,47 (0,3)	-	0,33 (0,1)	-	0,93 (1,6)	-
<b>Glaskörper</b>							
Entzündung (+)	213	0,57 (0,3)	0,83	0,31 (0)	0,417	0,72 (1)	<b>0,01</b>
Entzündung (-)	59	0,52 (0,3)	-	0,42 (0,1)	-	1,1	-
<b>Komplikation</b>							
Vorhanden (+)	42	0,86 (0,7)	0,069	0,56 (0,3)	0,228	0,71 (1)	0,68
n. vorhanden (-)	226	0,46 (0,5)	-	0,28 (0,1)	-	0,8 (1,1)	-
<b>Modus</b>							
EM	73	0,54 (0,4)	0,64	0,26 (0,1)	0,817	0,62 (0,7)	<b>0,035</b>
Rezidiv	190	0,55 (0,3)	-	0,34 (0,1)	-	0,87 (1,5)	-
<b>Infektionsweg</b>							
postnatal	212	0,56 (0,3)	0,22	0,32 (0,1)	<b>0,033</b>	0,75 (1)	0,26
kongenital	26	0,56 (0,3)	-	0,5 (0,3)	-	1,18	-

Visus in LogMAR, Statistik: lineare Regressionsanalyse, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

Die statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem Visus und den einzelnen Variablen ließen sich sowohl in der univariaten, als auch größtenteils in der multivariaten Analyse (Tabelle 2) wiederfinden.

### **3.7 Übergreifen auf weitere Augenkompartimente**

Bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten (44,6 %; n = 124) war eine entzündliche Reaktion im vorderen Augenabschnitt vorhanden.

Beim Großteil der Patienten (78,9 %; n = 221) war die Toxoplasmose-Retinochorioiditis von einer GKR begleitet. Bei sechs Patienten war die Schwere der Glaskörperbeteiligung Indikation für die Durchführung einer Vitrektomie.

Bei 112 Patienten (40,3 %; n = 278) lag eine Panuveitis mit einer entzündlichen Beteiligung aller Augenabschnitte vor. Bei Patienten mit EM lag der Anteil bei 54,5 % und bei Patienten mit Rezidiv bei 33,2 % (n = 63).

Bei der Betrachtung der Patienten nach ihrer Staatsangehörigkeit konnten wir beobachten, dass afrikanische Patienten (n = 7) häufiger (85,7 %) einen ausgeprägteren Reizzustand aufwiesen als andere Patienten (39,3 %; n = 269; p = 0,045).

### **3.8 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

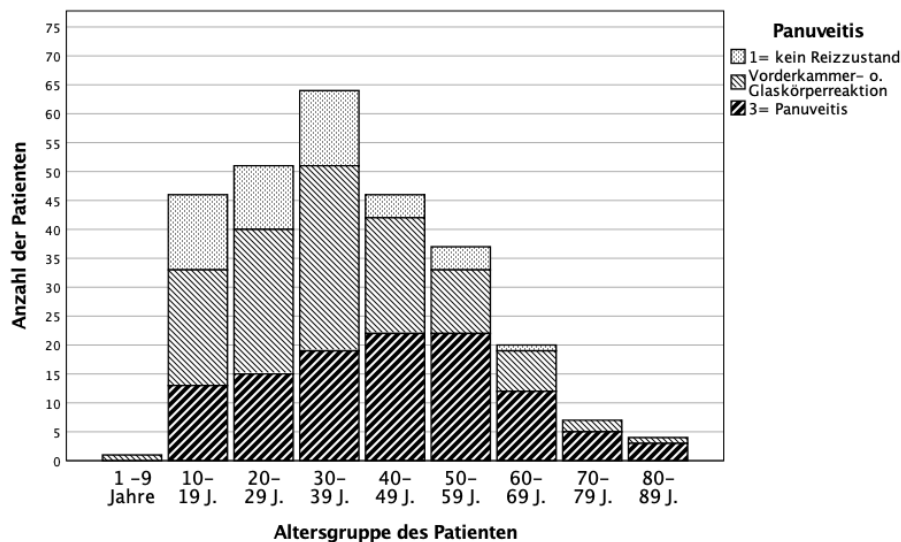
Beim Vergleich der Geschlechter konnten wir beobachten, dass männliche Patienten häufiger (51,1 %) eine entzündliche Beteiligung der Vorderkammer zeigten als weibliche (38,8 %; n = 278; p = 0,038). In der multivariaten Analyse konnten wir diesen Zusammenhang allerdings nicht sehen (p = 0,09).



### 3.9 Einfluss des Alters auf die klinische Manifestation

Die Patientengruppe unter 35 Jahre hatte ein Durchschnittsalter von 23,8 Jahren (Median: 24 Jahre, n = 146) und bei der Patientengruppe über 35 Jahre lag das Durchschnittsalter bei 51,7 Jahren (Median: 49,5 Jahre, n = 144).

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigt sich, dass Patienten über 35 Jahren durch einen „spillover“ der Entzündungsreaktion signifikant häufiger einen VKR (54,7 %) gegenüber der Gruppe unter 35 (33,8 %) aufwiesen (n = 276; p < 0,005).



**Abbildung 14:** Anzahl der Patienten mit entzündlicher Beteiligung der Vorderkammer und des Glaskörpers, gruppiert nach Altersgruppe

Das galt auch für entzündliche Beteiligungen des Glaskörpers (87,6 % der  $\geq 35$  J. vs. 69,5 % < 35 J.; n = 276; p < 0,005). Dementsprechend häufiger zeigte sich bei 51,8 % der Patienten über 35 Jahre eine Panuveitis, wobei es in der Gruppe unter 35 Jahre 29 % waren.

Zudem stellte sich heraus, dass Patienten über 35 Jahre größere Herdläsionen zeigten als Jüngere. Die Kohorte über 35 Jahre hatte in 73,6 % der Fälle eine Läsionsgröße > 1,5 PD, gegenüber 33,7 % bei Patientenkohorte unter 35 Jahre. Alle diese Beobachtungen blieben auch signifikant, wenn das Alter für die Berechnung statistischer Zusammenhänge als metrische Variable fungierte (Tabelle 3). Ebenfalls konnten wir beobachten, dass Entzündungsherde in der Gruppe < 35 Jahre häufiger zentral lagen (makulär, aber insbesondere juxta/peripapillär; 56,7 %), wohingegen sich die Läsionen älterer Patienten peripher befanden (58 %).

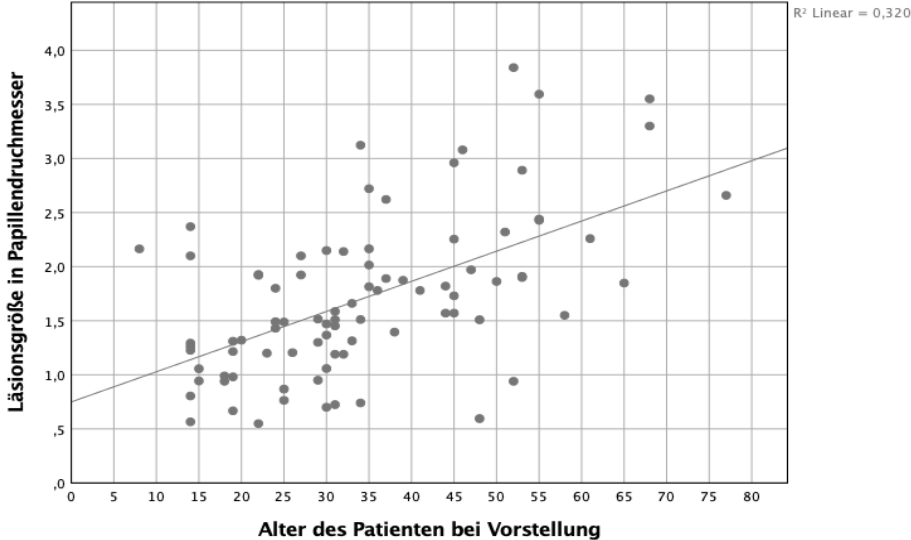
Multiple (aktive und nicht aktive) Läsionen ( $\geq 2$ ) traten häufiger in der Gruppe  $\geq 35$  Jahre auf (60 % vs. 37,2 %, n = 108; p = 0,032).

**Tabelle 3:** Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden

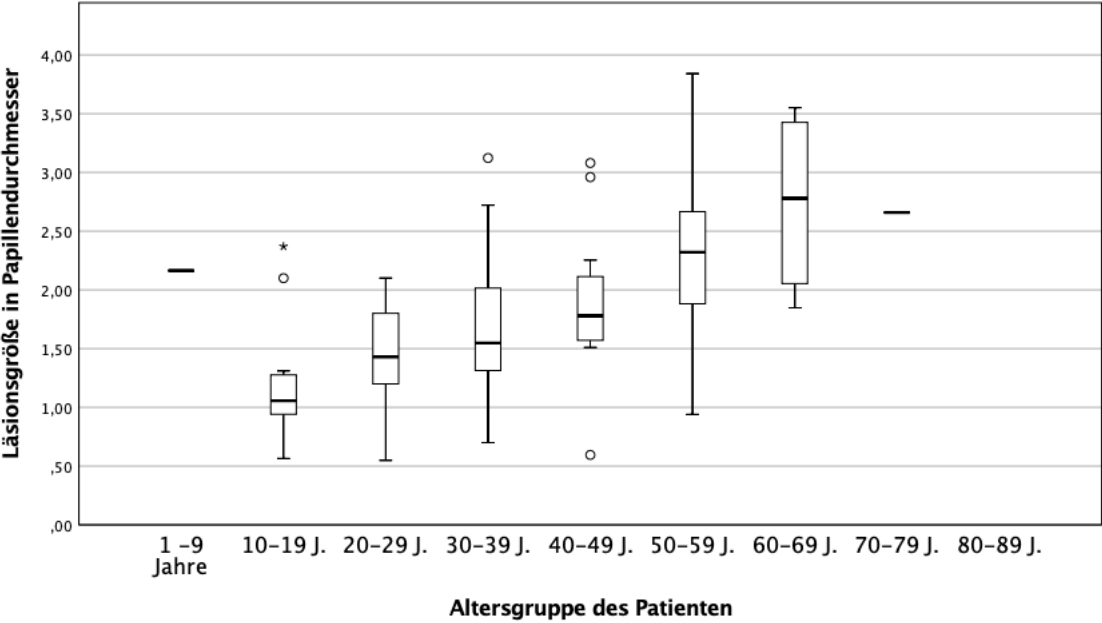
Charakteristik	Anzahl (N)	Alter Mittelwert (Median)	p-Wert <sup>u</sup>	p-Wert <sup>m</sup>	CI	Odds- Ratio
<b>Größe der Läsion</b>						
1 PD	99	28,1 (25)	<0,005	<0,005	1,05 – 1,09	1,07
2 PD	74	38,4 (35)	-	-	-	-
3 PD	27	48,3 (46)	-	-	-	-
4 PD	4	52,8 (52)	-	-	-	-
<b>Vorderkammer</b>						
Entzündung (+)	124	41,9 (41)	<0,005	0,28	0,96 – 1,01	0,988
Entzündung (-)	154	34 (31,5)	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>						
Entzündung (+)	221	39,4 (36)	<0,005	<0,005	0,92 – 0,98	0,947
Entzündung (-)	60	30,4 (29)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Panuveitis (-)	166	33,8 (31)	<0,005	0,043	1 – 1,05	1,024
Panuveitis (+)	112	43,1 (43,5)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Kein Reizzustand	47	30,2 (29)	<0,005	0,003	0,003 – 0,045	1,024
Vorderkammer o. Glaskörper	119	35,3 (32)	-	-	-	-
Panuveitis	112	43,1 (44)	-	-	-	-
<b>Komplikation</b>						
Vorhanden	42	38,7 (36,5)	0,66	0,69	0,97 – 1,02	0,944
Nicht vorhanden	243	37,6 (34)	-	-	-	-
<b>Modus</b>						
EM	81	38,6 (33)	0,4	0,4	0,99 – 1,04	1,01
Rezidiv	192	36,1 (34)	-	-	-	-
<b>Herdlokalisation</b>						
Zentral (Makula + peripapillär)	135	34 (31)	0,04	0,31	0,96 – 1,01	0,985
Peripher	137	38,7 (36)	-	-	-	-

Statistik: t-test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

Wurde das Alter und die Läsionsgröße als metrische Variable betrachtet, sahen wir ähnliche Ergebnisse in der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA:  $p < 0,005$ ) und in der linearen Regressionsanalyse ( $R^2 = 0,32$ ).



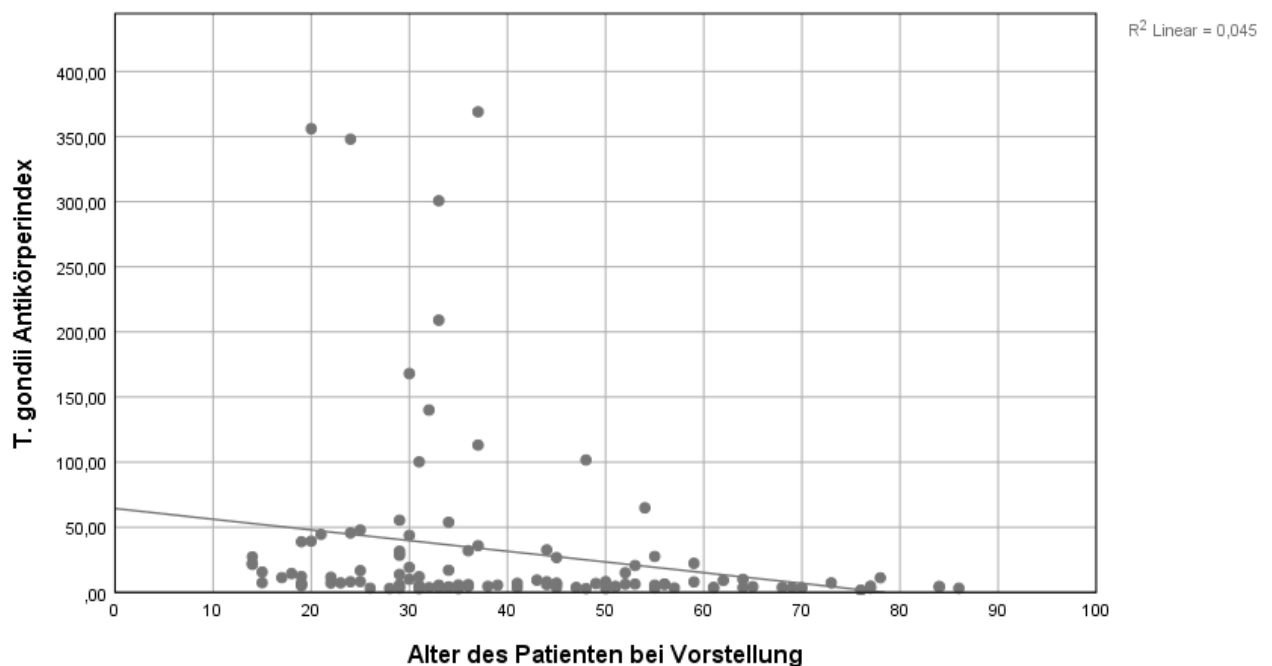
**Abbildung 15:** Läsionsgröße in Abhängigkeit zum Alter des Patienten bei Vorstellung



**Abbildung 16:** Läsionsgröße in Abhängigkeit zum Alter (in Gruppen) der Patienten bei Vorstellung

In der multivariaten Analyse konnten wir keinen statistischen Zusammenhang zwischen einer VKR und dem Patientenalter feststellen. Allerdings blieben GKR und Panuveitis mit höherem Alter weiterhin statistisch signifikant assoziiert. Ebenfalls korrelierte das Patientenalter signifikant mit der Läsionsgröße in der ordinalen logistischen Regression.

Aus der Kammerwasseranalyse ließ sich außerdem beobachten, dass die Gruppe < 35 Jahre einen signifikant höheren Antikörperindex (AI), respektive GWK vorwies, als die Vergleichsgruppe (Mittelwert: 45,1 < 35 J. vs. 18,6  $\geq$  35 J., Median: 12,1 < 35 J. vs. 5,8  $\geq$  35 J.; n = 113; p < 0,005.) Betrachten wir das Alter als metrische Variable (Abbildung 17) ließ sich durch die Regressionsanalyse ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang feststellen (p = 0,024; R<sup>2</sup> = 0,045). In der multivariaten Analyse bestätigt sich die Beobachtung einer Korrelation zwischen Patientenalter und AI (p = 0,036) und wir sehen auch eine Korrelation mit der Herdgröße (p = 0,043).



**Abbildung 17:** T. gondii Antikörperindex in Abhängigkeit zum Alter (in Jahren)

### 3.10 Herdlokalisierung

Insgesamt beobachteten wir 137 periphere Läsionen (50,4 %; n = 272), 69 juxta/peripapilläre Läsionen (25,4 %) und 66 makuläre Läsionen (24,3 %). Während des 2. Beobachtungszeitraums verzeichneten wir bei 78 Patienten (72,2 %) jeweils einen aktiven Herd, bei 23 Patienten (21,3 %) sahen wir zwei aktive Läsionen und bei sieben Patienten (6,5 %) drei voneinander abgrenzbare Läsionen (n = 108).

Bei der Betrachtung der Herdlokalisierung konnten wir beobachten, dass makuläre und zentrale (23,1 % der zentralen Läsionen vs. 5,9% die peripheren Läsionen; n = 265; p < 0,005) Läsionen häufiger mit Komplikationen korrelierten (Tabelle 4).

Makuläre Läsionen waren kleiner als periphere, allerdings ohne statistische Signifikanz. Vergleicht man zentrale Läsionen (makulär & peripapillär) mit peripheren, so sehen wir eine stärkere Korrelation (61 % bei peripheren Läsionen > 1,5 PD vs. 42 % der zentralen Läsionen; n = 205; p = 0,006).

Außerdem traten makuläre Läsionen häufiger bei Patienten mit Rezidiv auf als bei Patienten mit EM.

Es stellte sich zudem heraus, dass bei makulären sowie zentralen Läsionen weniger Entzündungen der Vorderkammer (37,9 % der zentralen Läsionen vs. 46,9 % der peripheren Läsionen; n = 263; p = 0,05) sowie GKR (72,5 % der zentralen Läsionen vs. 84,4 % der peripheren Läsionen; n = 266; p = 0,018) auftraten. Deutlicher wurden diese Beobachtungen bei der Betrachtung rein makulärer Läsionen. Um auszuschließen, dass vermehrt GKR bei extramakulären Läsionen aufgrund größerer Läsionen beobachtet wurden, entschieden wir uns, diesen Zusammenhang in Abhängigkeit der Läsionsgröße zu untersuchen (Tabelle 5).

Eine Gabe von systemischen Steroiden erfolgte häufiger bei makulären Läsionen im Vergleich zu extramakulären Läsionen.

**Tabelle 4:** Häufigkeiten und Korrelationen zwischen der Herdlokalisierung und klinischen Befunden

Charakteristik	Lokalisation		p-Wert <sup>u</sup>	p-Wert <sup>m</sup>	CI	ODDS-Ratio
	Makula N (%)	Extramakulär N (%)				
<b>Größe der Läsion</b>						
1 PD (n=98)	27 (52)	71 (47)	0,07	0,31	-1,0 – 0,32	1,14
2 PD (n=74)	18 (35)	56 (37)	-	-	-	-
3 PD (n=27)	4 (8)	23 (15)	-	-	-	-
4 PD (n=4)	3 (6)	1 (1)	-	-	-	-
<b>Vorderkammer</b>						
Entzündung (+) (n=116)	18 (29)	98 (49)	<0,005	0,04	0,22 – 0,97	0,46
Entzündung (-) (n=147)	45 (71)	102 (51)	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>						
Entzündung (+) (n=209)	42 (65)	167 (83)	<0,005	<0,005	0,1 – 0,5	0,23
Entzündung (-) (n=57)	23 (35)	34 (17)	-	-	-	-
<b>Komplikation</b>						
Vorhanden (n=41)	19 (29)	22 (11)	<0,005	<0,005	1,64 – 9,84	0,25
Nicht vorhanden (n=226)	46 (71)	180 (89)	-	-	-	-
<b>Modus</b>						
EM (n=73)	11 (18)	62 (31)	0,04	0,25	0,68 – 4-42	1,73
Rezidiv (n=187)	51 (2)	136 (69)	-	-	-	-
<b>Systemische Steroide</b>						
Erhalten (n=180)	48 (79)	132 (66)	0,055	0,02	1,73 – 12,41	4,59
Nicht erhalten (n=82)	13 (21)	69 (34)	-	-	-	-

Statistik: Chi-Quadrat-Test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

**Tabelle 5:** Häufigkeiten und Korrelationen zwischen der Herdlokalisierung und klinischen Befunden in Abhängigkeit zur Herdgröße

Charakteristik	Lokalisation		p-Wert
	Makula N (%)	Extramakulär N (%)	
<b>Läsionsgröße &amp; übergreifende</b>			
<b>Entzündung in</b>			
<b>Augenabschnitte</b>			
<b>1 PD</b>	27 (52)	71 (47)	
- VK (+) (n=31)	3 (12)	28 (40)	<b>0,008</b>
- VK (-) (n=55)	23 (78)	42 (60)	-
- GK (+) (n=70)	15 (58)	55 (79)	<b>0,041</b>
- GK (-) (n=26)	11 (42)	15 (21)	-
<b>2 PD</b>	18 (35)	56 (37)	
- VK (+) (n=36)	8 (47)	28 (51)	0,8
- VK (-) (n=36)	9 (53)	27 (49)	-
- GK (+) (n=64)	12 (67)	52 (93)	<b>0,005</b>
- GK (-) (n=10)	6 (33)	4 (7)	-
<b>3 PD</b>	4 (8)	23 (15)	
- VK (+) (n=17)	2 (50)	15 (68)	0,5
- VK (-) (n=9)	2 (50)	7 (32)	-
- GK (+) (n=22)	3 (75)	19 (86)	0,6
- GK (-) (n=4)	1 (25)	3 (14)	-
<b>4 PD</b>	3 (6)	1 (1)	
- VK (+) (n=4)	3 (100)	1 (100)	-
- VK (-) (n=0)	0	0	-
- GK (+) (n=2)	2 (67)	1 (100)	0,5
- GK (-) (n=1)	1 (33)	0	-

Statistik: Chi-Quadrat-Test, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

### 3.11 Herdgröße

Hinsichtlich der Läsionsgröße lag diese bei 99 Patienten (48,5 %) bei 1 PD, 74 Patienten (36,3 %) wiesen eine Größe von 2 PD vor, bei 27 Patienten (13,2 %) sahen wir 3 PD große Läsionen und bei vier Patienten (2 %) 4 PD große Entzündungsherde (n = 204).

Größere Läsionen ( $\geq 1,5$  PD) traten bei Patienten mit höherem Alter auf. Ebenfalls verzeichneten wir diese auch bei einem Reizzustand der Vorderkammer sowie des Glaskörpers (Tabelle 6), respektive einer Panuveitis (52,5 % vs. 26 %; n = 197; p < 0,005). In der multivariaten Analyse bestätigt sich die Korrelation zwischen VKR und Herdgröße, allerdings nicht für GKR. Eine Panuveitis blieb auch weiterhin mit der Herdgröße assoziiert (Tabelle 6).

Zudem erfolgte bei größeren Läsionen häufiger eine Gabe von systemischen Steroiden.

Außerdem verzeichneten wir signifikant größere Läsionen bei Patienten mit positivem HIV-Status, sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse (p = 0,003).



**Tabelle 6:** Häufigkeiten und Korrelationen zwischen Herdgröße und klinischen Befunden

Charakteristik	Herdgröße				p-Wert <sup>u</sup>	p-Wert <sup>m</sup>	CI	ODDS-Ratio
	1 PD N (%)	2 PD N (%)	3 PD N (%)	4 PD N (%)				
<b>Vorderkammer</b>								
Entzündung (+) (n=88)	31 (35)	36 (41)	17 (19)	4 (5)	<0,005	<0,005	0,32 – 0,81	0,51
Entzündung (-) (n=111)	66 (59)	36 (32)	9 (1)	0	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>								
Entzündung (+) (n=159)	70 (44)	64 (40)	22 (14)	3 (5)	0,038	0,66	0,63 – 2,11	1,15
Entzündung (-) (n=42)	27 (64)	10 (24)	4 (10)	1 (2)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>								
Vorhanden (n=79)	26 (33)	35(44)	15 (19)	3 (4)	<0,005	0,041	0,6 – 2,3	0,532
n. vorhanden (n=120)	71 (59)	37 (31)	11 (9)	1 (1)	-	-	-	-
<b>Komplikation</b>								
Vorhanden (n=42)	20 (47)	16 (38)	4 (10)	2 (5)	0,8	0,455	0,67 – 2,47	1,28
Nicht vorhanden (n=158)	78 (50)	58 (37)	21 (13)	1 (1)	-	-	-	-
<b>Modus</b>								
EM (n=53)	25 (47)	19 (36)	9 (17)	0	0,7	0,8	-,56 – ,73	1,05
Rezidiv (n=146)	72 (49)	53 (36)	18 (12)	3 (2)	-	-	-	-
<b>HIV</b>								
Positiv (n=3)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0,02	0,03	1,7 – 8,3	151,3
Negativ (n=201)	99 (49)	73 (36)	26 (13)	3 (2)	-	-	-	-
<b>Systemische Steroide</b>								
Erhalten (n=134)	57 (43)	55 (41)	18 (13)	4 (3)	0,02	0,235	-0,3 – 1,1	1,53
nicht erhalten (n=63)	39 (62)	16 (25)	8 (13)	0	-	-	-	-

Statistik: Mann Whitney U Test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

### **3.12 Erstmanifestation und Rezidiv**

Vergleichen wir Patienten mit EM und Rezidiven beobachten wir häufiger eine inflammatorische Beteiligung weiterer Augenkompimente bei Patienten mit EM (Tabelle 7). Das gilt vor allem für die Entwicklung einer Panuveitis. Hier lag der Anteil der Patienten mit einer EM bei 54,5 % und bei Patienten mit Rezidiv bei 33,2 %. Eine Korrelation mit der Läsionsgröße beobachteten wir nicht.

**Tabelle 7:** Häufigkeiten und Korrelationen zwischen dem Infektionsmodus (EM und Rezidiv) und klinischen Befunden

Charakteristik	Klinisches Kriterium		p-Wert <sup>u</sup>	p-Wert <sup>m</sup>	CI	ODDS-Ratio
	Erstmanifestation N (%)	Rezidiv N (%)				
<b>Größe der Läsion</b>						
1 PD (n=97)	25 (47)	72 (49)	0,7	0,8	-0,56 – 0,73	1,05
2 PD (n=72)	19 (36)	53 (36)	-	-	-	-
3 PD (n=27)	9 (17)	18 (12)	-	-	-	-
4 PD (n=3)	0	3 (2)	-	-	-	-
<b>Vorderkammer</b>						
Entzündung (+) (n=116)	46 (60)	70 (37)	<b>&lt;0,005</b>	<b>0,011</b>	<b>0,21 – 0,82</b>	<b>0,41</b>
Entzündung (-) (n=151)	31 (40)	120 (63)	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>						
Entzündung (+) (n=211)	66 (85)	145 (76)	0,13	0,98	0,42 – 2,42	1,011
Entzündung (-) (n=57)	12 (15)	45 (24)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Keine Panuveitis (n=46)	35 (45)	127 (67)	<b>&lt; 0,005</b>	<b>0,025</b>	<b>1,1 – 4,4</b>	<b>2,193</b>
Panuveitis (n=105)	42 (55)	63 (33)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Panuveitis (n=105) Vorderkammer o. Glaskörper (n=116)	42 (55)	63 (33)	<b>&lt;0,005</b>	0,08	-0,72 – 1,2	1,76
Kein Reizzustand (n=46)	8 (10)	38 (20)	-	-	-	-
<b>Komplikation</b>						
Vorhanden (n=39)	16 (21)	23 (12)	<b>0,04</b>	0,13	0,56 – 0,27	1,79
Nicht vorhanden (n=228)	59 (79)	169 (88)	-	-	-	-

Statistik: Chi-Quadrat-Test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, EM = Erstmanifestation, PD = Papillendurchmesser

Wenn wir ausschließlich Patienten mit EM betrachten (Tabelle 8), sehen wir in der univariaten Analyse, dass das Alter weiterhin einen Einfluss auf die Schwere der Entzündung hat, auch wenn dieser im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Rezidiv geringer ausfällt (Tabelle 9). Hier lässt sich lediglich bezüglich eines VKR keine Signifikanz beobachten.

In der multivariaten Analyse sehen wir bei Patienten mit EM ausschließlich bezüglich der Herdgröße eine Korrelation mit dem Alter. Einen signifikanten Zusammenhang mit einer Panuveitis beobachten wir, wenn wir das Patientenalter als dichotome Variable betrachten ( $p = 0,017$ ). Bei Patienten mit Rezidiv bestätigt sich in der multivariaten Analyse die Annahme, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und GKR, Panuveitis und Herdgröße besteht.

**Tabelle 8:** Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden, nur Patienten mit EM

Charakteristik	Anzahl (N)	Alter Mittelwert (Median)	p-Wert <sup>u</sup>	p- Wert <sup>m</sup>	CI	ODDS-Ratio
<b>Vorderkammer</b>						
Entzündung (+)	46	39,7 (36,5)	0,2	0,66	0,96 – 1,02	0,99
Entzündung (-)	31	35,1 (30)	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>						
Entzündung (+)	66	39,9 (33)	<b>0,018</b>	0,052	0,87 – 1,00	0,93
Entzündung (-)	12	25,8 (27,5)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Kein Reizzustand	8	23,8 (26)	<b>0,017</b>	0,09	0,99 – 1,21	1,1
Panuveitis (+)	42	40,7 (37,5)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Kein Reizzustand	8	23,8 (26)	0,08*	0,08	-,00 – 0,07	0,99
Vorderkammer o. Glaskörper	27	37,6 (30)	-	-	-	-
Panuveitis (+)	42	40,7 (37,5)	-	-	-	-
<b>Herdgröße</b>						
1PD	25	29,6 (26)	<b>0,006*</b>	<b>0,003</b>	0,02 – 0,08	1,05
2PD	19	35,3 (32)	-	-	-	-
3PD	9	54,7 (58)	-	-	-	-

Statistik: Mann-Whitney-U-Test, \*Kruskal-Wallis-Test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, EM = Erstmanifestation; PD = Papillendurchmesser

**Tabelle 9:** Durchschnittsalter der Patienten mit jeweiligen Befunden, nur Patienten mit Rezidiv

Charakteristik	Anzahl (N)	Alter Mittelwert (Median)	p-Wert <sup>u</sup>	p-Wert <sup>m</sup>	CI	ODDs- Ratio
<b>Vorderkammer</b>						
Entzündung (+)	70	40,9 (43,5)	<b>&lt;0,005</b>	0,3	0,96 – 1,01	1,01
Entzündung (-)	120	33,6 (32)	-	-	-	-
<b>Glaskörper</b>						
Entzündung (+)	145	37,8 (35)	<b>0,011</b>	<b>0,016</b>	<b>0,91 – 0,99</b>	<b>1,05</b>
Entzündung (-)	45	31,2 (27)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Kein Reizzustand	38	31,4 (29)	<b>&lt;0,005</b>	0,11	0,99 - 1,11	1,05
Panuveitis (+)	63	42,1 (44)	-	-	-	-
<b>Panuveitis</b>						
Kein Reizzustand	38	31,4 (29)	<b>&lt;0,005*</b>	<b>0,021</b>	<b>0,01 – 0,06</b>	1,036
Vorderkammer o. Glaskörper	89	34,2 (33)	-	-	-	-
Panuveitis (+)	63	42,1 (44)	-	-	-	-
<b>Herdgröße</b>						
1 PD	72	27 (25)	<b>&lt;0,005*</b>	<b>&lt;0,005</b>	0,05 – 0,11	<b>1,09</b>
2 PD	53	39,3 (41)	-	-	-	-
3 PD	18	45,1 (45,5)	-	-	-	-
4 PD	3	54,5 (55)	-	-	-	-

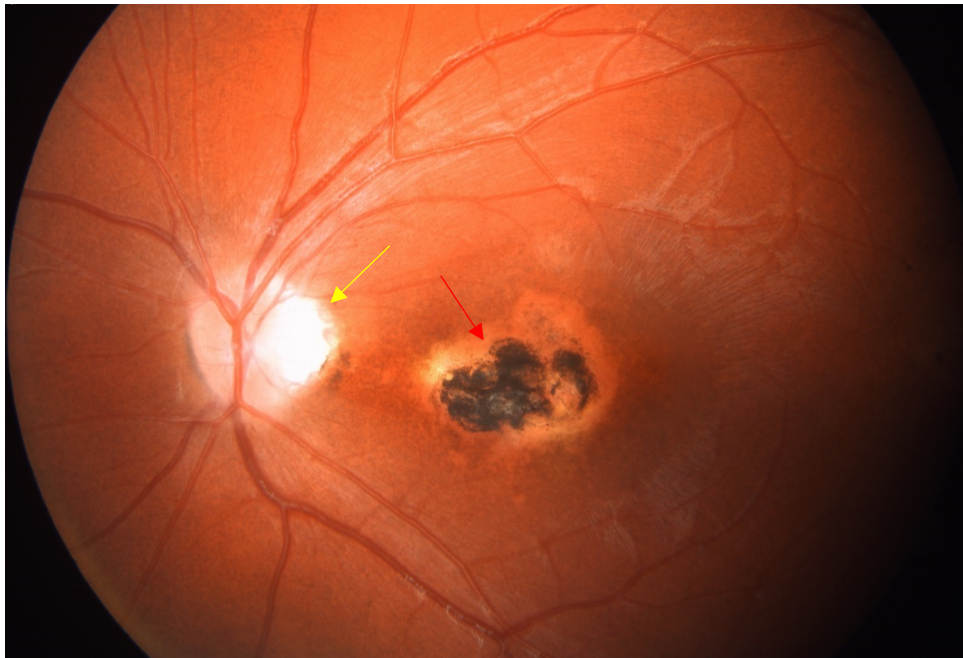
Statistik: Mann-Whitney-U-Test, \*Kruskal-Wallis-Test, <sup>u</sup> = univariate Analyse, <sup>m</sup> = multivariate Analyse, PD = Papillendurchmesser

### 3.13 Kongenitale Toxoplasmose

Bei 27 Patienten wurde die Diagnose einer kongenitalen OT gestellt.

Die Mehrheit (66,7 %) der Patienten mit kongenitaler OT zeigte eine beidseitige aufgetretene Entzündung, während eine bilaterale Beteiligung bei der Gruppe der Patienten mit postnataler OT deutlich geringer vorkam (15,8 %;  $n = 287$ ;  $p < 0,005$ ).

Bei 72,2 % der Patienten mit kongenitaler OT lag eine makuläre Narbe vor (13 von 18 Patienten). In der Gruppe der Patienten mit postnatal erworbener OT lag der Anteil bei 15 % (18 von 120 Patienten;  $n = 138$ ;  $p < 0,005$ ).



**Abbildung 18:** Fundusbild einer 14-jährigen Patientin mit kongenitaler Toxoplasmose. Zu sehen ist eine ältere pigmentierte Narbe an der Makula (roter Pfeil) und ein frischer Herd peripapillär (gelber Pfeil). Quelle: Archiv Augenklinik Unviersitätsmedizin Charité CVK

### 3.14 Komplikationen

Es stellten sich initial 35 Patienten mit einem Ödem (makulär oder papillär) und neun Patienten mit einer Netzhautablösung vor. Dabei waren diese Befunde vor allem mit der Herdlokalisierung assoziiert (26 % der zentralen Läsionen vs. peripher: 6,8 %;  $n = 267$ ;  $p < 0,005$ ).

Es gab keine Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und dem Auftreten von Komplikationen. Sobald allerdings nur Patienten mit zentralen Läsionen betrachtet wurden, lässt sich ein signifikanter Zusammenhang erkennen, wenn wir das Alter als dichotome Variable betrachten (34,6 % > 35 J. vs. 19,2 % < 35 J.; n = 130; p = 0,048). Bei Patienten mit peripheren Läsionen war die Rate an Komplikationen homogen unter den Altersgruppen verteilt.

Komplikationen traten häufiger auf, wenn es sich um eine EM handelte (28,7 % der Patienten mit EM vs. 15,7 % der Patienten mit Rezidiv; n = 271; p = 0,046). Die Gruppe mit EM war dabei tendenziell, allerdings nicht signifikant älter (Mittelwert: 42,1 Jahre, Median: 38 Jahre vs. Mittelwert: 34 Jahre, Median: 33 Jahre bei Rezidiven; p = 0,15).

Zudem traten Komplikationen oft gemeinsam mit einer GKR auf (93,1 % vs. 76,7 % bei Patienten mit Beteiligung des Glaskörpers, aber ohne Komplikation; n = 276; p = 0,013). Allerdings traten nicht signifikant häufiger VKR auf (54,5 % der Komplikationen mit VKR vs. 42,8 % bei Patienten ohne Komplikation; n = 277; p = 0,11). Jedoch bestand ein Zusammenhang mit einer Panuveitis (n = 273; p = 0,043).

In der multivariaten Analyse konnten wir weiterhin eine signifikante Korrelation mit der Herdlokalisierung und dem Vorhandensein einer Panuveitis (n = 273; p = 0,018) beobachten. Allerdings verzeichneten wir hier keine signifikante Assoziation mit dem Patientenalter, EM oder Rezidiv oder der Herdgröße.

Patienten mit Komplikationen hatten zudem im Mittel eine längere Falldauer als Patienten ohne Komplikation (9,2 Wochen vs. 7,5 Wochen; n = 179 p = 0,037).

Ein CME oder Papillitis hatten drei der fünf Patienten mit einem positiven HIV-Status. Allerdings gab es hier, aufgrund der kleinen Kohorte, keinen signifikanten Zusammenhang (p = 0,06).

### **3.15 Augeninnendruck**

In unserer Patientenkohorte hatten 30 von 242 Patienten (12,4 %) eine temporär erhöhte OH ( $\geq 22$  mmHg) bei Vorstellung. 20 (66,6 %) von ihnen erhielten lokale Steroide, wobei 26,4 % der Patienten ohne IOD Anstieg ebenfalls lokale Steroide erhielt (n = 226; p = 0,001). Ein

erhöhter Augendruck trat häufiger beim Vorliegen weiterer Komplikationen auf (31,9 % vs. 7,9 %;  $n = 238$ ;  $p < 0,005$ ). Zusätzlich bestand bei 86 % der Patienten mit einer OH ein positiver VKR im Vergleich zu 40 % in der Gruppe der Patienten mit normalem Augeninnendruck ( $n = 240$ ;  $p = 0,006$ ). Ebenfalls trat eine OH häufiger bei EM auf (19,2 % vs. 9,6 %;  $n = 232$ ;  $p = 0,037$ ). In der multivariaten Analyse sahen wir diesen Zusammenhang allerdings nicht ( $p = 0,5$ ). In Bezug auf die Herdlokalisierung oder Patientenalter ließ sich kein signifikanter Zusammenhang beobachten.

### 3.16 Falldauer und Therapie

#### Falldauer:

Die durchschnittliche „Falldauer“ betrug 7,8 Wochen (Median: 6 Wochen; SD: 5,55 Wochen).

Vergleicht man die Gruppen  $</\geq 35$  Jahre sehen wir, dass mehr ältere Patienten über 35 Jahre eine Falldauer von  $\geq 10$  Wochen hatten (31,5 %) als die Gruppe unter 35 Jahre (18,7 %;  $n = 183$ ;  $p = 0,045$ ). Die Patientengruppe über 35 hatte auch im Mittel eine etwas längere Falldauer (8,32 Wochen gegenüber 7,18 Wochen  $< 35$  Jahre;  $p = 0,105$ ), welche allerdings nicht signifikant ist.

Beim Vergleich der Falldauer zwischen EM (7,66 Wochen) und Rezidiv (7,8 Wochen) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,617$ ).

Ebenfalls hatten Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck ( $\geq 22$  mmHg) häufiger (50 %) eine Falldauer von  $\geq 10$  Wochen im Vergleich zu Patienten mit normalem Augeninnendruck (21,8 %;  $n = 158$ ;  $p = 0,013$ ). Eine längere mittlere Falldauer sahen wir auch bei Patienten mit OH (10,1 Wochen) gegenüber Patienten ohne OH (7,6 Wochen;  $n = 183$ ;  $p = 0,031$ ).

Patienten mit positivem HIV-Status hatten ebenfalls eine längere Falldauer (Mittelwert = 9,3 Wochen, Median = 8,5 Wochen vs. Mittelwert = 7,7 Wochen, Median = 6 W.;  $p = 0,049$ ).

In der multivariaten Analyse zeigte sich nur ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Falldauer  $\geq 10$  Wochen und einer OH ( $p = 0,036$ ).



## Therapie:

Insgesamt haben 198 Patienten Clindamycin (75%), 75 Patienten Cotrimoxazol (28,4%) und 24 Patienten Pyrimethamin/Sulfadiazin (9,1%) im Rahmen der medikamentösen Therapie erhalten (n = 264).

Zusätzlich erhielten 189 Patienten systemische Steroide und 81 Patienten lokale Steroide.

Bei der Behandlung unserer Patienten ist zu berücksichtigen, dass wir lange Zeit mit Clindamycin routinemäßig therapiert haben. Später wurde die bevorzugte Therapie auf Cotrimoxazol wegen einer besseren Verträglichkeit und günstigeren Adhärenz umgestellt. Im Anschluss folgte oft eine Rezidivprophylaxe mit Cotrimoxazol.

Die Therapie mit Clindamycin führte bei 27 Patienten (13,6 %) zu Nebenwirkungen. Von diesen entwickelten 15 (8 %) Patienten gastrointestinale Beschwerden und 10 (5 %) Patienten allergische Reaktionen und Ekzeme.

Bei fünf Patienten wurde intravitreal Clindamycin appliziert, von denen zwei zuvor allergisch auf Clindamycin reagiert hatten.

In unserer Studie erhielten 177 eine Behandlung nur mit Clindamycin und 59 eine Behandlung nur mit Cotrimoxazol. Das Durchschnittsalter war dabei bei Patienten, welche Clindamycin erhielten geringer (35,3 Jahre vs. 40,5 Jahre bei Patienten mit Cotrimoxazol; n = 236; p = 0,048). Häufiger wurde Cotrimoxazol bei Patienten mit makulärer Beteiligung angewendet (33,3 % vs. 20,8 %; n = 222; p = 0,061) und bei größeren Läsionen (65,8 % vs. 45,9 %, n = 171; p = 0,033). Generell wurden Patienten mit bilateraler Beteiligung häufiger mit Cotrimoxazol behandelt (85,3 %; n = 236; p < 0,015).

Der initiale Visus bei Patienten, welche mit Clindamycin behandelt wurden, war besser (0,45 logMAR vs. 0,62 logMAR bei Patienten mit Cotrimoxazol; n = 229; p = 0,035). Dasselbe galt auch für den Visus nach Ende der Therapie (0,26 logMAR vs. 0,44 logMAR; n = 199; p = 0,032). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Entwicklung des Visus (0,18 logMAR Clindamycin vs. 0,14 logMAR Cotrimoxazol; n = 197; p = 0,76).

Wenn wir nur Patienten > 35 Jahre, mit peripher Läsion und positivem VKR Befund betrachten, dann haben Patienten unter der Therapie mit Clindamycin eine größere Visusdifferenz (0,21

logMar vs. 0,47 logMar; n = 36; p = 0,036). In diesem Fall gab es keine signifikanten Unterschiede in der Läsionsgröße zwischen den Gruppen (p = 0,967).

Es gab keine präferierte Therapie für EM oder Rezidiv.

24 Patienten wurden mit der Kombination Pyrimethamin/Sulfadiazin behandelt. Dabei wurde diese Behandlung häufiger bei makulärer Läsion (18,33 %) als bei extramakulärer Läsion angewandt (6,8 %; n = 250; p = 0,008). Außerdem erhielten Patienten mit beidseits aufgetretener Entzündung ebenfalls häufiger diese Medikamente (15,4 % vs. 7,6 % bei Patienten mit einseitiger OT; n = 264; p = 0,078).

Hinsichtlich der Falldauer gab es unter den verschiedenen Therapieregimes keine signifikanten Unterschiede (Clindamycin: 7,54 Wochen, Cotrimoxazol: 7,48 Wochen, Pyrimethamin/Sulfadiazin: 7,4 Wochen).

Lokale Steroide erhielten 59,3 % der Patienten mit erhöhtem IOD ( $\geq 22$ mmHg) und 39,2 % der Patienten ohne erhöhten Druck (n = 225; p = 0,001). Die Gabe von lokalen Steroiden erfolgte häufiger bei Beteiligung der Vorderkammer (58,8 % vs. 10 % bei fehlender Beteiligung, n = 258; p < 0,005) und des Glaskörpers (35 %, 15,09 % bei fehlender GKR; n = 259; p < 0,005).

Zudem erhielten Patienten mit EM häufiger lokale Steroide (41,7 %; 25,1 % bei Patienten mit Rezidiv; n = 255; p = 0,009).

#### Rezidivprophylaxe:

21 Patienten im 2. Beobachtungszeitraum erhielten eine Sekundärprävention mit Cotrimoxazol (ca. 6 Monate).

Die Sekundärprophylaxe erhielten hauptsächlich Patienten, welche sich bereits mit einem oder mehreren Rezidiven vorgestellt hatten (90,5 %; n = 129; p = 0,029). Außerdem erfolgte die Applikation häufiger bei Risikosituationen, wie der makulären Beteiligung (33,3 % der Patienten mit makulärer Läsion vs. 10,2 % der Patienten mit extramakulärer Läsion; n = 131; p = 0,002) und auch bei Patienten mit beidseits aufgetretener Entzündung (30,6 %; n = 11) gegenüber Patienten mit nur einseitig aufgetretener Entzündung (10,8 %; n = 11; n = 138; p = 0,005).

## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie

Die OT als häufigste Ursache einer posterioren Uveitis bleibt weiterhin ein aktuelles Thema in Deutschland, welches aufgrund einer weiterhin hohen Seroprävalenz nicht an klinischer Relevanz verloren hat.<sup>124</sup>

Bereits zuvor wurde der Einfluss des Patientenalters auf verschiedene Merkmale der OT untersucht. Neben einem Zusammenhang mit sozioökonomischen Faktoren deuten einige Studien darauf hin, dass die OT zu schweren Verläufen bei älteren Patienten führt. Jedoch sind Zusammenhänge zwischen der OT und dem Alter des Patienten unvollständig untersucht und differieren in der Literatur. Hinsichtlich einer immer älter werdenden Bevölkerung und der Tatsache, dass weiterhin eine hohe Durchseuchungsrate bis ins hohe Alter existiert, ist es wichtig, genauer herauszufinden, welchen Einfluss das Alter auf die klinische Manifestation hat.

Das Alter unserer Patienten lag durchschnittlich mit 37,7 Jahren (Median = 34) höher als in vergleichbaren Studien (25,7 - 32,2 Jahre).<sup>2,51,70,125-128</sup>

Das wird auch dadurch erkennbar, dass nur 134 Patienten (46,6 %) zwischen 15 und 35 Jahre alt waren. Im Vergleich dazu geht aus früheren Berichten ein Anteil von 60 - 75 % hervor.<sup>2,51</sup>

Das Alter, der Patienten welche sich mit einer EM vorstellten, lag bei 32 Jahren (Median: 29) und befindet sich leicht über dem Bereich vorangegangener Studien (25,3 - 26,3 Jahre).<sup>51,70</sup> Allerdings treten Neuinfektionen auch im höheren Alter auf. Bosch-Driessen et al. berichten, dass das Durchschnittsalter der Patienten, die sich in der Augenklinik vorgestellt haben, bei 29 Jahren lag. Das Durchschnittsalter der Patienten mit EM lag hier allerdings bei 41,9 Jahren und das der Patienten mit Rezidiv bei 26,2 Jahren. Eine ähnliche Tendenz ließ sich auch in unserer Studie beobachten (38,2 Jahre bei EM und 36,3 bei Rezidiv). Dieser Trend spiegelt sich allerdings nicht in der Betrachtung des Medians wieder (32 Jahre bei EM und 34 J. bei Rezidiv).

Die Tendenz, dass EM (anamnestisch erhobenes Alter bei EM sowohl bei Patienten mit EM als auch bei Patienten mit Rezidiv) häufiger im frühen Erwachsenenalter auftreten (75 % < 35 Jahren) konnten wir auch in unseren Daten beobachten (75 % < 38 Jahre). Davon waren

62,4 % zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr, somit ähnlich wie in den Berichten anderer Autoren (60 - 75 %).<sup>2,51</sup>

Eine Erklärung für die divergierenden Angaben kann sich aus methodischen Gründen ergeben.

Die Frage, ob es sich um eine EM oder um ein Rezidiv handelt, ist nicht immer einfach zu beantworten und richtet sich nach vordefinierten Diagnosekriterien (z. B. Serologie, klinischer Befund, Narben etc.).<sup>2</sup> Dabei ist vor allem das Einbeziehen der Serologie als Indikator einer EM oder Rezidiv ein unsicheres Kriterium. IgM kann nach Primärinfektion über einen langen Zeitraum persistieren, ohne dass ein Zusammenhang mit einer Uveitis bestätigt werden kann. Ein Nachweis von IgG beweist zwar eine Durchseuchung mit *T. gondii*, allerdings ist dies nicht spezifisch, um eine Aussage über die Rolle der aktiven Uveitis auszusagen.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten erhielten neben der klinischen Diagnose auch eine Bestätigung durch einen positiven Befund aus der Kammerwasseranalyse. Sie kann als Goldstandard bei der Diagnose von OT angesehen werden.<sup>103</sup>

## **4.2 Geschlechterverteilung und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Anhand unserer Daten konnten wir sehen, dass der Anteil weiblicher Patienten etwas höher lag (53,8 % vs. 46,2 % männliche Patienten). Betrachtet man ähnlich angelegte Studien, erkennt man einen gleichartigen Trend mit einem Anteil von 52,2 – 60 %.<sup>2,67,125,127,129,130</sup> Auf der anderen Seite wurden wird diese Verteilung nicht immer bestätigt.<sup>131</sup> Einige Autoren sind der Meinung, dass das männliche Geschlecht als Risikofaktor einzustufen ist.<sup>132</sup> Aus diesen Studien ist zu entnehmen ist, dass der Großteil der Infektionen mit dem Verzehr von rohem oder unzureichend gekochtem Fleisch und der Arbeit auf dem Feld und im Garten assoziiert war und Männer häufiger diesen Faktoren ausgesetzt waren. Demnach ist das Risiko für eine von OT stark von der Umwelt und biologischen Risikofaktoren abhängig.<sup>22,132</sup> Hinzu kommt, dass mehr Männer Fleisch mit einer niedrigeren Garstufe bevorzugen als Frauen.<sup>133</sup> In Deutschland ist aktuell ein Rückgang des Fleischkonsums pro Kopf zu verzeichnen (ca. 61 kg von 2000 - 2018 auf 55 kg in 2021).<sup>134</sup> Der Anteil täglich fleischkonsumierender Menschen in Deutschland lag bei Männern bei 33 % und bei Frauen bei 18 %.<sup>135</sup> Der Anteil der Vegetarier in Deutschland ist zu zwei Drittel weiblich.<sup>136</sup>

Außerdem ergab sich aus unseren Daten, dass Männer häufiger eine entzündliche Beteiligung der Vorderkammer aufwiesen als Frauen (51,1 % vs. 38,8%). Bisher wurde bei männlichen Patienten häufiger ein erhöhter Augendruck gemessen, was wir allerdings nicht beobachtet haben.<sup>49</sup>

### **4.3 Augenbeteiligung und kongenitale Toxoplasmose**

Wie aus der Literatur zu entnehmen ist, beträgt der Anteil der Patienten mit beidseitiger OT zwischen 13,6 % und 40 %.<sup>2,52,129</sup> Demzufolge befindet sich unser Anteil von 21 % auch innerhalb dieser Spannweite.

Insbesondere bei Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose sahen wir eine beidseitige Augenbeteiligung (66,7 %). Generell scheint es einen Zusammenhang zwischen kongenitaler Infektion und dem beidseitigen Auftreten von OT zu geben. Daten reichen hier von 35-96 % der Patienten mit kongenitaler Infektion mit beidseitiger Manifestation.<sup>58,137,138</sup>

Zusätzlich konnten wir feststellen, dass Patienten mit kongenitaler OT häufiger Narben an der Makula aufwiesen (72,2 %), was unter anderem dazu führt, dass diese Patienten bereits bei Erstvorstellung einen schlechteren Visus und wenig bis keine Verbesserung vorweisen.<sup>139</sup> Mets et al. konnten in ihrer Studie beobachten, dass 65 % der Neugeborenen mit kongenitaler OT trotz (postpartaler) Behandlung makuläre Narben entwickelten. Dieser Anteil stieg in der Gruppe der Patienten, die erst nach einem Jahr behandelt wurden, sogar auf 76 %.<sup>59</sup>

### **4.4 Abhängigkeiten der Visusentwicklung**

In unserer Studie gab es einige Faktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung des Visus hatten.

Darunter zählen: Patientenalter, ob es sich um eine EM oder um ein Rezidiv handelt, Beteiligung weiterer Augenkompimente und Lokalisation der Läsion.

Wie zu erwarten ist und aus anderen Studien hervorging, sind die Lokalisation der retinochoroidalen Läsion und das Auftreten von Komplikationen mit dem Visus und einer Verbesserung korreliert.<sup>131</sup> Im Gegensatz zu vergleichbar angelegten Studien, welche die

Visusentwicklung kategorial betrachtet haben, erhielten wir unsere Ergebnisse durch einen metrisch quantifizierten Visus und bestätigten mögliche Korrelation in einer weiteren multiplen Regressionsanalyse.

In unserer Studie sahen wir eine stärkere Verbesserung des Visus in der Gruppe von Patienten, die sich als EM vorstellten. Man kann davon ausgehen, dass Patienten mit retinochoroidalen Narbe (vor allem im makulären Bereich) einen schlechten Visus aufweisen und nach Abklingen der neuen aktiven Entzündungsreaktion auch trotz erfolgreicher Therapie keine großen Verbesserungen des Visus mehr erreichbar sind.<sup>131</sup> Es gibt aber auch, entgegen unserer Beobachtungen, einige Autoren, welche keine signifikanten Unterschiede zwischen EM und Reaktivierungen feststellen konnten.<sup>122</sup> Als Erklärung dafür kann die Lokalisation der retinalen Veränderungen angenommen werden, die nicht immer klar angegeben werden.

In der Literatur wird häufig beschrieben, dass die Läsionsgröße ein weiterer Faktor für den Sehverlust darstellt.<sup>2,67</sup> In unserer Studie beobachten wir bei Patienten mit größeren Läsionen sowohl initial bei Vorstellung als auch nach Ende der Therapie einen verminderten Visus.

Im Vergleich zu anderen Studien ging aus unseren Daten geht zudem hervor, dass die Gruppe von Patienten über 35 Jahre sowohl initial, als auch nach Therapieende einen schlechteren Visus aufwies als die jüngere Kohorte. Diese Korrelation zeigte sich auch in der multiplen linearen Regression, in welcher das Alter als metrische Variable betrachtet wurde. Nach Ausschluss der Patienten, welche initial mit einem Visus 1,0 (logMAR = 0) vorstellig wurden, zeigte sich auch ein Unterschied in der Visusentwicklung zugunsten jüngerer Patienten. Möglicherweise lässt sich hier ableiten, dass bei älteren Patienten in zwei Gruppen unterschieden werden muss. Einerseits in eine Gruppe, welche milde bis moderate Befunde zeigt und eine Gruppe, welche von großen, visusbedrohenden Läsionen und Komplikationen geprägt ist.

Folglich hat das Alter per se keinen starken Einfluss auf den Visus. Allerdings entsteht durch die oben genannten Faktoren und die im Anschluss dargelegten und mit höherem Alter assoziierten Bedingungen ein multifaktorieller, signifikanter Effekt.

Einige Studien korrelieren anhand der Visusentwicklung und der Anzahl der Läsionen die Effektivität verschiedener Therapie-Regime und Präventionsstrategien.<sup>116,140</sup> Wenn dies nicht

unter Berücksichtigung dieser genannten Einflussgrößen geschieht, können daraus falsche Schlüsse gezogen werden.

Bezüglich der Therapie mussten einigen Autoren konstatieren, dass die alleinige Gabe von Kortikosteroiden ohne die Applikation von antiparasitären Medikamenten zu einer schlechteren Visusentwicklung führt.<sup>2,141</sup>

Häufig geschieht dies, bei Patienten, die als nicht-infektiöse Uveitis fehldiagnostiziert wurden. Eine Monotherapie mit Steroiden und entsprechender Immunsuppression kann zu einem monatelang anhaltenden aggressiven Verlauf der OT mit folgeschweren Komplikationen führen. Dies bei einer Krankheit, welche eventuell selbstlimitierend gewesen wäre.<sup>141</sup>

#### **4.5 Übergreifen auf weitere Augenkompimente**

Das Vorliegen einer Entzündung des vorderen Augenabschnitts lag in unserer Studie bei 44,6 %. Der Anteil der Patienten in anderen Fallserien bewegt sich zwischen 35 - 50 %.<sup>49,125,128</sup> Eine entzündliche Glaskörperinfiltration konnten wir bei 78,9 % unserer Patienten nachweisen. Andere Autoren beobachteten eine Beteiligung bei 58 – 100 %.<sup>49,125,128</sup>

#### **4.6 Einflüsse des Alters auf die klinische Manifestation**

In unserer Studie war das Patientenalter mit einer Reihe von Variablen assoziiert, welche Marker eines ausgeprägten und oft schweren Verlaufs darstellen. Dazu gehören entzündliche Beteiligung der Vorderkammer, des Glaskörpers und die Läsionsgröße. Aus bisherigen Studien gehen größtenteils vergleichbare Beobachtungen hervor.<sup>2,49,142,143</sup> Selten wurden jedoch die verschiedenen Variablen so umfassend mit dem Patientenalter korreliert. Zusätzlich konnten wir die beobachteten Zusammenhänge in multivariaten Analysen nachweisen. Eine Korrelation des Alters mit einer VKR wird in der Literatur nicht immer beobachtet.<sup>49</sup> Jedoch scheint sehr häufig die Beteiligung des Glaskörpers mit dem Alter assoziiert zu sein. Dasselbe gilt auch für die Größe der Läsionen. Allerdings wurden, je nach Methodik, andere Schwellenwerte für Läsionsgrößen verwendet. Beispielsweise errechneten Dodds et al. für Läsionsgrößen < 1PD ein Durchschnittsalter von 30,7 Jahren und 36,9 Jahre bei Läsionen

> 1PD. Wenn wir ebenfalls diese Schwellenwerte verwenden, erhalten wir ähnliche Ergebnisse (< 1PD = 28,1 Jahre, > 1PD = 41,5 Jahre). Auch wenn die Läsionsgrößen sehr variabel sein können und auch von anderen Faktoren beeinflusst werden, so konnten wir mithilfe der Regressionsanalyse einen Trend feststellen, welcher bisher in der Art und Weise nicht herausgestellt wurde. In einer Studie von Labalette et al., in welcher nur ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren eingeschlossen wurden, lag der Anteil von Patienten mit Läsionen über 3PD bei mehr als der Hälfte.<sup>67</sup>

Patienten, die keine Beteiligung der Vorderkammer oder des Glaskörpers aufwiesen, waren in unserer Studie im Mittel 30 Jahre alt (Median = 29 J.). Bei Patienten, bei denen eine Entzündung in einer der beiden Augenabschnitte vorhanden war, lag das Alter durchschnittlich bei 35 Jahren (Median = 32 J.). Das durchschnittliche Alter bei Patienten mit Panuveitis lag bei 43 Jahren (Median = 44 J.). Daraus können wir schließen, dass es eine positive Korrelation zwischen einem ausgeprägteren Entzündungsstatus und ansteigendem Alter gibt.

Die Kombination aus größeren Läsionen, schwerer Entzündung und dem Auftreten von Komplikationen bei älteren Patienten kann auch erklären, warum eine verlängerte Falldauer von mehr als 10 Wochen größtenteils in der Gruppe > 35 Jahren auftrat.

Es ist anzunehmen, dass mit zunehmendem Alter und damit einhergehender Immundysfunktion die Suszeptibilität für schwere OT steigt. Das Altern ist verbunden mit einem progressiven Rückgang der Immunfunktion, dabei vor allem der T-Zell abhängigen Antwort. Darunter zählen eine verringerte Lymphozytenproliferation als Reaktion auf Antigene und Mitogene, eine verringerte Zytokinproduktion und eine verringerte zytotoxische und natürliche Killerzellen-Aktivierung. Immunologische Seneszenz beinhaltet auch eine Imbalance zwischen Gedächtnis- und naiven T-Zell-Populationen, wodurch keine adäquate Reaktion auf neue Antigene möglich wird. Weitere Faktoren können nutritive Veränderung, Ernährungsgewohnheiten und die Mangelernährung, vornehmlich mit Proteinmangel sein. Diese sind besonders prävalent in der älteren Population und können einen Einfluss auf die zellmodulierte Immunität und T-Zell-Funktionen älterer Menschen nehmen.<sup>73</sup> Es wäre nachvollziehbar, dass bei einigen älteren Patienten durch den Rückgang zellulärer Immunität nicht mehr die Möglichkeit besteht, die aggressive Proliferation von *T. gondii* zu hemmen, was zu einer atypischen, schweren und ausgedehnten Retinitis führt.<sup>73</sup>



Aus unseren Daten geht hervor, dass das Patientenalter im Zusammenhang mit schweren Verläufen steht. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die OT bei älteren Patienten weniger prävalent ist. Auch wenn unsere Ergebnisse suggerieren, dass die OT bei älteren Patienten durch eindruckliche und fulminante Ausprägung einfach zu diagnostizieren wäre, so ist aus der Literatur zu entnehmen, dass hierbei oft eine klinische Unterscheidung zur akuten Retina Nekrose nicht einfach ist und Fehldiagnosen nicht selten sind, nicht zuletzt da OT bei älteren Patienten weniger zu erwarten ist. Zusätzlich können solche Patienten fälschlicherweise mit (ausschließlich) Glucocorticoiden, Aciclovir, unwirksamen  $\beta$ -Laktam Antibiotika behandelt werden, was eine Vergrößerung der Läsion ermöglicht. Eine verspätete Therapie sorgt zudem für einen schweren Entzündungszustand und Komplikationen.<sup>67,73</sup>

Dies bestärkt den Stellenwert der Kammerwasseranalyse, wodurch eine frühe und sichere Diagnose ermöglicht wird. Folglich kann dies zu einer besseren Prognose beitragen und ungeeignete Therapien und potenziell schwere Verläufe können vermieden werden.

#### **4.7 Morphologie und Lokalisation der Herdbefunde**

Die von uns beobachtete Korrelation zwischen der Größe der Läsionen und der Beteiligung weiterer Augenabschnitte, mit zunehmenden Alter, findet sich auch in vorangegangenen Studien wieder.<sup>49</sup> Dodds et al. berichten, dass Vorderkammerzellen mit größeren Läsionen und „Flare“ mit höherem Alter assoziiert ist.<sup>49</sup> Ebenfalls deckt sich unsere Beobachtung einer erhöhten Glaskörperbeteiligung bei extramakulären sowie größeren Läsionen.<sup>49</sup> Ein Grund dafür könnte sein, dass größere Läsionen eine verstärkte Entzündungsreaktion auslösen, was auf eine erhöhte parasitäre Last und vermehrte Gewebnekrose zurückzuführen ist. Möglicherweise sorgt auch eine veränderte Immunität des Wirts dafür, die Proliferation des Parasiten und somit die Läsionsgröße und die einhergehende Entzündungsreaktion nicht ausreichend limitieren zu können.<sup>49</sup>

Auch schien die Herdlokalisierung einen Einfluss auf eine entzündliche Beteiligung des Glaskörpers zu haben. Es ist anzunehmen, dass die Unterschiede der Retinadicke und die Blutversorgung der Makula das Infektionsgeschehen beeinflussen.<sup>49</sup> Dodds et al. konnten allerdings nicht ausschließen, ob der Zusammenhang zwischen extramakulären Läsionen und GKR möglicherweise durch größere, extramakuläre Läsionen beeinflusst worden war, da

Läsionen > 1 PD nicht weiter quantifiziert worden sind. Da wir allerdings Läsionen > 1 PD ebenfalls metrisch ausgewertet hatten, konnten wir diesen Untersuchungsgegenstand genauer analysieren. In unserer Studie waren periphere Läsionen nicht signifikant größer als makuläre Läsionen. Um vergleichbare Gruppen zu bilden, untersuchten wir diesen Zusammenhang anhand der Läsionsgröße. Sowohl bei Läsionen < 1,5 PD als auch bei Läsionen zwischen 1,5 – 2,4 PD blieb das Ergebnis statistisch signifikant (Tabelle 5). Sobald nur Läsionen > 2,4 PD untersucht wurden, konnte (möglichweise aufgrund unzureichender Patienten) keine Signifikanz ermittelt werden. Makuläre Läsionen jenseits 2,4 PD beziehen allerdings auch Netzhautschichten außerhalb der Makula mit ein.

Interessanterweise war die Herdlokalisierung entgegen bisheriger Ergebnisse aus der Literatur auch mit positiven Vorderkammer-Befunden assoziiert. Ebenfalls untersuchten wir hier diesen Zusammenhang anhand der Läsionsgröße. Bei Läsionen < 1,5 PD blieb dieser Zusammenhang bestehen. Bei Läsionen > 1,5 PD ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Somit scheint die Herdgröße einen stärkeren Effekt auf eine entzündliche Beteiligung der Vorderkammer zu haben als die Herdlokalisierung. Letztere scheint relevant zu sein, falls das Augenmerk auf der GKR liegt.

#### **4.8 Erstmanifestation und Rezidiv**

Schwere intraokulare Entzündungen traten häufiger bei Patienten mit postnatal erworbener Infektion und bei EM auf. Dadurch können wir die bisher aufgestellten Assoziationen anderer Kollegen bestätigen.<sup>2,125</sup>

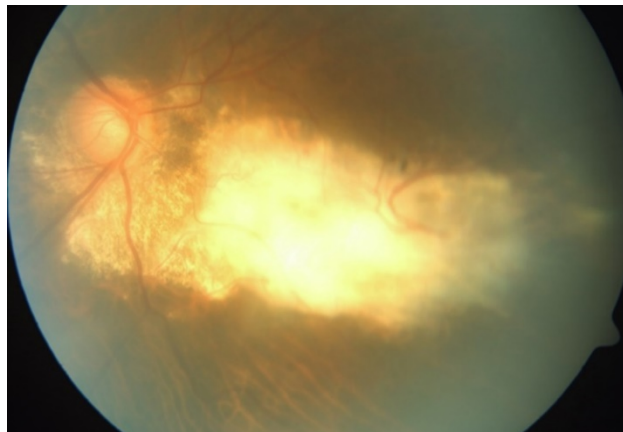
Während 33,2 % der Patienten mit einem Rezidiv eine Panuveitis entwickelten, lag der Anteil bei Patienten mit EM deutlich höher bei 54,5 %. Bosch-Driessen et al. berichten, dass bei EM ebenfalls Läsionen > 3 PD assoziiert sind.<sup>2</sup> Im Gegensatz dazu konnten wir keine Korrelation zwischen einer EM und der Läsionsgröße feststellen. Eine solche Korrelation zeigte sich auch nicht in einer Studie von Labalette et al., in der eine Gruppe von Patienten Läsionen > 3PD vorwies.<sup>67</sup>

Auch wenn EM und Rezidiv wichtige Einflussgrößen darstellen, konnten wir in Ergänzung zu bisherigen Beobachtungen aus der Literatur sehen, dass innerhalb beider Gruppen das

Patientenalter weiterhin die bereits angeführten Auswirkungen auf die Schwere der klinischen Manifestation hat. Diese Beobachtungen suggerieren, dass sowohl eine Infektion im hohen Alter als auch eine EM der OT eine klinisch schlechtere Prognose darstellt und sich damit der Effekt noch verstärkt.

#### 4.9 Einfluss eines verminderten Immunstatus auf den klinischen Befund

Das der Immunstatus eminent für die Ausbildung einer schweren OT ist, zeigen unsere Ergebnisse und Studien bei HIV infizierten Patienten. Dabei stellt die OT häufig die initiale Manifestation der HIV-Infektion dar. Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme einer stärkeren Entzündungsreaktion mit größeren Läsionen bei dieser Patientengruppe. Im Gegensatz zu einem selbst limitierenden Verlauf stellt sich hier ein progressiver Verlauf dar.<sup>41,47,61,144,145</sup> Die Infektion kann ebenfalls disseminieren und bilaterale, aktive Befunde ermöglichen anstatt fokal zu bleiben.<sup>63</sup>



**Abbildung 19:** Fundusbild einer 58-jährigen Patientin mit positivem HIV-Status. Es zeigte sich ein fulminanter Befund mit Panuveitis und einer 3,6 PD großen Läsion. Quelle: Archiv Augenklinik Universitätsmedizin Charité CVK

#### 4.10 Komplikationen

In unserer Studie wiesen 14,5 % der Patienten eine Komplikation auf, zu denen CME, Papillitis und Amotio retinae zählten. Patienten mit EM waren signifikant häufiger (28,7 %) von

Komplikationen betroffen als Patienten mit vorangegangener Infektion (15,7 %). Unser Ergebnis ähnelt den Beobachtungen bisheriger Studien, in denen Komplikationen häufiger bei einer EM festgestellt worden sind. Allerdings wurden hier zum Teil noch andere Komplikationen betrachtet (Katarakt, persistierende GKR, retinale vaskuläre Okklusion, ischämische Retinaareale, Phthisis).<sup>2</sup>

Labalette et al. berichteten zudem, dass Komplikationen wie epimakuläre Membran, CME, retrolentikuläre Falten mit Fibrose bei Patienten mit größeren Läsionen häufiger waren. Allerdings machten persistierende GKR 50 % der beobachteten Komplikationen aus.<sup>67</sup> GKR war auch in unserer Studie mit größeren Läsionen assoziiert. Eine direkte Korrelation zwischen der Läsionsgröße und den von uns definierten Komplikationen konnten wir nicht nachweisen. In unserer Studie waren jedoch Komplikationen mit der Herdlokalisation assoziiert. Dabei war die zentrale Lage (makulär, peripapillär) entscheidend. 29 % der Patienten der makulären Läsion entwickelten eine Komplikation im Gegensatz zu 11 % der Patienten mit peripheren Herden.

Die Falldauer dieser Patienten war im Mittel 1,7 Wochen länger als in der Gruppe, in der keine Komplikationen auftraten.

Die von uns in dieser Studie miteinbezogenen Komplikationen waren nicht mit dem Alter des Patienten korreliert. Dies steht im Gegensatz zu anderen Studien, in denen das Alter einen Einfluss auf die Komplikationsrate hatte.<sup>2,67</sup> Interessanterweise konnte eine Korrelation mit dem Alter beobachtet werden, wenn nur zentrale Läsionen (makulär/peripapillär) betrachtet wurden. Daraus könnte gefolgert werden, dass zentrale Läsionen bereits einen prädiktiven Faktor für Komplikationen darstellen und das Alter des Patienten allerdings diesen Einfluss zusätzlich verstärken könnte.

#### **4.11 Augeninnendruck**

Mehrere Autoren weisen darauf hin, dass eine OH häufig bei OT auftritt.<sup>51,146-148</sup> In unserer Studie stellten sich 30 Patienten (12,4 %) mit einem temporär erhöhten Augendruck vor. Aus früheren Berichten mit vergleichbaren Kriterien geht ein Anteil von 13 - 19 % hervor.<sup>2,49</sup> Wenn neben dem Druckniveaus (> 21 mmHg) zusätzlich Patienten mit einer Druckdifferenz von

> 4 mmHg zwischen beiden Augen eingeschlossen werden, berichteten Westfall et al. sogar einen Anteil von 33 %.<sup>146</sup>

Es muss berücksichtigt werden, dass 59,3 % unserer Patienten mit erhöhtem IOD zusätzlich mit lokalen Steroiden behandelt wurden. Entzündliche Beteiligungen der Vorderkammer waren signifikant mit OH assoziiert. Der Anteil betrug hierbei 86 % und ist damit vergleichbar mit den Daten von Dodds et al., aus denen ein Anteil von 77 % zu entnehmen ist. Interessanterweise stellten diese Autoren eine Korrelation mit der Herdlokalisation, aber nicht mit einer EM fest. Im Kontrast dazu beobachteten wir bei unseren Patienten eine Korrelation mit EM und nicht mit der Herdlokalisation. Neben unserer Studie konnten auch Bosch-Driessen et al. bei 32 % der Patienten mit EM eine OH beobachten.<sup>2</sup> Zum Vergleich lag der Anteil in unserer Studie bei 20 %. Eine Korrelation mit dem Patientenalter oder der Läsionsgröße stellten weder wir noch andere Kollegen fest.<sup>2,49</sup>

#### **4.12 Therapie und Rezidivrisiko**

Über den gesamten Zeitraum der Studie lässt sich der Trend einer bevorzugten Therapie mit Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) erkennen. Diese Therapie wird aktuell neben der Anwendung von Pyrimethamin/Sulfadiazin in Kombination mit systemischen Steroiden empfohlen.<sup>109,113</sup> Häufig wird die Visus-Besserung und die Falldauer als Parameter einer effektiven Therapie herangezogen und andere Faktoren wie die Regression der Läsionsgröße und das Rezidivrisiko werden oft nur sekundär betrachtet. Ebenfalls wird die Herdlokalisation häufig nicht berücksichtigt. Dies erscheint aus verschiedenen Gründen ungeeignet. So nimmt der Visus bei peripheren Läsionen meist nach Abklingen der Entzündung die Ausgangswerte wieder an. Sobald sich dagegen eine Läsion an der Fovea manifestiert, kann ein irreversibler Sehverlust resultieren, weshalb der Visus als Parameter für eine erfolgreiche Therapie überdacht werden muss. Hinsichtlich der Visus-Besserung und der Falldauer ließ sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied unter den angewandten Therapieregimen beobachten. Eine größere Visusdifferenz ließ sich bei der Therapie mit Clindamycin feststellen, sobald wir nur Patienten > 35 Jahre, peripherer Läsion und VKR einschlossen. Dabei konnten wir einen Einfluss aufgrund unterschiedlicher Herdgrößen statistisch ausschließen.

Der Bezug zum Patientenalter weist kontroverse Beobachtungen auf. In der Literatur wird beschrieben, dass innerhalb von fünf Jahren die Rezidivrate bei 79 % liegt, wobei die meisten Reaktivierungen bei Patienten zwischen dem 15. und 45. Lebensjahren vorkamen und das Risiko nach dem 45. Lebensjahr geringer ist.<sup>2,149</sup> Patienten nach dem 45. Lebensjahr machen einen Anteil von 5 – 12 % der Betroffenen aus. Bosch-Driessen et al. gaben an, dass das Risiko ein Rezidiv zu bekommen größer ist, wenn das Alter bei EM über 45 Jahre lag. Dabei betrug die Rezidivrate von Patienten 53 %, die nach dem 45. Lebensjahr ihre EM hatten.

Holland et al. konnten nachweisen, dass das Rezidivrisiko unmittelbar nach einer aktiven Episode am höchsten ist und anschließend mit längerem, krankheitsfreiem Intervall abnimmt. Dabei wird beschrieben, dass häufig durch die zeitliche Nähe der Rezidive und nach einem zeitlich längeren, rezidiv-freien Intervall sogenannte „späte Cluster“ (> zwei Episoden innerhalb von fünf Jahren nach einem fünf Jahre krankheitsfreien Intervall) entstehen. Das Risiko sank um 72 % für jedes 10 Jahre rezidiv-freie Intervall seit der EM und sank um 15 % für jedes Jahrzehnt an höherem Alter bei der ersten Episode. Patienten älter als 40 Jahre mit aktiver Episode hatten ein höheres Risiko als jüngere Patienten. Auch wenn diese Daten ein Widerspruch zu sein scheinen, konnten die Autoren nachweisen, dass ein hohes Alter bei EM „protektiv“ wirkt, alle weiteren Episoden (Rezidive) im höheren Alter allerdings ein erhöhtes Risiko darstellen.<sup>150</sup>

Auch wenn beide Studien bezüglich des Einflusses einer EM diametral verschieden sind, so finden doch beide sowie andere Autoren den Konsens, dass Rezidive generell seltener im höheren Alter zu treffen sind.<sup>149</sup>

Garweg et al. berichten, dass Rezidive häufiger unter jungen Patienten auftreten und jene ebenfalls ein höheres Risiko haben als ältere. Des Weiteren betrug das Risiko nach jeder Episode 50 - 70 % innerhalb der nächsten zwei Jahre ein Rezidiv zu entwickeln, wobei der zeitliche Abstand zwischen den Rezidiven immer kürzer wird.<sup>151</sup> Man vermutet, dass eine höhere parasitäre Last bei jüngeren Patienten damit zusammenhängt.<sup>150</sup>

Das Risiko nach einer EM ein Rezidiv am Ende des ersten Jahres zu entwickeln, liegt kumulativ bei 29 % und nach dem 2. Jahr bei 57 %.<sup>87</sup>

Man nimmt an, dass Rezidive zum Beginn mit einer Proliferation der Organismen aus den Gewebezysten hervorgehen. Mit der Zeit sinkt die Lebensfähigkeit der Gewebezysten. Dabei

verringert sich die Anzahl vitaler Gewebezysten sukzessiv, aus denen potenziell eine Reaktivierung folgen kann. Sobald sich aber eine Reaktivierung entwickelt, wird die Retina wieder mit Gewebezysten besiedelt, woraus sich späte Cluster ergeben.<sup>150</sup>

Mögliche Gründe für eine Freisetzung von Parasiten oder Antigenen aus den Zysten können Traumata, endokrine Veränderungen (durch Anstieg von Cortisol), humoraler und zellulärer Immunreaktivität, Schwangerschaft oder Katarakt-Operation zugeschrieben werden. Die genauen Gründe für eine Reaktivierung sind allerdings weiterhin unklar.<sup>151-153</sup>

Es findet sich allerdings kein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der Größe der Läsion, dem Antikörpelniveau sowie der Therapie und dem Infektionsweg (kongenital oder postnatal).<sup>2</sup> Matet et al. konnten aber beobachten, dass Patienten mit „intensiven“ Bändern im Immunoblot ein signifikant geringeres Risiko für Rezidive hatten.<sup>154</sup>

Bisherige Studien konnten bezüglich der Therapie (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) keine signifikante Besserung von Läsionsgröße und Visus feststellen.<sup>112</sup>

Aktuell zeigen prospektiv angelegte Studien eine hohe Wirksamkeit bei der Rezidivprophylaxe mit einer intermittierenden Therapie mit Cotrimoxazol (3x160/800 mg pro Woche) nach Primärbehandlung der OT, und zwar eine Risikoreduktion von 23,8 % auf 6,6 % innerhalb von 20 Monaten.<sup>117</sup> Da innerhalb der ersten zwei Jahre das Risiko für ein Rezidiv am höchsten ist, sollte diese Therapie für mindestens 24 Monate durchgeführt werden. Ein Follow up derselben Autoren zeigt allerdings auch, dass nach 10 Jahren die Rezidivrate in beiden Gruppen wieder dieselbe war. Dies zeigt, dass die prophylaktische Therapie nach Abbruch ihren Effekt wieder verliert. Somit kann nur eine Langzeittherapie die Rate an rezidivierender OT reduzieren. Diese Art der Therapie sollte bei Patienten mit drohendem Visusverlust, hohem Rezidivrisiko, älteren Patienten und Patienten mit schlechtem Immunstatus, welche auch schwerere, längere und komplikationsreichere Verläufe vorweisen, in Betracht gezogen werden.<sup>117</sup>

Trotz guter Verträglichkeit der Sekundärprophylaxe wird durch eine Daueranwendung das Mikrobiom des Darms beeinflusst und auch ein Anstieg an Antibiotika resistenten Genen wurde beobachtet.<sup>155</sup>

#### **4.13 Limitationen und Ausblick**

Zu den Stärken dieser Studie zählt der Umfang unserer Patientenkohorte und die Tatsache, dass alle Patienten von erfahrenen Augenärzten der Universitätsklinik unter denselben Standards untersucht wurden. Positiv hervorzuheben ist auch, dass ein großer Anteil der Patienten eine mittels Kammerwasseranalyse bestätigte Diagnose vorwies. Außerdem beschränkte sich die Arbeit nicht nur auf einige wenige Gesichtspunkte, sondern deckt viele für die OT relevante klinische Facetten ab. Das ermöglicht es uns den Einfluss des Patientenalters auf das Gesamtbild der OT umfassender darzustellen. Aufgrund des breiten Spektrums an klinischen Parametern und des großen, heterogenen Patientenkollektivs konnten wir innerhalb einer Studie, die Fragestellungen verschiedenster Studien simultan analysieren und diese mit einer Reihe eigener Korrelation und Beobachtungen ergänzen. Auch wenn wir unsere Patientenkohorte nicht selektiert haben, so existiert eine Stichprobenverzerrung, da Patienten mit Symptomen nicht immer direkt im Krankenhaus vorstellig werden, sondern auch Patienten mit Überweisung oder Notfall einen Teil der Kohorte darstellen. Dabei ist nicht auszuschließen, dass häufiger Patienten mit stärkerer Ausprägung beobachtet wurden. Zudem ist es nicht möglich gewesen, den Zeitpunkt zu Beginn der Symptomatik stets exakt festzulegen, an dem die Patienten vorstellig wurden und dadurch einige Patienten sich schon im Heilungsprozess befanden und andere am Zenit der Entzündungsphase. Bei der Erhebung der Läsionsgröße in den Fundusaufnahmen kann es ebenfalls zu Messungenauigkeiten und Verzerrungen durch z.B. hohe Myopie oder Trübungen des Glaskörpers gekommen sein.

Außerdem waren die Daten aus den Patientenakten trotz Standardisierung teilweise unvollständig und die Rekrutierung der Patienten erfolgte über einen sehr langen Zeitraum. Ebenfalls muss aufgrund der hohen Anzahl statistischer Tests auf den Fehler 1. Art geachtet werden, wodurch möglicherweise Nullhypothesen fälschlicherweise verworfen worden sind.

Wie bei allen retrospektiven Studien können kausale Beziehungen nicht eruiert werden. Allerdings waren unsere beobachteten Korrelationen größtenteils kongruent mit denen aus vorherigen Studien und auch pathogenetisch nachvollziehbar. Somit war es uns möglich, bereits beobachtete Zusammenhänge zu bestätigen und nachzubilden sowie neue Thesen aufzustellen, welche weiterer Folgeuntersuchungen bedürfen.



In unserer Studie konnten wir deutlich machen, dass die OT eine intraokuläre Entzündung darstellt, welche stark je nach Patientengruppe variieren kann.

Durch die Ergebnisse unserer Studie und Gegenüberstellung unserer Beobachtungen mit denen anderer Kollegen, konnten wir einige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf identifizieren. Wir konnten ermitteln, dass das Alter, die Herdlokalisation und EM einen entscheidenden Einfluss auf den klinischen Befund haben, dazu zählen: eine entzündliche Beteiligung weiterer Augenkompimente, größere Retinaläsionen, schlechtere Visusentwicklung, OH, okuläre Komplikationen sowie eine längere Falldauer. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein multifaktorielles Geschehen vorliegt. Aus diesen genannten Risikofaktoren können schwere Verläufe abgeleitet werden. Fehldiagnosen sind gerade bei älteren Patienten mit inadäquater Therapie oft fatal.

Somit konnten wir trotz des retrospektiven Charakters dieser Studie ein aktuelles Risikoprofil der OT mit Beschreibung der klinischen Manifestation sowie deren Verlauf und Prognose darlegen.

Ob diese Beobachtungen eine Indikation für die Umstellung oder Ergänzung bisheriger Therapien für bestimmte Gruppen darstellen sollen, bleibt Forschungsfrage weiterer Studien.

## Literaturverzeichnis

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* 2004; **363**(9425): 1965-76.
2. Bosch-Driessen LEH, Berendschot TTJM, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002; **109**(5): 869-78.
3. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2014; **39**: 77-106.
4. Cornelissen AWCA, Overdulve JP, Van Der Ploeg M. Determination of nuclear DNA of five Eucoccidian parasites, *Isospora* (*Toxoplasma*) *gondii*, *Sarcocystis cruzi*, *Eimeria tenella*, *E. acervulina* and *Plasmodium berghei*, with special reference to gamontogenesis and meiosis in *I. (T.) gondii*. *Parasitology* 1984; **88**(3): 531-53.
5. Jokelainen P, Murat JB, Nielsen HV. Direct genetic characterization of *Toxoplasma gondii* from clinical samples from Denmark: not only genotypes II and III. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2018; **37**(3): 579-86.
6. de-la-Torre A, Sauer A, Pfaff AW, Bourcier T, Brunet J, Speeg-Schatz C, Ballonzoli L, Villard O, Ajzenberg D, Sundar N, Grigg ME, Gomez-Marin JE, Candolfi E. Severe South American ocular toxoplasmosis is associated with decreased *Ifn-γ/Il-17a* and increased *Il-6/Il-13* intraocular levels. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**(11): e2541.
7. Sánchez V, de-la-Torre A, Gómez-Marín JE. Characterization of ROP18 alleles in human toxoplasmosis. *Parasitology international* 2014; **63**(2): 463-9.
8. Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, Valery N, Peneau C, Daigre JL, Aznar C, Cottrelle B, Terzan L, Dardé ML, Carme B. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007; **45**(7): e88-95.
9. Sobanski V, Ajzenberg D, Delhaes L, Bautin N, Just N. Severe toxoplasmosis in immunocompetent hosts: be aware of atypical strains. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; **187**(10): 1143-5.
10. Dobrowolski JM, Sibley LD. *Toxoplasma* invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* 1996; **84**(6): 933-9.
11. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003; **136**(6): 973-88.
12. Kirby T. Calls for more detailed studies on toxoplasmosis. *The Lancet Infectious diseases* 2012; **12**(12): 912-3.
13. Pleyer U, Schlüter D, Mänz M. Ocular toxoplasmosis: recent aspects of pathophysiology and clinical implications. *Ophthalmic research* 2014; **52**(3): 116-23.
14. Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *International journal for parasitology* 2008; **38**(11): 1257-78.

15. Kijlstra A, Jongert E. Toxoplasma-safe meat: close to reality? *Trends in parasitology* 2009; **25**(1): 18-22.
16. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International journal for parasitology* 2000; **30**(12-13): 1217-58.
17. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, Marion SA. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet (London, England)* 1997; **350**(9072): 173-7.
18. de Moura L, Bahia-Oliveira LM, Wada MY, Jones JL, Tuboi SH, Carmo EH, Ramalho WM, Camargo NJ, Trevisan R, Graça RM, da Silva AJ, Moura I, Dubey JP, Garrett DO. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerging infectious diseases* 2006; **12**(2): 326-9.
19. Meerburg BG, Kijlstra A. Changing climate-changing pathogens: Toxoplasma gondii in North-Western Europe. *Parasitology research* 2009; **105**(1): 17-24.
20. Hofhuis A, van Pelt W, van Duynhoven YT, Nijhuis CD, Mollema L, van der Klis FR, Havelaar AH, Kortbeek LM. Decreased prevalence and age-specific risk factors for Toxoplasma gondii IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. *Epidemiology and infection* 2011; **139**(4): 530-8.
21. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of Toxoplasma gondii infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiology and infection* 2014; **142**(8): 1661-70.
22. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of Toxoplasma gondii infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Scientific reports* 2016; **6**: 22551.
23. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One* 2014; **9**(3): e90203.
24. Besteiro S. The role of host autophagy machinery in controlling Toxoplasma infection. *Virulence* 2019; **10**(1): 438-47.
25. Bliss SK, Marshall AJ, Zhang Y, Denkers EY. Human polymorphonuclear leukocytes produce IL-12, TNF-alpha, and the chemokines macrophage-inflammatory protein-1 alpha and -1 beta in response to Toxoplasma gondii antigens. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 1999; **162**(12): 7369-75.
26. Lüder CG, Lang T, Beuerle B, Gross U. Down-regulation of MHC class II molecules and inability to up-regulate class I molecules in murine macrophages after infection with Toxoplasma gondii. *Clinical and experimental immunology* 1998; **112**(2): 308-16.
27. Lüder CG, Lang C, Giraldo-Velasquez M, Algnier M, Gerdes J, Gross U. Toxoplasma gondii inhibits MHC class II expression in neural antigen-presenting cells by down-regulating the class II transactivator CIITA. *Journal of neuroimmunology* 2003; **134**(1-2): 12-24.
28. Nash PB, Purner MB, Leon RP, Clarke P, Duke RC, Curiel TJ. Toxoplasma gondii-infected cells are resistant to multiple inducers of apoptosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 1998; **160**(4): 1824-30.

29. Cohen SB, Denkers EY. Border maneuvers: deployment of mucosal immune defenses against *Toxoplasma gondii*. *Mucosal immunology* 2014; **7**(4): 744-52.
30. Huang SH, Jong AY. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier. *Cellular microbiology* 2001; **3**(5): 277-87.
31. Lachenmaier SM, Deli MA, Meissner M, Liesenfeld O. Intracellular transport of *Toxoplasma gondii* through the blood-brain barrier. *Journal of neuroimmunology* 2011; **232**(1-2): 119-30.
32. Furtado JM, Bharadwaj AS, Chipps TJ, Pan Y, Ashander LM, Smith JR. *Toxoplasma gondii* tachyzoites cross retinal endothelium assisted by intercellular adhesion molecule-1 in vitro. *Immunology and cell biology* 2012; **90**(9): 912-5.
33. Barragan A, Brossier F, Sibley LD. Transepithelial migration of *Toxoplasma gondii* involves an interaction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) with the parasite adhesin MIC2. *Cellular microbiology* 2005; **7**(4): 561-8.
34. Smith JR, Choi D, Chipps TJ, Pan Y, Zamora DO, Davies MH, Babra B, Powers MR, Planck SR, Rosenbaum JT. Unique gene expression profiles of donor-matched human retinal and choroidal vascular endothelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; **48**(6): 2676-84.
35. Song HB, Jung BK, Kim JH, Lee YH, Choi MH, Kim JH. Investigation of tissue cysts in the retina in a mouse model of ocular toxoplasmosis: distribution and interaction with glial cells. *Parasitology research* 2018; **117**(8): 2597-605.
36. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Current opinion in immunology* 2007; **19**(6): 652-7.
37. Garweg JG, Candolfi E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues %J Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2009; **104**: 211-20.
38. Dutra MS, Béla SR, Peixoto-Rangel AL, Fakiola M, Cruz AG, Gazzinelli A, Quites HF, Bahia-Oliveira LM, Peixe RG, Campos WR, Higino-Rocha AC, Miller NE, Blackwell JM, Antonelli LR, Gazzinelli RT. Association of a NOD2 gene polymorphism and T-helper 17 cells with presumed ocular toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases* 2013; **207**(1): 152-63.
39. Chen Y, Yang P, Li F, Kijlstra A. The effects of Th17 cytokines on the inflammatory mediator production and barrier function of ARPE-19 cells. *PLoS One* 2011; **6**(3): e18139.
40. Lieberman LA, Hunter CA. The role of cytokines and their signaling pathways in the regulation of immunity to *Toxoplasma gondii*. *International reviews of immunology* 2002; **21**(4-5): 373-403.
41. de-la-Torre A, Gómez-Marín J. Disease of the Year 2019: Ocular Toxoplasmosis in HIV-infected Patients. *Ocular immunology and inflammation* 2020; **28**(7): 1031-9.
42. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2012; **44**(11): 805-14.
43. Liesenfeld O WS, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. *Bartlett JG Merigan TC Bolognesi D Textbook of AIDS medicine 2nd edn Williams & Wilkins* 1999: 225-59.

44. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1996; **23**(2): 277-82.
45. Pleyer U, Schlüter D, Mänz M. Ocular Toxoplasmosis: Recent Aspects of Pathophysiology and Clinical Implications. *Ophthalmic research* 2014; **52**(3): 116-23.
46. Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2003; **14**(6).
47. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment: part II: disease manifestations and management. *American Journal of Ophthalmology* 2004; **137**(1): 1-17.
48. Holland GN OCG, Belfort R, Junior, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection & Immunity. St Louis: Mosby* 1996: 1183-223.
49. Dodds EM, Holland GN, Stanford MR, Yu F, Siu WO, Shah KH, Ten Dam-van Loon N, Muccioli C, Hovakimyan A, Barisani-Asenbauer T. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination. *Am J Ophthalmol* 2008; **146**(6): 856-65.e2.
50. Hogan MJSoo. Ocular toxoplasmosis in adult patients. 1961; **6**: 835-51.
51. Friedmann CT, Knox DLJAoo. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. 1969; **81**(4): 481-93.
52. Rothova AJTBjoo. Ocular involvement in toxoplasmosis. 1993; **77**(6): 371.
53. SAARI MJAAo. Toxoplasmic chorioretinitis affecting the macula. 1977; **55**(3): 539-47.
54. Melamed JJJD, C Verougstraete, L Caspers-Velu, MJ Tassignon, Recent advances in uveitis, Kugler Publications, Amsterdam. Clinical appearance of toxoplasmic retinochoroiditis. 1993.
55. Gilbert R, Stanford M, Jackson H, Holliman R, Sanders MJB. Incidence of acute symptomatic toxoplasma retinochoroiditis in south London according to country of birth. 1995; **310**(6986): 1037-40.
56. O'Connor GJBotNYaom. Manifestations and management of ocular toxoplasmosis. 1974; **50**(2): 192.
57. Feldman HA, Miller LTJAotNYAoS. Congenital human toxoplasmosis. 1956; **64**(2): 180-4.
58. Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O, Holwerda-van der Maat WG, van Schooneveld MJ, Delleman WJ, Kinds G, Rothova AJBjoO. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. 1995; **79**(6): 581-4.
59. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, Swisher CN, Roizen N, Stein L, Stein M, Hopkins J, Withers S, Mack DJAjo. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. 1997; **123**(1): 1-16.
60. Holland GN, Engstrom RE, Jr., Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, Harmon JA, Fischer DH, Boyer DS, Rao NA, Eagle jr RC, Kreiger AE, Foos RY. Ocular

- toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988; **106**(6): 653-67.
61. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clinical & experimental ophthalmology* 2013; **41**(1): 95-108.
  62. Remington JS, Thulliez P, Montoya JGJJocm. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. 2004; **42**(3): 941-5.
  63. Smith JR, Cunningham ETJCoio. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. 2002; **13**(6): 387-92.
  64. Schlaegel T, Weber JCJAoo. The macula in ocular toxoplasmosis. 1984; **102**(5): 697-8.
  65. Melamed J, Eckert GU, Spadoni VS, Lago EG, Uberti F. Ocular manifestations of congenital toxoplasmosis. *Eye (London, England)* 2010; **24**(4): 528-34.
  66. Arun V, Noble AG, Latkany P, Troia RN, Jalbrzikowski J, Kasza K, Karrison T, Cezar S, Sautter M, Greenwald MJ, Mieler W, Mets MB, Alam A, Boyer K, Swisher CN, Roizen N, Rabiah P, Del Monte MA, McLeod R. Cataracts in congenital toxoplasmosis. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2007; **11**(6): 551-4.
  67. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B, Rouland J-F. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *American Journal of Ophthalmology* 2002; **133**(4): 506-15.
  68. Emilio M. Dodds M. presented at the International Conference on Toxoplasmosis: Biology, Clinical Practice, and Public Health. *Copenhagen, Denmark 23–25 June 2003*.
  69. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocular immunology and inflammation* 2011; **19**(2): 91-102.
  70. Gilbert R, Dunn D, Lightman S, Murray P, Pavesio C, Gormley P, Masters J, Parker S, Stanford MJE, Infection. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. 1999; **123**(2): 283-9.
  71. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JBJAJoe. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. 2001; **154**(4): 357-65.
  72. Ronday MJ, Luyendijk L, Baarsma GS, Bollemeijer J-G, Van der Lelij A, Rothova AJAoO. Presumed acquired ocular toxoplasmosis. 1995; **113**(12): 1524-9.
  73. Johnson MW, Greven GM, Jaffe GJ, Sudhakar H, Vine AK. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology* 1997; **104**(1): 48-57.
  74. Fardeau C, Romand S, Rao NA, Cassoux N, Bettembourg O, Thulliez P, Lehoang P. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *American Journal of Ophthalmology* 2002; **134**(2): 196-203.
  75. Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, Santos CI, Nicholson DH, Lowder CY, Davis JL. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 2004; **111**(4): 716-25.
  76. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, Abrams I, Pasternack MS, Hoff R, Eaton RB, Grady GF. Neonatal serologic screening and early

- treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *The New England journal of medicine* 1994; **330**(26): 1858-63.
77. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *Journal of clinical microbiology* 1998; **36**(10): 2900-6.
  78. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, Rechnitzer C, Larsen SO, Nørgaard-Pedersen B, Petersen E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet (London, England)* 1999; **353**(9167): 1834-7.
  79. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *Journal of clinical microbiology* 1997; **35**(5): 1276-7.
  80. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, Simpson R, Holfels E, Hopkins J, Mack D, Mets MB, Swisher CN, Patel D, Roizen N, Stein L, Stein M, Withers S, Mui E, Egwuagu C, Remington J, Dorfman R, McLeod R. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1996; **23**(5): 1055-60.
  81. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet (London, England)* 1999; **353**(9167): 1829-33.
  82. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *The New England journal of medicine* 1994; **331**(11): 695-9.
  83. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *The New England journal of medicine* 1988; **318**(5): 271-5.
  84. Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1984; **3**(1).
  85. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; **66**(5): 767-74.
  86. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2014; **3 Suppl 1**(Suppl 1): S30-5.
  87. Bosch-Driessen EH, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology* 1999; **128**(4): 421-5.
  88. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstetrics and gynecology* 2001; **97**(2): 296-300.

89. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstetrical & gynecological survey* 2001; **56**(5): 296-305.
90. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, Kortbeek T, Peyron F, Pollak A, Petersen E. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiology and infection* 2001; **127**(1): 113-20.
91. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *International journal of epidemiology* 2001; **30**(6): 1309-13.
92. Gilbert R, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades A, Dunn DJJoe. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. 2001; **30**(6): 1303-8.
93. Gilbert R, Gras LBJOG. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis study group: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. 2003; **110**: 112-20.
94. Mandelbrot L. [Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: perspectives]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2012; **40**(10): 591-8.
95. Robert-Gangneux F, Murat JB, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Gangneux JP, Pelloux H. The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis? *Trends in parasitology* 2011; **27**(12): 530-6.
96. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert RJTL. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. 2007; **369**(9556): 115-22.
97. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon J-M, Jenum PA, Hedman K, Naessens AJAjo, gynecology. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. 1999; **180**(2): 410-5.
98. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; **56**(9): 1223-31.
99. RKI. Toxoplasmose. 2018. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Toxoplasmose.html#:~:text=Zum%20Schutz%20des%20Embryos%2FFeten,Pyrimethamin%20\(50%20mg%20am%201.](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasmose.html#:~:text=Zum%20Schutz%20des%20Embryos%2FFeten,Pyrimethamin%20(50%20mg%20am%201.) (accessed 30.07. 2022).
100. Stanford MR, Gras L, Wade A, Gilbert RE. Reliability of expert interpretation of retinal photographs for the diagnosis of toxoplasma retinochoroiditis. *The British journal of ophthalmology* 2002; **86**(6): 636-9.
101. Torun N, Liekfeld A, Hartmann C, Metzner S, Pleyer U. [Ocular toxoplasmosis antibodies in aqueous humor and serum]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2002; **99**(2): 109-12.



102. Ronday MJ, Ongkosuwito JV, Rothova A, Kijlstra A. Intraocular anti-Toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999; **127**(3): 294-300.
103. Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocular immunology and inflammation* 2011; **19**(4): 255-61.
104. Dhakal R, Gajurel K, Pomares C, Talucod J, Press CJ, Montoya JG. Significance of a Positive Toxoplasma Immunoglobulin M Test Result in the United States. *Journal of clinical microbiology* 2015; **53**(11): 3601-5.
105. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, Schuurman R, Weersink AJ. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006; **141**(2): 313-8.
106. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1999; **106**(8): 1554-63.
107. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *Journal of clinical microbiology* 2003; **41**(8): 3537-41.
108. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, Schuller M, Weersink AJ, van Loon AM, de Groot-Mijnes JD. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008; **115**(2): 306-11.
109. Pradhan E, Bhandari S, Gilbert RE, Stanford M. Antibiotics versus no treatment for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2016**(5): CD002218-CD.
110. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; **134**(1): 34-40.
111. Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992; **99**(6): 920-5.
112. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, Anisian A, Peyman GA. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005; **112**(11): 1876-82.
113. Zhang Y, Lin X, Lu F. Current treatment of ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients: a network meta-analysis. *Acta tropica* 2018; **185**: 52-62.
114. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, Yaseri M, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2011; **118**(1): 134-41.

115. Pleyer U, Ness T, Garweg J. [Prevention of Recurrence of Ocular Toxoplasmosis - When? How? For Whom?]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2020; **237**(5): 599-604.
116. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, Toribio JM, Nascimento MA, Arieta CE. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014; **157**(4): 762-6.e1.
117. Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, Yu F, Nussenblatt RB. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002; **134**(1): 41-6.
118. Fernandes Felix JP, Cavalcanti Lira RP, Cosimo AB, Cardeal da Costa RL, Nascimento MA, Leite Arieta CE. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo in Reducing the Risk of Toxoplasmic Retinochoroiditis Recurrences: A Three-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol* 2016; **170**: 176-82.
119. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stijlma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology* 2002; **109**(1): 41-5.
120. Barbara A, Shehadeh-Masha'our R, Sartani G, Garzosi HJ. Reactivation of ocular toxoplasmosis after LASIK. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ : 1995)* 2005; **21**(6): 759-61.
121. Michael Z, Khalid T. Management of ocular toxoplasmosis. 2008. <https://www.aao.org/current-insight/management-of-ocular-toxoplasmosis> (accessed 08.10. 2022).
122. Vishnevskia-Dai V, Achiron A, Buhbut O, Berar OV, Musika AA, Elyashiv SM, Hecht I. Chorio-retinal toxoplasmosis: treatment outcomes, lesion evolution and long-term follow-up in a single tertiary center. *International Ophthalmology* 2020; **40**(4): 811-21.
123. Ammermann C, Augsten R, Baron R, Bau V, Behrens-Baumann W, Bertelmann E, Biewald E, Birnbaum F, Bischoff G, Böhm MRR, Borruat F-X, Brueckner-Schmutterer K, Ciechanowski PP, Cursiefen C, Dietrich-Ntoukas T, Eckstein A, Furrer S, Garweg JG, Gerding H, Gerth-Kahlert C, Goldblum D, Guber J, Guex-Crosier Y, Heiligenhaus A, Heinz C, Herbort CP, Holtick U, Jacobi C, Jäger S, Januschowski K, Kaeser P, Katsimpris JM, Kretz F, Kunold M, Leu J, Linke SJ, Lommatzsch AP, Mackensen F, Manousaridis K, Margolina E, Mayer C, Meller D, Menghini M, Messmer E, Michel T, Müller L, Oueghlani E, Pleyer U, Renieri G, Röck D, Rösel M, Rößler T, Roth M, Sahlmüller M, Schaber S, Schicht M, Schröder K, Seitz B, Sharkawi E, Sobolewska B, Steven P, Szentmáry N, Tappeiner C, Tost FHW, Vujančević S, Wassilew SW, Winterhalter S, Yörük E. Schlaglicht Augenheilkunde: Entzündliche Augenerkrankungen. In: Lang GK, Lang GE, Cursiefen C, Heiligenhaus A, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
124. Pleyer U, Grofl U, Schlüter D, Wilking H, Seeber F. Toxoplasmose in Deutschland. *Dtsch Arztebl International* 2019; **116**(25): 435-44.
125. Kianersi F, Naderi Beni A, Naderi Beni Z. Clinical manifestation and prognosis of active ocular toxoplasmosis in Iran. *International Ophthalmology* 2012; **32**(6): 539-45.

126. Huang PK, Jianping C, Vasconcelos-Santos DV, Arruda JSD, Dutta Majumder P, Anthony E, Ganesh SK, Biswas J, Ling HS, Teoh SC, Agrawal R. Ocular Toxoplasmosis in Tropical Areas: Analysis and Outcome of 190 Patients from a Multicenter Collaborative Study. *Ocular immunology and inflammation* 2018; **26**(8): 1289-96.
127. Hosseini SM, Moghaddas E, Sharifi K, Dadgar Moghaddam M, Shamsian SA. Assessment of ocular toxoplasmosis patients reported at a tertiary center in the northeast of Iran. *International Ophthalmology* 2018; **38**(6): 2527-33.
128. Tugal-Tutkun I, Corum I, Otük B, Urgancioglu M. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. *Int Ophthalmol* 2005; **26**(6): 221-8.
129. Accorinti M, Bruscolini A, Pia Pirraglia M, Liverani M, Caggiano C. Toxoplasmic Retinochoroiditis in an Italian Referral Center. *European Journal of Ophthalmology* 2009; **19**(5): 824-30.
130. Aleixo AL, Benchimol EI, Neves Ede S, Silva CS, Coura LC, Amendoeira MR. [Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the State of Rio de Janeiro]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; **42**(2): 165-9.
131. Aleixo ALQdC, Curi ALL, Benchimol EI, Amendoeira MRR. Toxoplasmic Retinochoroiditis: Clinical Characteristics and Visual Outcome in a Prospective Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; **10**(5): e0004685-e.
132. Jones JL, Muccioli C, Belfort R, Jr., Holland GN, Roberts JM, Silveira C. Recently acquired *Toxoplasma gondii* infection, Brazil. *Emerging infectious diseases* 2006; **12**(4): 582-7.
133. Sanders L. How Americans order their steaks and hamburgers. 2019. <https://today.yougov.com/topics/lifestyle/articles-reports/2019/09/23/how-americans-like-steak-and-hamburgers30.07.2022>).
134. Thünen-Institut B. Fleischverbrauch in Deutschland pro Kopf in den Jahren 1991 bis 2021. 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/36573/umfrage/pro-kopf-verbrauch-von-fleisch-in-deutschland-seit-2000/> (accessed 30.07.2022 2022).
135. forsa. Anteil von Männern und Frauen in Deutschland, die täglich Fleisch oder Wurstwaren konsumieren in den Jahren 2018 bis 2021. 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/12254/umfrage/verzehrhaeufigkeit-von-fleisch-oder-wurst-in-deutschland-2008/#:~:text=Zum%20Zeitpunkt%20des%20Jahreswechsels%202021,niedriger%20als%20bei%20den%20M%C3%A4nnern>. (accessed 30.07.2022 2022).
136. Allensbach I. Vegetarier in Deutschland nach Geschlecht im Vergleich mit der Bevölkerung im Jahr 2022. 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/745028/umfrage/vegetarier-in-deutschland-nach-geschlecht/> (accessed 30.07.2022).
137. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, Denis P, Binquet C, Peyron F, Garweg JG. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; **244**(1): 14-21.

138. Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brézin AP. Respective Roles of Acquired and Congenital Infections in Presumed Ocular Toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology* 2008; **146**(6): 851-5.
139. Garweg JG. Ocular Toxoplasmosis: an Update. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2016; **233**(4): 534-9.
140. Harrell M, Carvounis PE. Current treatment of toxoplasma retinochoroiditis: an evidence-based review. *J Ophthalmol* 2014; **2014**: 273506.
141. Oray M, Ozdal PC, Cebeci Z, Kir N, Tugal-Tutkun I. Fulminant Ocular Toxoplasmosis: The Hazards of Corticosteroid Monotherapy. *Ocular immunology and inflammation* 2016; **24**(6): 637-46.
142. Tabatabaei S, Soleimani M, Foroutan A, Ahmadabadi M, Zarei R, Piri N, Gordiz A. Ocular toxoplasmosis in Iran: 40 cases analysis. *Int J Ophthalmol* 2011; **4**(2): 199-201.
143. Dernouchamps JP. Recent Advances in Uveitis: Proceedings of the Third International Symposium on Uveitis, Brussels, Belgium, May 24-27, 1992: Kugler Publications; 1993.
144. Chiotan C, Radu L, Serban R, Cornăcel C, Cioboată M, Anghelie A. Posterior segment ocular manifestations of HIV/AIDS patients. *Journal of medicine and life* 2014; **7**(3): 399-402.
145. Wang Z, Jia R, Ge S, He T, Zhang Y, Yang Y, Wang Y, Shi W, Ji Y, Ye F, Chen P, Lu J, Sun J, Xu X, Zhou Y, Gu P, Luo M, Lu H, Fan X. Ocular complications of human immunodeficiency virus infection in eastern china. *Am J Ophthalmol* 2012; **153**(2): 363-9.e1.
146. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB, Rosenbaum JT. Toxoplasmosis Retinochoroiditis and Elevated Intraocular Pressure: A Retrospective Study. *Journal of Glaucoma* 2005; **14**(1).
147. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, de Jong PT, Klaassen-Broekema N, Schweitzer CM, Timmerman Z, de Vries J, Zaal MJW, Kijlstra A. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993; **115**(4): 517-23.
148. Spaulding AG, Font RL. Acquired toxoplasmic chorioretinitis. *Survey of ophthalmology* 1967; **12**(1): 16-23.
149. DESMONTS GJAoO. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. 1966; **76**(6): 839-51.
150. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, Charonis AC, Yu F, Bosch-Driessen LH, Rothova A. Analysis of Recurrence Patterns Associated with Toxoplasmic Retinochoroiditis. *American Journal of Ophthalmology* 2008; **145**(6): 1007-13.e1.
151. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. 2008; **92**(9): 1253-6.
152. Hulínská D, Sýkora J, Zástěra M. Effect of cortisone on *Toxoplasma gondii* infection studied by electron microscopy. *Folia parasitologica* 1990; **37**(3): 207-12.
153. Galván-Ramírez Mde L, Gutiérrez-Maldonado AF, Verduzco-Grijalva F, Jiménez JM. The role of hormones on *Toxoplasma gondii* infection: a systematic review. *Frontiers in microbiology* 2014; **5**: 503.

154. Matet A, Paris L, Fardeau C, Terrada C, Champion E, Fekkar A, Cassoux N, Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Clinical and Biological Factors Associated With Recurrences of Severe Toxoplasmic Retinochoroiditis Confirmed by Aqueous Humor Analysis. *American Journal of Ophthalmology* 2019; **199**: 82-93.
155. Willmann M, Vehreschild M, Biehl LM, Vogel W, Dörfel D, Hamprecht A, Seifert H, Autenrieth IB, Peter S. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC biology* 2019; **17**(1): 76.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Armin Taghavi Eraghi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Okuläre Toxoplasmose: Klinik und Diagnostik, Korrelation zwischen Alter und klinischem Befund / Ocular Toxoplasmosis: Clinical Presentation and Diagnosis, Correlation between Age and Clinical Findings* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 27.03.2023

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektrischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Publikationsliste

Taghavi-Eraghi, A., Garweg, J.G. & Pleyer, U. Diagnostik und Behandlung der okulären Toxoplasmose. *Ophthalmologie* (2022). doi.org/10.1007/s00347-022-01691-7

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. Uwe Pleyer danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und die Gelegenheit, unter seiner Leitung forschen zu dürfen. Für sein Engagement sowie hilfreichen Anregungen und konstruktive Kritik danke ich ihm herzlich. Ich möchte ebenfalls meinen Dank dafür aussprechen, die Möglichkeit gehabt zu haben gemeinsam zu publizieren. Zudem möchte ich mich bei Frau PD Dr. Pohlmann für ihre Einladung in die Augenklinik sowie ihre Vermittlung zu Herrn Prof. Pleyer bedanken und ihr für ihre Unterstützung bei Fragen meinen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern danken, die mich während des Studiums und auch jederzeit unterstützt haben.

## Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



Dr. Ulrich Gauger

Pappelallee 72 • 10437 Berlin

Fon 030/4459882 • Mobil 0160/97936812

ulrich.gauger@gmail.com

**statistikhilfe.de**

**medizin-statistik.de**

03. Januar 2023

### Bestätigung für Armin Taghavi Eraghi

Hiermit bestätige ich, dass die verwendeten statistischen Verfahren in der mir vorgelegten Dissertation (in der Fassung vom 06. Dezember 2022) mit dem Titel:

**„Okuläre Toxoplasmose: Klinik und Diagnostik  
Korrelation zwischen Alter und klinischem Befund“**

korrekt angewendet wurden.

Dr. Ulrich Gauger