

1. Einleitung

1.1. *Einführung in die Fragestellung*

Die Toxoplasmose ist eine Infektionskrankheit, die insbesondere bei immunsupprimierten und neugeborenen Patienten lebensbedrohlich verlaufen kann. Eine typische Manifestation dieser Erkrankung ist die Retinochorioiditis, die eine der häufigsten Ursachen der posterioren Uveitis darstellt [1, 2] und zu einer Gefährdung des Sehvermögens bei immungeschwächten und immunkompetenten Patienten führen kann. Für die Diagnostik der okulären Toxoplasmose stehen neben dem klinischen Befund serologische Verfahren wie der Sabin-Feldman-Test, der ELISA, der indirekte Immunfluoreszenztest zur Verfügung. Die Kammerwasseranalyse zeichnet sich im Unterschied zu den meisten serologischen Verfahren durch eine höhere Spezifität und Sensitivität aus. Hierbei können aus dem punktierten Kammerwasser die Toxoplasma-DNS für eine Polymerase-Kettenreaktion isoliert werden oder aber mit Hilfe des ELISA oder anderer serologischer Tests Antikörper gegen Toxoplasmen nachgewiesen werden.

In der Therapie der Erkrankung gibt es in der aktuellen Literatur bislang keinen Konsens. Für die Therapie der okulären Toxoplasmose werden unterschiedliche Behandlungen angewandt. Die vorliegende Arbeit dient dazu, die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Strategien bei der Behandlung der okulären Toxoplasmose zu erfassen und anhand eigener Patienten kritisch zu bewerten.

1.2. Historischer Überblick

Die Toxoplasmose wurde vergleichsweise spät, nämlich erst nach der Entdeckung des verursachenden Parasiten Anfang des 20. Jahrhunderts als eigenständige Entität erkannt. *Nicolle* und *Menceaux* beschrieben den Parasiten erstmals 1908, nachdem sie ihn im Gewebe eines nordafrikanischen Nagetieres (*Ctenodactylus gundi*), beobachtet hatten. Sie bezeichneten den Parasiten aufgrund seiner bogenförmigen Gestalt („toxon“ = griech. für Bogen) und aufgrund des Nagetiers, in dem sie ihn entdeckt hatten („C. gundi“) als „*Toxoplasma gondii*“ [3]. *Splendore* und *Mine* fanden den Erreger beim Kaninchen bzw. beim Maulwurf [4, 5]. In den folgenden Jahren kam es zur Beschreibung des Toxoplasma bei verschiedenen Tierarten, es wurden jeweils die entsprechenden Namen des Wirtstieres verwendet (z.B. *T. cuniculi*, *T. canis*, *T. avium*). Jedoch erkannte man bald, dass es sich um ein und denselben Parasiten mit ungewöhnlich breitem Wirtsspektrum handelte [10].

Die Toxoplasmose-Erkrankung des Menschen wurde vermutlich erstmalig durch *Darling* 1908 in Panama beschrieben. Er berichtete von einem Patienten mit vermeintlicher Sarcosporidose, bei dem die Diagnose durch eine Muskelbiopsie erfolgt war. Jedoch äußerte er, aufgrund der atypischen Charakteristika des Erregers, Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose [6]. Jahre später wurde das Gewebe neu aufbereitet und es konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem Erreger höchst wahrscheinlich um *Toxoplasma gondii* handelte [6].

Der erste Bericht von einer okulären Toxoplasmose stammt von *Janku* aus dem Jahr 1923. Ihm gelang der mikroskopische Nachweis von Parasitenzysten in der Netzhaut eines Säuglings mit Mikrophthalmus, der an kongenitaler Toxoplasmose verstorben war. Die klinische Diagnose lautete in diesem Fall zunächst „Kolobom der Makula“ [7]. 1937 gelang es *Wolf*, *Cowen* und *Paige* *Toxoplasma gondii* zu isolieren und im Tierversuch zu züchten [8].

Sabin entwickelte 1942 den sog. Neutralisationstest. Im gleichen Jahr führte er in Zusammenarbeit mit *Warren* die Komplementbindungsreaktion (KBR) in die Toxoplasmose-Diagnostik ein [9, 10].

Den entscheidenden Grundstein in der Diagnostik der Toxoplasmose legten 1948 *Sabin* und *Feldman* mit der Entwicklung eines Farbstoff-Tests [10]. Der nach ihnen benannte Sabin-Feldman-Test gilt nach wie vor als Gold-Standard.

1948 wurde von *Frenkel* ein Kutan-Test beschrieben, der bis in die 1970er Jahre in der Diagnostik der chronischen Toxoplasma-Infektion Verwendung fand [10, 11] und mit dessen Hilfe die Prävalenz in der Population festgestellt werden konnte.

1952 entdeckte *Wilder*, dass es sich bei vielen der als vermeintlich Tuberkulose assoziierten okulären Entzündungen um Toxoplasmose handelte [12].

Mitte der 50er Jahre erfolgte der Nachweis von Toxoplasma-Zysten in Schweinefleisch [13]. Die Bedeutung der Katze im Entwicklungszyklus von *Toxoplasma gondii* wurde von *Hutchinson* 1965 erkannt [14]. Bis 1970 konnte der vollständige Lebenszyklus des Parasiten durch mehrere Forschungsgruppen aufgeklärt werden [15, 16, 17].

3 molekularbiologisch differenzierbare Stämme sind bislang bekannt, die als Typ I, II und III bezeichnet werden. Sie unterscheiden sich in ihrer Virulenz und in ihrem epidemiologischen Verteilungsmuster [18]. Die Rekombination verschiedener konkurrierender *Toxoplasma gondii*-Stämme hat im Laufe der Evolution auch die Virulenz des Erregers mitbestimmt. Der Nachweis Stamm-spezifischer Peptide im Serum betroffener Patienten könnte eine Bestimmung des Typs von *Toxoplasma gondii* ermöglichen. Die Infektion durch orale Aufnahme des Parasiten scheint eine im Laufe seiner Evolution vergleichsweise junge Änderung zu sein und ist möglicherweise eine Erklärung für die außerordentliche Verbreitung von *Toxoplasma gondii*. Die Entwicklung spezifischer Gen-defizienter Stämme und die Sequenzierung des Genoms von *Toxoplasma gondii* wird möglicherweise weitere Einsichten über die Virulenz des Erregers und der Art spezifischer Immunreaktionen liefern [18].

1.3. Pathologie der Toxoplasmose-Infektion

1.3.1. Morphologie und Biologie von *Toxoplasma gondii*

Der Erreger, *Toxoplasma gondii*, ist ein intrazelluläres Protozoon aus dem Stamm der *Apicomplexa*. Es werden 3 verschiedene Stämme (Typ I bis III) unterschieden. Diese variieren in ihrer Virulenz und hinsichtlich epidemiologischer Daten [10, 19, 20]. Der Stamm Typ II lässt sich vor allem bei AIDS-Patienten isolieren. Typ I und II werden insbesondere bei der konnatalen Toxoplasmose, Typ III bei Tieren nachgewiesen [19, 20].

Toxoplasma gondii kommt in drei Entwicklungsstadien vor [10]:

- sichelförmiger Tachyzoit (auch Endo-, oder Trophozoit genannt)
- runde Gewebszyste, die in ihrem Inneren mehrere tausend Bradyzoiten (Zystozoiten) enthält
- ovaler Oozyst

Tachyzoiten

Tachyzoiten sind Proliferationsformen, die sich innerhalb von Zellen durch Endodyogenie schnell vermehren. Dabei entstehen aus einer Mutterzelle zwei Tochterzellen. Etwa alle fünf bis neun Stunden findet eine Teilung statt [10]. Bei einer Zahl von etwa 256 Tachyzoiten rupturiert die Wirtszelle. Die Parasiten werden freigesetzt [21] und befallen weitere Zellen. Sie sind bogenförmig, wobei der vordere Pol leicht zugespitzt erscheint und den sog. Apikalkomplex enthält, der aus einem Konoid mit sekretorischen Elementen besteht und dem Eindringen in die Wirtszelle dient [21]. Die Parasiten können alle Warmblüterzellen mit Ausnahme kernloser Erythrozyten befallen [21, 22].

Zyste

Gewebszysten entstehen innerhalb der Wirtszelle und können tausende Organismen beinhalten, die sich langsamer als Tachyzoiten vermehren und deshalb Bradyzoiten genannt werden. Bei den Zysten handelt es sich um Dauerformen, die eine wichtige

Bedeutung bei der Übertragung der Toxoplasmose haben. Da sie im Gewebe vorkommen, werden sie auf diese Weise von fleischfressenden Tieren und Menschen aufgenommen. Des Weiteren scheinen sie auch die Ursache der rezidivierenden Infektion zu sein [22].

Oozysten

Oozysten werden 3 bis 24 Tage nach einer Infektion ausschließlich von Mitgliedern der Katzenfamilie mit dem Kot ausgeschieden. Dies erfolgt für die Dauer von etwa 7 bis 20 Tagen. Anschließend erfolgt die Sporulation, deren Dauer von der Außentemperatur abhängt. Die dabei entstehenden sporulierten Oozysten (Sporozysten) können unter warmen und feuchten Bedingungen mehrere Monate bis über ein Jahr lang infektiös bleiben. Trockene Hitze (über 66°C) oder kochendes Wasser machen sie unschädlich [22].

1.3.2. Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii*

Nachdem die Zysten oder sporulierten Oozysten vom Zwischenwirt oral aufgenommen werden, durchlaufen die Parasiten eine ungeschlechtliche Entwicklungsphase. Sie penetrieren die Darmwand, gelangen ins Blut oder in die Lymphe und von dort in die Wirtszellen vor allem des ZNS, der Muskulatur und des retikuloendothelialen Systems. Dort bilden sie Vakuolen, in der sie sich durch Endodyogenie vermehren [23]. Dabei entstehen jeweils zwei Tochterindividuen (Endozoiten), die bei Ruptur der Zellwand ins benachbarte Gewebe gelangen und dort wiederum Zellen befallen können [10]. In der Folge entsteht eine Nekrose mit Entzündungsreaktion im betreffenden Gewebe [24]. Das intakte menschliche Immunsystem beendet die intrazelluläre Vermehrung und die Erreger kapseln sich in Gewebiszysten ab, um sich dort als Bradyzoiten sehr viel langsamer zu entwickeln. Solche Zysten können jahrelang überleben. Eine Schwächung des Immunsystems kann die Ruptur einer Zyste bewirken und somit die chronische Infektion reaktivieren [10, 25].

Endwirte des Parasiten sind ausschließlich Katzen, die sich entweder durch die Aufnahme sporulierter Oozysten aus der Umwelt oder durch rohes zystenhaltiges Fleisch infizieren [24]. Im Dünndarmepithel erfolgt anschließend die geschlechtliche

Differenzierung und Vermehrung der Parasiten (Abb. 1). Sie beginnt mit dem Eindringen der Parasiten in die Epithelzellen des Dünndarms, wo sich sexuell differenzierte Formen bilden. Es entstehen Zygoten, die in so genannten Oozysten enthalten sind und als solche mit dem Kot ausgeschieden werden. Diese Oozysten sind erst dann infektiös, wenn durch Sporulation aus der Zygote zwei Sporozysten mit je vier Sporozoiten entstanden sind [25]. Zusätzlich kann im Zwischenwirt auch eine ungeschlechtliche Entwicklung (Schizogonie) erfolgen. Dabei entstehen ebenfalls Vakuolen, in denen sich die Parasiten im Unterschied zum Zwischenwirt durch Endopolygenie vermehren. Aus einer Mutterzelle bilden sich dabei nicht nur zwei, sondern 32 Tochterindividuen heraus [23], die bei Ruptur der Vakuole ins Gewebe gelangen [10].

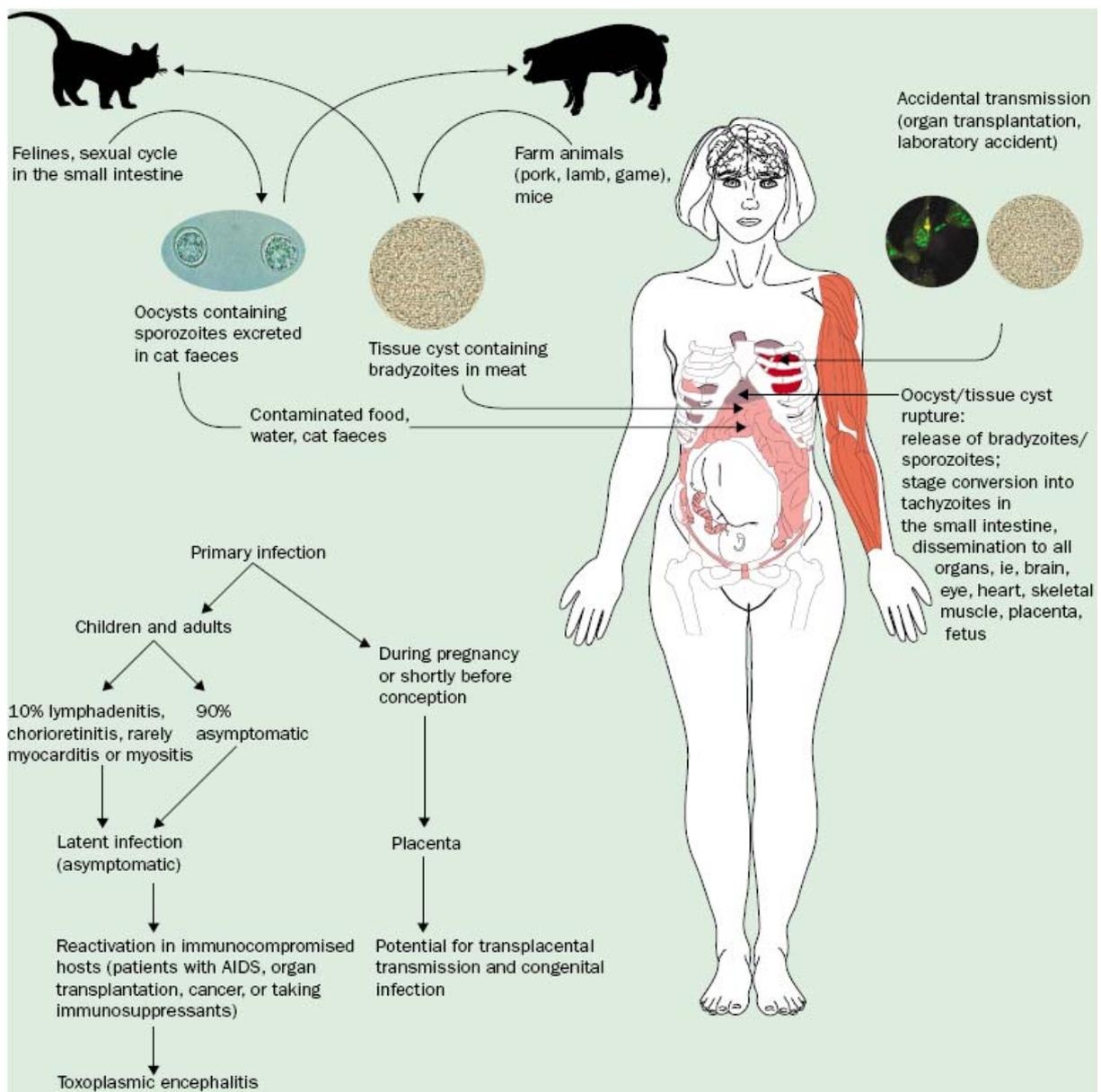


Abb. 1: Entwicklungszyklus von *Toxoplasma gondii* und klinische Manifestation [18]

1.3.3. **Übertragungsweg und Epidemiologie der Toxoplasmose**

Die Infektion des Menschen mit *Toxoplasma gondii* kann auf folgende Arten erfolgen [10]:

- Durch die orale Aufnahme von Zysten aus rohem bzw. halbrohem Fleisch
- Durch den Kontakt mit sporulierten Oozysten aus der Umgebung
- Diaplazentar als direkte Übertragungsform von Mensch zu Mensch
- Über Bluttransfusionen und Transplantationen
- Durch Laborinfektionen

Weltweit sind etwa 30% der Bevölkerung mit Toxoplasmen infiziert [26]. Es gibt starke regionale Unterschiede, wobei die Ausbreitung von *Toxoplasma gondii* scheinbar von den vorherrschenden Klimabedingungen abhängt [27]. In Mitteleuropa liegt eine höhere Seroprävalenz als in Großbritannien oder Skandinavien vor [28]. Auch in Nordamerika, Südostasien und Ozeanien wurden geringere Toxoplasmose-Prävalenzen ermittelt, während Lateinamerika und Äquatorialafrika ähnliche Durchseuchungsraten wie Mitteleuropa aufwiesen [10]. Innerhalb Europas ist die Seroprävalenz in Frankreich am höchsten [29]. Die Seroprävalenz steigt mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10% und erreicht bei 60-65jährigen bis zu 70% [30].

Der Verlauf der Erkrankung beim einzelnen Individuum hängt von verschiedenen Faktoren wie dem immunologischen Status des Patienten oder der Virulenz des Parasiten ab. Nach oraler Aufnahme wandert der Parasit aktiv in die Darmepithelzellen ein oder wird von diesen durch Phagozytose aufgenommen. Intrazellulär induziert der Parasit die Bildung einer Vakuole mit Parasitenproteinen. Die molekularen Eigenschaften und die Funktionen von verschiedenen Proteinen sind bekannt. Diese und das Oberflächenantigen SAG1 sind viel versprechende Faktoren für die Herstellung eines Impfstoffes. Die Infektion mit *Toxoplasma gondii* führt zu einer starken T-Helfer-1 (Th1) Antwort. Diese ist charakterisiert durch die Produktion von pro-entzündlichen Zytokinen wie beispielsweise Interleukin-12 (IL-12), Interferon- γ , und Tumor-Nekrose-Faktor- α . Sie verhindern zusammen mit anderen immunologischen Mechanismen die schnelle Replikation von Tachyzoiten [18]. Dendritische Zellen sind, aufgrund ihrer Eigenschaft IL-12 zu bilden, Hauptaktivatoren der Th-1 Immunantwort bei experimentellen

Untersuchungen an Mäusen [31]. Auch Granulozyten können zu einer frühen Produktion von IL-12 beitragen [18]. Aktivierte Makrophagen hemmen oder töten die intrazellulären Parasiten. Der Parasit kann jedoch diesen Immunmechanismen auch in frühen Phasen der Infektion teilweise entgegenwirken [32]. *Toxoplasma gondii* nutzt dazu die Induktion einer Downregulation von Zelloberflächenmolekülen und die Interaktion mit Apoptose-Mechanismen [18].

Sensibilisierte CD4 + und CD8 + T Lymphozyten sind zytotoxisch für *Toxoplasma gondii*-infizierte Wirtszellen. Pro-entzündliche Zytokine (z.B. Interferon- γ , Tumornekrose-Faktor- α) und downregulierende Zytokine (z.B. Interleukin-10) [32] sind an diesen Immunmechanismen beteiligt. Während der akuten Infektion kommt es zu einem Anstieg der $\gamma\delta$ -T Zellen. Innerhalb von 2 Wochen nach Infektion können IgG, IgM, IgA Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden [18].

1.3.4. Klinik der systemischen und okulären Toxoplasmose

Klinisch verläuft die Infektion beim immunkompetenten Patienten in der Regel inapparent, sie kann aber abhängig vom Immunstatus des Patienten variieren. So sind immunkompetente Patienten meist asymptomatisch. 10% der Patienten haben einen selbstlimitierenden, unspezifischen Krankheitsverlauf. Eine Therapie ist in diesen Fällen in der Regel nicht erforderlich. Die häufigste klinische Manifestation ist eine Lymphadenopathie. Seltener werden eine Myokarditis, Polymyositis, Pneumonie, Hepatitis oder eine Enzephalitis bei immunkompetenten Personen beobachtet. Im Gegensatz dazu kann eine Infektion immungeschwächter Patienten lebensbedrohlich verlaufen. Dabei steht eine ZNS Beteiligung im Vordergrund [33].

Die Toxoplasmose Retinochorioiditis tritt konnatal oder postnatal erworben auf. Es kann sich dabei entweder um eine Reaktivierung einer Infektion oder um eine akute Infektion handeln [18]. Entgegen früherer Meinungen scheint die Toxoplasma-Retinochorioiditis häufiger durch eine erworbene Infektion verursacht zu sein und weniger die Reaktivierung einer konnatalen Infektion darzustellen [18].

Die Toxoplasma-Retinochorioiditis ist die häufigste Ursache der posterioren Uveitis [1, 2]. Etwa 30 bis 50% aller posterioren intraokulären Entzündungen lassen sich auf eine

Toxoplasmose zurückführen. In Westafrika gilt die Toxoplasma-Infektion mit 43% als Hauptursache der Uveitis [34]. In den USA und in Mitteleuropa sind 16 bis 35% aller Retinochorioiditiden durch diesen Erreger bedingt [2, 35]. Die Prävalenz der okulären Toxoplasmose liegt in den USA bei etwa 0,6% [36]. In Südbrasilien konnte dagegen eine Gesamtprävalenz von 17,7% festgestellt werden. In Großbritannien beträgt die Inzidenz der akuten symptomatischen Toxoplasma-Retinochorioiditis etwa 0,4/100000/Jahr [37]. Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz im deutschsprachigen Raum sind nicht bekannt.

Merkmale der okulären Toxoplasmose

Die okuläre Toxoplasma-Infektion manifestiert sich meistens in Form einer Retinochorioiditis mit einer fokal nekrotisierenden Entzündung von Netz- und Aderhaut, die von den inneren Schichten der Retina ausgeht [38]. Im akuten Stadium der Reaktivierung sind frische grauweiß-gelbliche Herde mit unscharfer Begrenzung oft direkt neben einer alten chorioretinalen Narbe zu beobachten. Nach Abheilen der akuten Entzündung bleibt eine pigmentierte Narbe zurück. Bei der juxtapapillären Retinochorioiditis befinden sich die Herde in Papillennähe. Aus den daraus resultierenden Nervenfaserverdefekten ergeben sich typischerweise sektorförmige Gesichtsfeldausfälle.

Die Entzündungsherde sind besonders häufig am hinteren Augenpol lokalisiert. Selten wird ein disseminierter Befall beobachtet, meist handelt es sich um fokale Herde. Eine Beteiligung des Sehnerven in Form einer Papillitis oder Retrobulbärneuritis ist eher selten [38]. Als Folge der Reaktion zwischen lokalen Antigenen und zirkulierenden Antikörpern wird bei einigen Patienten eine Vaskulitis retinaler Gefäße beobachtet, die zur Störung der Blut-Retina-Schranke und damit zur heftigen zellulären Entzündungsreaktion im Glaskörper führen kann. Für diese oft sehr ausgeprägte Vitritis scheint zusätzlich vor allem der Befall der inneren Netzhautschichten verantwortlich zu sein. Teilweise sind die vorderen Augenabschnitte in Form von einer mehr oder weniger ausgeprägten Iridozyklitis mitbetroffen [39]. Während spätere Manifestationen in der Regel einseitig verlaufen sind bei Neugeborenen mit akuter Retinochorioiditis häufig beide Augen betroffen [22].

Patienten mit einer aktiven Toxoplasma-Retinochorioiditis klagen über akut auftretende Sehstörungen wie beispielsweise Verschwommensehen, Skotome, Flecken im Gesichtsfeld und Metamorphopsien. Schmerzen und erhöhte Lichtempfindlichkeit mit verstärktem Tränenfluss können selten auftreten. Ist die Makula mitbetroffen, so kommt es zu einer deutlichen Visusminderung. Auch entzündlich bedingte Glaskörpertrübungen können eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bewirken.

Die Erstmanifestation der okulären Infektion wird durch freie Toxoplasmen hervorgerufen [21], während sich die rezidivierende Toxoplasma-Retinochorioiditis in der Regel auf eine der zwei folgenden Mechanismen zurückführen lässt:

- Reaktivierung der Infektion durch eine starke lokale Proliferation freier Parasitenformen nach Zystenruptur
- Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, die entweder durch den Zysteninhalt oder durch Gewebeerfallsprodukte ausgelöst wird [1, 40].

Histologische Untersuchungen zeigen multiple Nekroseherde der Netz- und Aderhaut, die von entzündlichen Infiltraten umgeben sind. Diese bestehen hauptsächlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und mononukleären Phagozyten. Intra- und extrazelluläre Trophozoiten sowie zahlreiche Zysten können ebenfalls vorhanden sein [22].

Verlauf der okulären Toxoplasmose

Die akute Entzündung klingt unter Therapie in der Regel innerhalb von drei Wochen bis drei Monaten ab. Dabei entstehen charakteristische pigmentierte Narben, in deren Mitte die weiße Sklera sichtbar wird. Chorioidale Neovaskularisationen können als Komplikation im Bereich der chorioidalen Narben entstehen. Auch über Netzhautablösungen als seltenere Folge der okulären Toxoplasmose wird in der Literatur berichtet. Eine schwere Verlaufsform stellt die progrediente Nekrose der Netzhaut dar, die nicht selten mit der völligen Erblindung des Patienten einhergeht [39]. Schwere Verlaufsformen werden in der Literatur insbesondere für immungeschwächte sowie ältere Patienten angegeben [41]. Es gibt jedoch keine größere Untersuchung zum Verlauf der Toxoplasma-Retinochorioiditis bei älteren Patienten.

Oft verläuft die okuläre Entzündung rezidivierend. Die frischen Rezidivherde liegen meist als sog. Satelliten direkt neben einer alten Narbe. Die Ursachen der Rezidiventstehung beim Immunkompetenten sind nicht bekannt.

1.4. Diagnostik der okulären Toxoplasmose

Sind charakteristische funduskopische Zeichen einer Toxoplasma-Retinochorioiditis vorhanden, ist die Diagnosestellung für den Augenarzt oft bereits klinisch möglich. Jedoch sind untypische Manifestationen mit anderen klinischen Erscheinungsformen nicht selten. Atypische Verläufe können sich beispielsweise als retinale Vaskulitis präsentieren. Andererseits können Erkrankungen wie Syphilis, Tuberkulose, Histoplasmose, Herpes-simplex-Virus- oder Cytomegalie-Virus Infektionen eine okuläre Toxoplasmose vortäuschen.

Eine akute Toxoplasma-Retinochorioiditis kann durch ein beeinträchtigt Sehvermögen, Schmerzen und Lichtscheu des betroffenen Auges symptomatisch werden. Eine gründliche Augenanamnese ist deshalb unerlässlich. Anschließend erfolgt eine Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte.

Die wichtigste Methode zur Diagnostik der okulären Toxoplasmose bleibt die Untersuchung des Augenhintergrundes. Finden sich ein typischer Entzündungsherd oder eine pigmentierte Narbe im Sinne einer frischen bzw. abgelaufenen Retinochorioiditis, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich. Der serologische Nachweis einer vorausgegangenen Toxoplasma-Infektion oder die Kammerwasseranalyse dienen in diesen Fällen der Bestätigung des ophthalmologischen Befundes. Die Serologie spielt bei der Diagnostik der typischen Toxoplasma-Retinochorioiditis eine untergeordnete Rolle, da die charakteristischen klinischen Befunde am Augenhintergrund kaum Zweifel an der Ätiologie der Erkrankung zulassen [10].

Zur Diagnosefindung kann im Verdachtsfall neben der Serologie auch eine Kammerwasseranalyse eingesetzt werden. Die Wertigkeiten dieser beiden Methoden werden unterschiedlich beurteilt. Insbesondere die Kammerwasseranalyse, die eine invasive Maßnahme darstellt, hat sich zur Diagnostik der Toxoplasma-Retinochorioiditis vor allem in den USA bislang nicht durchsetzen können.

Serologie:

Bei Verdacht auf eine okuläre Toxoplasmose werden außer dem Sabin-Feldman-Test der Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), der indirekte Immunfluoreszenztest und ein modifizierter direkter Agglutinationstest angewandt. Jedoch sind bei einer

isolierten Toxoplasma-Retinochorioiditis im Serum meist nur niedrige IgG-Titer bei negativen spezifischen IgM-Antikörpern nachweisbar, die somit lediglich eine vorausgegangene Infektion anzeigen. Vermutlich wird das Immunsystem durch einen alleinigen okulären Herd nicht ausreichend stimuliert. Der Toxoplasma-IgM-Titer kann auch während der akuten Exazerbation einer Toxoplasma-Retinochorioiditis sehr niedrig sein [42]. Aufgrund dieser Erfahrungen und in Anbetracht des hohen Durchseuchungsgrades der Bevölkerung ist die Serologie zum Nachweis einer akuten okulären Entzündung somit wenig aussagekräftig.

Kammerwasseranalyse:

Die Kammerwasser-Untersuchung, die schon vor 40 Jahren beschrieben wurde [43, 44], zählt bisher noch nicht zu den Routinemethoden in der Toxoplasma-Diagnostik. Aus dem punktierten Kammerwasser können die Toxoplasma-DNS für eine Polymerase-Kettenreaktion isoliert werden oder aber mit Hilfe des ELISA oder anderer serologischer Tests Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden. Dabei ist der Antikörpertiter bei einer akuten okulären Toxoplasma-Infektion im Kammerwasser höher als im Serum [43]. Zur Abgrenzung einer lokalen Antikörper-Bildung von einer entzündungsbedingten unspezifischen Störung der Blut-Retina- bzw. Blut-Kammerwasser-Schranke kann der Goldmann-Witmer-Koeffizient ermittelt werden. Dieser Koeffizient wurde von Goldmann und Witmer bereits 1957 in die Diagnostik eingeführt [43]. Er dient zum Nachweis einer intraokulären Antikörper-Synthese und beruht auf den unterschiedlichen Antikörperkonzentrationen in Blutplasma und Kammerwasser im Falle einer intraokulären entzündlichen Reaktion.

1.5. Therapie der okulären Toxoplasmose

Eine Indikation zur therapeutischen oder prophylaktischen medikamentösen Behandlung der Toxoplasmose besteht im Wesentlichen in folgenden Fällen [10, 45, 46]:

- Akute Retinochorioiditis: Bei visusbedrohenden Läsionen im Bereich der Makula, größerer Gefäße, des Nervus opticus sowie peripheren Herden in Assoziation mit ausgeprägter Vitritis und bei rezidivierendem Erkrankungsverlauf
- Konnatale Infektion des Neugeborenen
- Primärtoxoplasmose in der Schwangerschaft
- Akut erworbene Toxoplasmose mit Organkomplikationen bei immunkompetenten Patienten
- Durch Bluttransfusion erworbene Infektion
- Seronegative Organempfänger nach Organerhalt von seropositiven Spendern
- Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten

Da die Mehrzahl der zurzeit auf dem Markt befindlichen Medikamente keine gesicherte Wirksamkeit gegenüber Toxoplasma-Gewebiszysten aufweist, besteht das Hauptziel der Therapie in der Inhibition der Parasiten-Replikation während der akuten Infektionsphase [47]. Am weitesten verbreitet zur Behandlung der okulären Toxoplasmose ist eine Kombination aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure. Jedoch führt dieses Therapieschema bei ca. 25% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie [47]. Andere zur Anwendung kommende Medikamente sind Clindamycin, Spiramycin und Cotrimoxazol sowie neuere Substanzen wie Atovaquon, Azithromycin, und Clarithromycin. Auch unter profilierten Kennern der Erkrankung gibt es keinen Konsens hinsichtlich der Therapie [48]. Dies liegt vor allem daran, dass es kaum prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotika bei Toxoplasma-Retinochorioiditis gibt. Hinzu kommt, dass es sich bei der okulären Toxoplasmose um eine selbstlimitierende Erkrankung handelt, die variable Verlaufsformen zeigt. Daher ist die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika nur schwierig nachweisbar und vergleichbar.

1.6. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Problematik von Diagnose und Therapie der okulären Toxoplasmose. Neben der Auswertung eigener Erfahrungen in der Behandlung der Erkrankung liegt ihr Schwerpunkt dabei auf dem umfangreichen Gebiet der Diagnostik, insbesondere der Kammerwasseranalyse. Dabei sollen eigene Erfahrungen mit diesem Verfahren ausgewertet werden und darüber hinaus die Bewertung verschiedener diagnostischer Methoden unter Uveitis-Spezialisten einbezogen werden. Ziel ist es, die Wertigkeit der Serologie und der Kammerwasseranalyse innerhalb des diagnostischen Spektrums zu bestimmen.

Aus dieser Zielsetzung heraus haben wir mehrere Fragestellungen entwickelt, die mit verschiedenen methodischen Ansätzen bearbeitet werden:

1. Retrospektive Auswertung eigener Daten zur Diagnostik und Therapie der okulären Toxoplasmose an der Augenklinik der Charité Berlin von 1996 bis 2002. Dieser Teil der Arbeit dient der:

- Erhebung demographischer Daten zu Alter, Geschlecht und Manifestationszeitpunkt der Erkrankung
- Auswertung klinischer Befunde, insbesondere darin enthaltene Angaben zur intraokulären inflammatorischen Aktivität im vorderen und hinteren Augenabschnitt, der Lokalisation der Retinochorioiditis, des Visus, Augeninnendrucks und der Perimetrie
- Auswertung diagnostischer Laborbefunde, Ermittlung und vergleichende Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität von Kammerwasseranalyse und Serologie bei klinischer Toxoplasma-Retinochorioiditis
- Erfassung therapeutischer Strategien und Evaluation des Verlaufs der Erkrankung

2. Planung und Durchführung einer Umfrage zur Diagnostik und Therapie der okulären Toxoplasmose innerhalb der Sektion Uveitis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG).

Diese Erhebung dient dazu, die eigenen Ergebnisse und Schlussfolgerungen über den Stellenwert der verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in einen nationalen wissenschaftlichen Kontext zu stellen und dem gemäß zu interpretieren.