

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erregerstämme und klinische Ausprägung der
Okulären Toxoplasmose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jördis Berenike Johnsen

aus Eckernförde

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. U. Pleyer
 2. Prof. Dr. med. C. Erb
 3. Prof. Dr. med. N. Stübiger

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Einführung in die Fragestellung	1
1.2. Toxoplasmose	2
1.3. Okuläre Toxoplasmose	4
1.3.1. Klinische Präsentation.....	4
1.3.2. Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf.....	6
1.4. Erregerstämme	9
1.4.1. Populationsstruktur	9
1.4.2. Prävalenz und Assoziation zur Krankheitsmanifestation	10
1.5. Zielsetzung und Ausblick auf die Studie	14
2. PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1. Patientenkollektiv	15
2.1.1. Patienten- und Kontrollgruppe	15
2.1.2. Demographische Daten	16
2.1.3. Infektionsweg	16
2.1.4. Klinische Befunde	16
2.2. Genotypisierung von <i>Toxoplasma gondii</i>	20
2.3. Statistik.....	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. Patientenkollektiv	23
3.1.1. Patienten- und Kontrollgruppe	23
3.1.2. Alter und Geschlecht.....	23
3.1.3. Herkunft.....	24
3.1.4. Beobachtungsdauer	24
3.1.5. Infektionsweg	24
3.2. Typisierung von <i>Toxoplasma gondii</i>	25
3.3. Klinische Präsentation der Okulären Toxoplasmose	28
3.3.1. Lateralität der Entzündung.....	28
3.3.2. Entzündungszustand des Auges	28
3.3.3. Lokalisation des retinalen Herdes.....	29
3.3.4. Größe des retinalen Herdes.....	30
3.3.5. Sehschärfe	31
3.3.6. Perimetrie.....	35
3.3.7. Reaktivierungsverhalten der Okulären Toxoplasmose	35
3.3.8. Alter bei Erstmanifestation	38
3.3.9. Komplikationen der Okulären Toxoplasmose.....	40
3.3.10. Therapie	40
4. DISKUSSION	44
4.1. Prävalenz der Genotypen	44

4.1.1. Stamm II.....	45
4.1.2. Stamm I/III.....	46
4.1.3. Atypische Erreger.....	47
4.1.4. Non-reactive-Stämme.....	48
4.2. Klinische Präsentation der Okulären Toxoplasmose.....	51
4.2.1. Demographie.....	51
4.2.2. Lateralität der Entzündung.....	51
4.2.3. Entzündungszustand des Auges.....	52
4.2.4. Lokalisation des retinalen Herdes.....	52
4.2.5. Größe des retinalen Herdes.....	53
4.2.6. Sehschärfe.....	53
4.2.7. Perimetrie.....	54
4.2.8. Reaktivierungsverhalten der Okulären Toxoplasmose.....	55
4.2.9. Komplikationen der Okulären Toxoplasmose.....	56
4.2.10. Einfluss des Patientenalters auf den Verlauf.....	56
4.2.11. Therapie.....	58
4.3. Genotypen und klinische Ausprägung.....	60
4.3.1. Stamm II.....	60
4.3.2. Stamm I/III.....	61
4.3.3. Atypische Stämme.....	62
4.3.4. Non-reactive-Stämme.....	63
4.4. Limitationen der Studie und Ausblick.....	66
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	68
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	70

ANHANG

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Fragestellung

Die okuläre Toxoplasmose (OT) ist eine Erkrankung von großer Bedeutung, da sie eine Gefährdung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung darstellt [1]. Der Erreger der Toxoplasmose, das *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), kann in verschiedene Genotypen eingeteilt werden. Die Erregerstämme haben dabei eine unterschiedliche Virulenz im Tiermodell gezeigt [2]. Zudem wurde beobachtet, dass gewisse Manifestationen der *Toxoplasma*-Infektion mit bestimmten Stämmen assoziiert sind. Auch die Schwere der Erkrankung steht möglicherweise in Korrelation zu den Erregertypen. Dies wurde bei AIDS-Patienten mit zerebraler Toxoplasmose gesehen [3]. Des Weiteren wurden hoch virulente Stämme sowie atypische Genotypen gehäuft bei Patienten mit einer OT in Brasilien und den USA gefunden. Ob und inwiefern die klinische Ausprägung der OT von den Stämmen abhängt, ist dabei unzureichend geklärt [4-6].

Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, ob die OT bei den eigenen Patienten in der Universitäts-Augenklinik Charité Campus Virchow in Berlin mit bestimmten Erregerstämmen assoziiert ist. Darüber hinaus ist von großem Interesse, ob die Schwere des Verlaufs mit bestimmten Stämmen in Verbindung steht.

1. Einleitung

1.2. Toxoplasmose

Die Toxoplasmose ist eine weltweit auftretende parasitäre Infektionskrankheit, die bei einer okulären Beteiligung eine erhebliche Bedrohung für eine Erblindung darstellt [1].

Die erste Beschreibung des *T. gondii* erfolgte 1908 durch Nicolle C. und Manceaux L., die den Erreger aus dem Gewebe des nordafrikanischen Nagetiers *Ctenodactylus gundi* isolierten. Sie benannten es zum einen nach seiner bogenförmigen Gestalt („toxon“= Bogen, griechisch) und zum anderen nach dem Tier, in dem sie es gefunden hatten [7].

Trotz der Fähigkeit zur sexuellen Reproduktion des Parasiten im Endwirt zeigt sich die Populationsstruktur des *T. gondii* weitestgehend klonal [8]. Die meisten Stämme gehören einer von 3 klonalen Linien an, die als Typ I, II und III bekannt sind [2, 9]. Bei weniger als 5% der analysierten Isolate werden rekombinante atypische Stämme gefunden. Die Stämme des *T. gondii* unterscheiden sich in ihrem epidemiologischen Muster und der Virulenz beträchtlich voneinander. So erscheint Stamm I im Tiermodell hoch virulent, während Stamm II und III sich relativ avirulent zeigen [2, 9]. Der Endwirt des *T. gondii* ist die Familie der Felidae (katzenartige Tiere), hier kann im intestinalen Gewebe eine sexuelle Reproduktion stattfinden. Der Mensch stellt einen Zwischenwirt im Lebenszyklus des Parasiten dar. Die Infektion kann postnatal erworben werden oder pränatal im Sinne einer kongenitalen Übertragung vonstatten gehen. Sie erfolgt bei dem Verzehr von rohem oder unzureichend gekochtem Fleisch, in dem sich die infektiösen Gewebezysten befinden [3].

Die Prävalenz einer *Toxoplasma*-Infektion ist beim Menschen sehr hoch. Es wird angenommen, dass ca. 30% der Weltbevölkerung infiziert sind [10, 11]. Dabei gibt es große regionale Unterschiede. Für Mitteleuropa wird eine Seroprävalenz von 10-67,3% angegeben [12-15]. Die Daten für Deutschland liegen in einem ähnlichen Bereich mit 26-54% [16, 17]. In Nordamerika (USA) wurde bei einer Untersuchung zwischen 1988-1994 eine Seroprävalenz von 22,5% vorgefunden. Außerdem sah man eine erhöhte Prävalenz bei Individuen höheren Alters sowie bei Menschen mit niedrigem Bildungsstand, beengten Wohnverhältnissen und solchen, die beruflich bedingt viel Kontakt mit dem Erdboden haben [18].

Dagegen ist die Durchseuchung in Südamerika sehr hoch. Bereits bei Kindern wurde hier regional eine Seroprävalenz von 98% gesehen [19]. Dabei hängt die Exposition

1. Einleitung

gegenüber *T. gondii* stark von den lokalen Essgewohnheiten und der Trinkwasserversorgung sowie den hygienischen und klimatischen Verhältnissen ab [20].

Die Infektion bleibt bei immunkompetenten Menschen meistens asymptomatisch. Bei ungefähr 10% entwickeln sich unspezifische Symptome; eine isolierte zervikale und occipitale Lymphadenopathie kann auftreten [3]. Die OT als Retinochorioiditis ist eine Manifestation, die zu einem ernsten klinischen Verlauf bei immunkompetenten Individuen führen kann. Es wird angenommen, dass die Prävalenz einer OT in Nordamerika unter seropositiven Individuen bei 2% liegt [21].

Bei immunsupprimierten Patienten kann die Infektion zu einem schweren lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf führen. Dies verläuft oft als Reaktivierung einer länger bestehenden latenten Infektion mit *T. gondii* und geht häufig mit einer schweren Enzephalitis einher. Besonders AIDS-Patienten sind hiervon betroffen [3].

1.3. Okuläre Toxoplasmose

1.3.1. Klinische Präsentation

Die OT ist erstmals im Jahre 1923 von Janku beschrieben worden. Dieser hatte Parasitenzysten in der Retina eines an kongenitaler Toxoplasmose verstorbenen Säuglings mikroskopisch nachgewiesen [22].

Die *Toxoplasma*-Retinochorioiditis stellt die häufigste Ursache der posterioren Uveitis dar. In Mitteleuropa und den USA lassen sich 16-35% der Retinochorioiditiden auf diese Infektion zurückführen [23]. Die OT kann durch eine kongenital oder postnatal erworbene Infektion hervorgerufen werden. Lange Zeit wurde sie den kongenitalen Infektionen zugerechnet. In einer Studie von Perkins [24] im Jahre 1973 wurde angenommen, dass annähernd alle Infektionen mit einer OT in Großbritannien auf einen konnatalen Infektionsweg zurückzuführen sind. Dies wurde inzwischen jedoch widerlegt. Heute wird davon ausgegangen, dass eine große Anzahl von Infektionen mit einer okulären Beteiligung auf dem Boden einer postnatal erworbenen Übertragung entstehen [25, 26]. Der Übertragungsweg scheint für die Schwere der Erkrankung von Bedeutung zu sein [25]. Es ist fraglich, ob bestimmte Genotypen gehäuft mit einem der möglichen Infektionswege einhergehen. Dies könnte dadurch entstehen, dass bestimmte Genotypen leichter die Plazentaschranke überwinden können und so vermehrt verantwortlich sind für kongenital erworbene Infektionen. In diesem Kontext spielt auch die Fähigkeit des Erregers biologische Membranen gut überwinden zu können eine Rolle. Diese Migrationsfähigkeit ist bei in-vitro Versuchen besonders bei Stamm I gesehen worden [27].

Die *Toxoplasma*-Retinochorioiditis entsteht bei der Proliferation des obligat intrazellulären Protozoen *T. gondii* innerhalb des okulären Gewebes. Dabei kommt es zu einer fokal nekrotisierenden Entzündung der Retina und Chorioidea, die von den inneren retinalen Schichten ausgeht. Dies erscheint als aktive grauweiß-gelbliche Läsion mit unscharfer Begrenzung. Die Inflammation ist selbstlimitierend und hinterlässt nach der Abheilung eine hyperpigmentierte retinale Narbe, die nun scharf abgegrenzt ist [28, 29] (Abb.1).

1. Einleitung

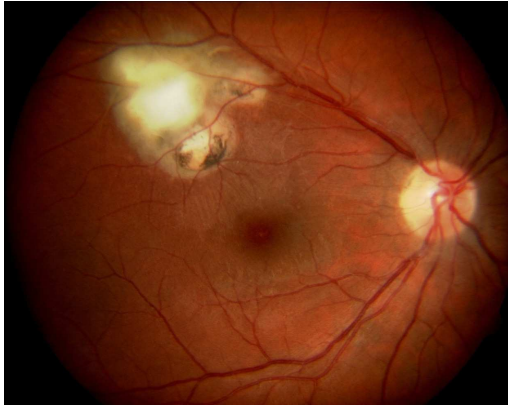


Abb. 1: Exemplarisches Fundusbild: Reaktivierung einer gesicherten *Toxoplasma*-Infektion mit zentralem grau-weißen Herd unmittelbar neben einer alten retinochorioidalen Narbe mit einer Größe von 2 Papillendurchmesser.

Die klinische Präsentation der OT variiert zwischen einem subklinischen Verlauf und einer schweren klinischen Manifestation. Viele Patienten berichten während einer aktiven OT über eine akut aufgetretene Visusminderung, die besonders deutlich ist, wenn die Makula mitbetroffen ist. Weitere Symptome sind „verschwommenes Sehen“, „Flocken im Gesichtsfeld“ und Metamorphopsien [28].

Die OT kann beide Augen betreffen. So wurde in Untersuchungen bei 32-36% der Patienten ein bilaterales Auftreten beobachtet [1, 30, 31].

Die aktive Entzündung kann von einer sekundären Uveitis anterior begleitet sein [32, 33]. In klinischen Studien wurde eine Beteiligung des vorderen Augenabschnittes bei 35-50% der Patienten gesehen [31, 34]. Eine okuläre Hypertension (IOT) wurde in einer türkischen Studie bei 8,3% der Patienten gesehen [31].

Ein entscheidender Faktor für den Verlauf der OT ist die Lokalisation der Retinochorioiditis. Zentrale Läsionen im Bereich der Makula haben bei vielen Patienten eine deutliche Sehverschlechterung zur Folge [32, 35]. Dagegen bleiben Läsionen im peripheren Retinabereich vom Patienten oft unbemerkt [31]. Die Angaben zur Herdlokalisierung variieren erheblich in der Literatur. So wurden zentrale Läsionen in 3 vergleichbaren europäischen Studien bei 21,4-70,6% der Patienten gesehen [1, 31, 34]. Seit längerem wird ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des retinalen Herdes und dem Infektionsweg vermutet. Dabei wird angenommen, dass insbesondere konnatal übertragene Infektionen mit einer zentralen Läsion einhergehen [21].

Da der Verlauf der OT sehr unterschiedlich sein kann, wird auch eine große Variation bei der Beeinträchtigung der Sehschärfe beobachtet [1, 36]. Der Verlust des

1. Einleitung

Sehvermögens stellt eine ernste Komplikation der OT dar [32]. In einer Untersuchung von Friedmann et al. [36] wurde gesehen, dass unter anderem die Größe des Herdes mit dem Ausmaß des Sehverlustes assoziiert sein kann.

Die *Toxoplasma*-Retinochorioiditis kann einen Gesichtsfeldausfall nach sich ziehen, der korrespondierend zu der retinalen Läsion auftritt. So entstehen oft sektorförmige Ausfälle auf dem Boden von juxtapapillären Herden durch entsprechende Nervenfaserverdefekte [28, 32, 37].

Die Entwicklung von Rezidiven ist für die OT charakteristisch [1, 21, 38]. Eine Reaktivierung wurde bei Patienten in verschiedenen Studien zu 60-82,6% gesehen [1, 31, 39]. Bisher ist nicht geklärt, ob dies durch eine Freisetzung der Erreger aus retinalen Gewebezysten geschieht oder ob die Parasiten möglicherweise aus peripheren Zysten in die Retina eingeschwemmt werden [40].

Die Einflussfaktoren, die zu einem erneuten Ausbruch der Inflammation führen, sind vielfach diskutiert worden. Auf Seiten des Wirts scheint insbesondere dessen Immunsystem eine große Rolle zu spielen. Eine rasche Immunantwort nach einer Zystenruptur könnte eine klinische Manifestation abwenden, wie in einem Review von Pavesio et al. [41] dargestellt wird.

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu unterschiedlichen Komplikationen kommen. So wurden in klinischen Studien eine Amotio retinae bei 4,6-6% der Patienten gesehen [1, 31], ein Ödem der Makula zeigte sich bei 16,5% von OT-Patienten [31].

Bei der OT handelt es sich um eine bei immunkompetenten Patienten selbstlimitierende Erkrankung, die in der Regel nach 6-8 Wochen abheilt [32]. Da die okuläre Manifestation zu schweren Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung führen kann, ist eine adäquate Therapie unerlässlich [42]. Für die Behandlung stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden gegeben werden können. Die Indikation für Steroide als Ergänzung zur antibiotischen Therapie wird Umfragen zufolge bei zentralen Läsionen und einer ausgeprägten Glaskörperinfiltration gestellt [42]. Eine alleinige Behandlung mit Steroiden kann jedoch zu destruktiven Verläufen führen und ist daher obsolet [43, 44]

1.3.2. Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf

Die OT stellt eine Erkrankung von großer klinischer Bedeutung dar, die mit einer hohen Morbiditätsrate einhergeht. Obwohl die Gefahr einer Erblindung groß ist, bleiben essentielle Fragestellungen bisher ungeklärt.

1. Einleitung

Der Verlauf der OT variiert erheblich unter den Patienten; dies scheint mit mehreren Faktoren im Zusammenhang zu stehen. Vertiefende Kenntnisse über entsprechende Einflussgrößen würden bei der Formulierung einer Prognose und bei dem therapeutischen Vorgehen der OT helfen [21].

Der Schweregrad der OT wird gekennzeichnet durch die Lokalisation und Größenausbreitung des retinalen Herdes, die Rezidivrate und mögliche Komplikationen der intraokulären Inflammation [1]. Nicht zuletzt spielt auch das Therapieansprechen eine wichtige Rolle. Als Ursache für die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder werden mehrere Faktoren diskutiert [21].

Von Seiten des Wirts ist insbesondere dessen Immunantwort zu nennen. Das zeigt sich besonders bei AIDS-Patienten, bei denen schwere Verläufe der Toxoplasmose gesehen werden. Auch treten bei ihnen gehäuft Reaktivierungen auf, wenn die Therapie unterbrochen wird [45]. Der Zusammenhang zwischen der spezifischen Immunantwort eines Individuums und dem Verlauf der OT ist weniger deutlich [21]. So konnte im Tiermodell ein Einfluss der HLA-Typen (human leukocyte antigen) auf die Schwere der Toxoplasmose beobachtet werden [46]. Für humane Infektionen konnte diesbezüglich bisher jedoch kein eindeutiger Zusammenhang erkannt werden [21].

In mehreren Studien wurde zudem beobachtet, dass für verschiedene Altersgruppen das Risiko für eine OT und deren Schweregrad unterschiedlich ausgeprägt ist. Ältere Patienten hatten dabei unter relativ schweren Verläufen mit großen Retinaherden und einer häufigen Beteiligung des Glaskörpers gelitten [34, 47, 48]. Gleichzeitig wurden bei älteren Individuen seltener als bei jüngeren Patienten Rezidive beobachtet, wie unter anderem in einer Studie von Holland et al. [40] beschrieben wurde. Die Ursache dafür ist bisher ungeklärt. Diskutiert wurden Veränderungen des angeborenen Immunsystems, aber auch die Parasitenlast und Infektionen mit verschiedenen Genotypen aufgrund altersspezifischer Infektionsquellen.

Zudem scheint die Art der Übertragung einen Einfluss auf die Manifestation der *Toxoplasma*-Retinochorioiditis zu haben. Es wurde beobachtet, dass bei kongenital erworbener OT vermehrt bilaterale Manifestationen [1] sowie zentrale Läsionen und schwere Sehbeeinträchtigungen auftraten [36, 49]. Die Tendenz zu rezidivieren scheint dagegen unabhängig vom Infektionsweg zu sein [1, 50]. Es gibt jedoch keine verlässlichen klinischen Zeichen, die eine pränatal von einer postnatal erworbenen OT unterscheiden lassen [25, 38].

1. Einleitung

Wie bei jeder infektiösen Erkrankung ist auch die Virulenz des Erregers von besonderer Bedeutung. Aus dem Tiermodell ist bekannt, dass die übertragene Dosis des Erregers und sein Parasitenstadium mit einer unterschiedlich starken Virulenz einhergehen. Dabei stellen sich Oozysten virulenter als Gewebezysten dar [51, 52]. Die Fähigkeit zur transepithelialen Migration ist für das *T. gondii* bedeutend für seine Verbreitung im Wirt. Sie ermöglicht dem Erreger einerseits eine leichtere Überwindung des Darmepithels bei einer oralen Infektion, andererseits die weitere Ausbreitung in verschiedenes Gewebe. Außerdem spielt die Konversion des Erregerstadiums in die sich schnell vermehrenden Tachyzoiten eine große Rolle für den Verlauf der Infektion [27, 53]. Diese Faktoren sind bei in-vitro Untersuchungen analysiert worden.

Ein besonderes Interesse gilt den Erregerstämmen bezüglich der Ausprägung der OT [4, 54, 55]. Im Jahre 1958 hatte Hogan [56] eine unterschiedliche Virulenz der Stämme des *T. gondii* anhand von Tierversuchen festgestellt. Infolgedessen hat er die Überlegung angestellt, ob Stämme mit geringer Virulenz eine mildere Erkrankung beim Menschen verursachen. So wurde erstmals die Vermutung einer möglichen Korrelation der Stämme des *T. gondii* zu der klinischen Ausprägung der Toxoplasmose formuliert.

Auch andere Autoren sahen ein stark divergierendes Verhalten der Stämme bei in-vitro Versuchen, bzw. im Tiermodell [27, 51, 57, 58]. Stamm I gilt dabei als hoch virulent, während Stamm II und III als relativ avirulent erscheinen. Dies kann in folgendem Tiermodell besonders eindrucksvoll gesehen werden: Stamm I hatte sich bei Mäusen hoch virulent mit einer LD 100 (Dosis, bei der 100% der Tiere sterben) von nur einem Parasiten gezeigt, während Stamm II und III vergleichsweise avirulent mit einer LD 100 von mehreren tausend Erregern erschienen [2]. Zudem ist es gelungen, eine Kreuzung von Stämmen vorzunehmen, die zu einer weitaus höheren Virulenz führte als bei den paternalen Stämmen zu sehen war [59]. Dies zeigt nachdrücklich, dass besonders den neuartigen Stämmen, beispielsweise in Südamerika, eine große Aufmerksamkeit entgegen gebracht werden muss.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über den genetischen Hintergrund des Erregers gegeben, bevor die bisherigen Kenntnisse zu der Prävalenz der Stämme und ihre Assoziation zu bestimmten Krankheitsmanifestationen in Kürze erfasst werden.

1.4. Erregerstämme

1.4.1. Populationsstruktur

Verschiedene Studien aus Europa und Nordamerika belegen, dass ein Großteil der Stämme des *T. gondii* in 3 klonale Abstammungslinien eingeteilt werden können (Typ I, II, III). Innerhalb eines Typs treten nur sehr geringe genetische Abweichungen auf [9, 59]. Populationsstudien lassen vermuten, dass diese 3 Linien Abkömmlinge von nur 2 Urstämmen („A“ und „E“) sind, welche sich vor vergleichsweise kurzer Zeit in der evolutionären Geschichte miteinander gekreuzt haben [59]. Jeder genetische Locus des Organismus hat dabei ein Allel, welches von einem der beiden Urstämme abstammt. Die genannten Typen I-III sind durch verschiedene Mischungen dieser archetypischen Allele definiert. Ihre klonale Ausbreitung scheint auf einen Überlebensvorteil zurückzuführen zu sein [21].

Daneben erscheinen bei bis zu 5% der bisher untersuchten Isolate ungewöhnliche Genotypen. Diese „atypischen“ und „rekombinanten Stämme“ zeigen eine hohe Abweichung der DNA-Sequenz [59-61]. Die ersten richtungsweisenden Belege für Stämme, die keinem der klonalen Typen zugeordnet werden konnten, lieferten Darde et al. 1988/1992 [62, 63].

Diese Stämme gehören keiner der klonalen Linien an und können in 2 Gruppen geteilt werden: atypische Erreger weisen eine Mischung der bekannten Allele auf, die von den klonalen Linien abstammen. Daneben sind auch ungewöhnliche Allele an bekannten Genorten gefunden worden. Sie sind so eindeutig mit den klonalen Linien verwandt.

Exotische Stämme dagegen wurden in ungewöhnlichen Wirten in der Wildnis gefunden und weisen viele einzigartige Polymorphismen auf [54, 64].

Die Populationsstruktur des *T. gondii* zeigt damit die Besonderheiten sowohl einer klonalen Vermehrung als auch die einer sexuellen Rekombination auf, welche allerdings extrem selten vonstatten zu gehen scheint [4, 59]. Die Ausbreitung von klonalen Stämmen bei einem Parasiten, der neben der klonalen Vermehrung auch über einen sexuellen Lebenszyklus verfügt, könnte evolutionär bedingt sein. Dies wurde in einem Review von Heitmann [65] diskutiert, der die These aufstellte, dass eine limitierte sexuelle Reproduktion den Erreger dazu befähigt, klonale Populationen von gut an die Umwelt und den Wirt angepassten Stämmen entstehen zu lassen. Bei

1. Einleitung

einer Änderung der Umweltfaktoren kann solch ein Erreger durch die Möglichkeit der sexuellen Reproduktion auf einen Selektionsdruck reagieren. So scheint die Entstehung von rekombinanten Stämmen mit neuen biologischen Eigenschaften möglich, die mit einer erhöhten Virulenz bei Menschen assoziiert sein könnten [59, 66]. Bei entsprechend angepasstem Phänotyp scheint eine expansive Ausbreitung neuer Stämme naheliegend. Dies ist bei anderen parasitären Zoonosen, die ihren Ursprung in der Wildnis haben, bereits geschehen [67]. Daher muss neu entstandenen Stämmen eine besondere Bedeutung beigemessen werden.

Es ist dabei von besonderem Interesse, ob einzelne Stämme mit der Ausbildung einer okulären Manifestation assoziiert sind. Weiterhin besteht die Frage, ob eine Korrelation zu schweren und untypischen Krankheitsverläufen besteht. Diese Zusammenhänge haben große Auswirkungen auf die Epidemiologie und effektive Behandlung der OT [4].

Es folgt eine kurze Abhandlung der Prävalenz der Genotypen. Zudem werden Ergebnisse von Studien vorgestellt, die auf eine Assoziation zu verschiedenen Krankheitsmanifestationen hindeuten.

1.4.2. Prävalenz und Assoziation zur Krankheitsmanifestation

Untersuchungen in den USA, Frankreich und Großbritannien zeigen, dass dort im Tierreservoir überwiegend Stamm II gefunden wird [68-70]. Dieser Stamm scheint in diesen Regionen auch für die meisten humanen Infektionen verantwortlich zu sein [8, 9]. Zum einen verlaufen diese Infektionen bei immunkompetenten Individuen meistens latent. Zum anderen handelt es sich hierbei gehäuft um chronische Verläufe, die bei AIDS-Patienten und anderen immunsupprimierten Menschen zu schweren Reaktivierungen einer Toxoplasmose geführt hatten [9, 68, 71].

Bei geringer Virulenz und der Tendenz zu chronifizieren scheint der Erreger bei immunkompetenten Menschen zu keiner oder zu einer schwächeren klinischen Manifestation der Erkrankung zu führen. Bei einer Immunsuppression scheint dagegen der Schutz gegen diesen Stamm nicht auszureichen.

Da Stamm II der am häufigsten bei humanen Infektionen gefundene Typ ist, scheint ersichtlich, dass sich bei einer einsetzenden Immunsuppression eine bestehende latente Infektion zu einer schweren symptomatischen Toxoplasmose entwickeln kann.

1. Einleitung

Die Tendenz zu chronischen Verläufen von Stamm II scheint das Risiko einer Reaktivierung bei einer Immunsuppression zu erhöhen [9].

Obwohl die meisten humanen Infektionen durch Tiere übertragen werden, können große Unterschiede zwischen der Häufigkeit der Genotypen bei Menschen und Tieren bestehen. In einer Studie von Howe et al. [9] in den USA wurde Typ III deutlich öfter bei Tieren als bei Menschen gesehen und scheint darüber hinaus für die okuläre Beteiligung der Toxoplasmose nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Stamm I scheint in Südamerika weit verbreitet zu sein. In Brasilien wurde er auch im Tierreich oft vorgefunden, während Stamm II hier weniger verbreitet zu sein scheint [51]. Interessanterweise ist ebenso die Prävalenz der OT in Brasilien sehr hoch, auch werden hier vorwiegend schwere Verläufe gesehen [5, 72, 73]. Bei einem von Gilbert et al. [74] durchgeführten Vergleich zwischen Neugeborenen mit kongenitaler Toxoplasmose in Brasilien und Europa stellten sich häufiger eine okuläre Manifestation sowie schwerere Verläufe der Erkrankung in Brasilien dar. Hier wurde ein möglicher Zusammenhang zu virulenteren Stämmen als Ursache diskutiert.

Auch ließen sich Toxoplasmose-Ausbrüche mit einer hohen Anzahl an okulären Manifestationen auf diesen Erregerstamm zurückführen. Nach einem Ausbruch 2001 in Brasilien kam es bei 10% der infizierten Patienten zu einer okulären Beteiligung. Hier wurde Typ I nachgewiesen [75]. Bei Untersuchungen in Frankreich und den USA an Patienten mit OT ist ebenso der als hoch virulent geltende Stamm I gehäuft vorgefunden worden [4, 8].

Interessanterweise stellt sich ein ähnliches Muster hinsichtlich der Erregerstämme bei einer anderen Krankheitsmanifestation dar, der *Toxoplasma*-Enzephalitis. In 3 Studien aus Brasilien, Kuba und den USA zur zerebralen Toxoplasmose bei AIDS-Patienten zeigte sich eine auffällige Assoziation zu den Erregerstämmen [64, 76, 77]. Es wurde mehrheitlich Stamm I gefunden, in einer Untersuchung von Alfonso et al. [76] bei 30 Patienten sogar ausschließlich. Die Parasiten konnten dabei jeweils aus dem Liquor gewonnen und anhand einer PCR genotypisiert werden.

Über das Auftreten atypischer und rekombinanter Erreger wurde ebenfalls mehrfach aus Südamerika berichtet [78, 79]. Diese neu entstandenen Erregerstämme wurden insbesondere in abgelegenen Regionen in Südamerika und Afrika bei nicht-

1. Einleitung

domestizierten Tieren und bei Menschen mit schweren Krankheitsverläufen gefunden [61, 80-83]. In Europa sind diese Erreger bei Studien bisher nur vereinzelt bei Tieren gefunden worden [84]. In Brasilien hingegen, wo die Prävalenz der OT sehr hoch ist, wurden diese Stämme weitaus häufiger gesehen. Diese Stämme hatten hier zu atypischen OT-Verläufen bei sonst gesunden Menschen geführt. Auch in den USA sind ungewöhnliche Stämme bei OT-Patienten gesehen worden [4-6, 72].

Auf dieser Grundlage wird diskutiert, dass der Genotyp mit der Prävalenz und möglicherweise auch der Ausprägung der OT in Verbindung steht [4, 8, 55]. So sind Thesen formuliert worden, dass Patienten mit einer Infektion durch Stamm I, rekombinanten oder atypischen Stämmen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eine OT entwickeln, die tendenziell schwer verläuft. Unterdessen scheinen Patienten mit Stamm II oder III seltener eine OT auszubilden oder aber einen milden Verlauf der okulären Beteiligung zu entwickeln [4].

Eine direkte Übertragung der unter 1.3.2. vorgestellten Kenntnisse über das Virulenzverhalten der Stämme im Tiermodell auf den Menschen ist sicherlich nicht möglich. Schließlich sind weitere auch vom Wirt ausgehende Faktoren wichtig für die Manifestation der Erkrankung [85]. Jedoch deuten diese eindrucksvollen Ergebnisse aus dem Tiermodell zusammen mit den klinischen Beobachtungen bei Patienten auf eine Assoziation zwischen den Stämmen des *T. gondii* und der klinischen Reaktion beim Menschen hin. So liegt die Vermutung nahe, dass eine Infektion mit den unterschiedlichen Stämmen mit einer anders gearteten klinischen Manifestation einhergeht.

Da bestimmte Erreger gehäuft mit untypischen und schweren Verläufen einhergehen, sind Untersuchungen auf diesem Gebiet unerlässlich für das Verständnis und den Umgang mit der Toxoplasmose, besonders in Bezug auf die okuläre Beteiligung. Diese Erkenntnisse zu vertiefen und weiterhin die Epidemiologie der Stämme und deren Virulenzverhalten zu beobachten, ist unabdingbar für eine Optimierung des therapeutischen Vorgehens bei der OT.

Doch nur wenige Studien fokussieren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem verursachenden Organismus und der klinischen Präsentation der OT. Ein Grund dafür stellt die Schwierigkeit dar, den ursächlichen Stamm bei einer großen Anzahl

1. Einleitung

von Patienten zu bestimmen und blieb somit bisher auf geringe Fallzahlen beschränkt. Seit kurzem kann eine immunologische Identifizierung von serologischen Epitopen, die stammspezifisch sind, durchgeführt werden und erweitert somit die Möglichkeiten der Genotypisierung des *T. gondii* bei OT auf serologischer Ebene. Diese Technik hat zeigen können, dass das spezifische Peptid die Einordnung des zu untersuchenden Erregers in seinen Stamm zuverlässig ermöglicht [86].

Diese Methode ist für die vorliegende Studie verwendet worden und wird in Abschnitt 2.2. beschrieben.

1.5. Zielsetzung und Ausblick auf die Studie

Die vorliegende Studie befasst sich mit den Erregerstämmen des *T. gondii* und der Ausprägung der OT. Die Epidemiologie der Stämme bei der OT und ihre Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung sollen dafür erfasst werden. Mit der Untersuchung eines möglicherweise bedeutenden Einflussfaktors für die Manifestation und die Schwere der OT soll ein Beitrag geleistet werden für einen verbesserten Umgang mit der Erkrankung.

Folgende Fragestellungen sind dafür Inhalt der vorliegenden Arbeit:

- Wie ist die Verteilung der Stämme bei den untersuchten Patienten und ist sie vergleichbar mit den aktuellen epidemiologischen Beobachtungen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen bestimmten Stämmen und einer okulären Manifestation der Toxoplasmose?
- Ist eine Korrelation zwischen dem infektiönsverursachenden Erregerstamm und der klinischen Ausprägung der OT in Schwere und Verlauf feststellbar?

Für die vorliegende Studie haben wir eine Gruppe von gut charakterisierten Patienten mit OT untersucht. Immunsupprimierte Patienten wurden ausgeschlossen und der Übertragungsweg der Infektion, soweit eruierbar, bestmöglich berücksichtigt. Epidemiologische und klinische Daten wurden dokumentiert und mit den Ergebnissen aus anderen klinischen OT-Studien verglichen. So wurde überprüft, ob das Patientenkollektiv repräsentativ ist.

Die Genotypen des *T. gondii* wurden bei diesen Patienten im Serum bestimmt, um die Verteilung der Stämme bei der OT zu erheben. Sie wurden in Bezug gesetzt mit den ebenfalls serologisch genotypisierten Stämmen bei Individuen mit einer latenten Infektion, um eine mögliche Assoziation zu der okulären Beteiligung zu überprüfen. Anschließend wurden die Genotypen in Bezug auf die klinische Manifestation und den Verlauf der Erkrankung untersucht, um zu sehen, inwiefern die Erregerstämme mit der klinischen Ausprägung der OT im Zusammenhang stehen.

2. Patienten und Methoden

2.1. *Patientenkollektiv*

2.1.1. Patienten- und Kontrollgruppe

In unsere Studie wurden Patienten mit einer immunologisch nachgewiesenen Infektion mit dem *Toxoplasma gondii* eingeschlossen. Diese Patienten konsultierten die Augenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, im Zeitraum von April 1998 bis Juni 2007.

Die Individuen wurden entsprechend ihres klinischen Erscheinungsbildes der Patienten- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Einschlusskriterium für die Patientengruppe war das Vorliegen eines aktiven retinalen Herdes einer erstmalig oder rezidivierend auftretenden okulären Toxoplasmose (OT). Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer Immunsuppression, etwa durch eine entsprechende Therapie oder durch eine HIV-Infektion. Schwangere wurden nicht in die Studie mit einbezogen.

Als Kontrollgruppe wurden Individuen herangezogen, die sich mit einer Autoimmunuveitis vorstellten und eine zurückliegende Infektion mit serologischem Antikörper-Nachweis gegen *T. gondii* ohne eine okuläre Beteiligung aufzeigten.

Für die Patienten beider Gruppen wurde eine Genotypisierung des Erregers vorgenommen.

Anschließend wurden die Krankenakten der Individuen aus der Patientengruppe ausgewertet. Es wurden neben demographischen Daten verschiedene klinische Parameter erhoben sowie die erfolgte Therapie, um die Schwere und den Verlauf der toxoplasmatischen Infektion beurteilen zu können. Die Angaben wurden in Bezug zu den Genotypen gesetzt.

Die Kontrollgruppe diente dazu, das Auftreten der einzelnen Stämme bei Patienten ohne okuläre Beteiligung zu erfassen. Dadurch konnte eine Assoziation der Stämme hinsichtlich des Auftretens der OT überprüft werden.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie in ihrer Validität zu optimieren, wird jeweils die Anzahl (n) der Patienten angegeben, für die die Informationen zu dem entsprechenden Merkmal vorliegen. In der weiteren Darstellung der klinischen Merkmale in Bezug auf die Genotypen werden die Häufigkeiten auch in Prozentzahlen angegeben. Diese beziehen sich auf die jeweilige Patientengruppe,

2. Patienten und Methoden

die das dargestellte Merkmal trägt. Um eine andere Betrachtungsweise ebenfalls zu ermöglichen, beziehen sich die Prozentzahlen in entsprechender Tabelle dagegen auf die Genotypen des Erregers. Bei der Beschreibung der Patienten mit konnatalem Übertragungsweg wird der Bezug der Prozentangaben auf diese Patientengruppe hergestellt.

2.1.2. Demographische Daten

Neben Geschlecht und Nationalität wurde das Alter bei Erstmanifestation der OT, bzw. das Alter bei Auftreten des Rezidivs, in Jahren aufgezeichnet sowie der Beobachtungszeitraum an oben genannter Augenklinik in Wochen.

2.1.3. Infektionsweg

Eine konnatal übertragene Infektion ist im klinischen Erscheinungsbild nicht sicher von einer postnatal erworbenen Infektion zu unterscheiden. Auch steht eine zuverlässige Diagnostik hierfür bisher nicht zur Verfügung [25, 38]. In der Literatur wird für jüngere Erkrankte die Altersgrenze, bis zu der eine OT noch als Manifestation einer konnatalen Infektion einzuschätzen ist, kontrovers diskutiert. Denn bekanntermaßen kann eine okuläre Manifestation auch sehr viel später im Leben erst auftreten [16, 25]. Deshalb haben wir Infektionen, bei denen gezielte anamnestische Informationen über eine kongenitale Übertragung vorlagen, mit dem Verdacht auf eine konnatale Infektion diskutiert. Bei allen anderen Patienten, für die keine Hinweise zu dem exakten Zeitpunkt der Infektionsübertragung vorlagen, wurde der Verdacht auf eine postnatale Infektion mit dem Erreger gestellt, da dies die überwiegende Übertragungsform darstellt [25].

2.1.4. Klinische Befunde

Spaltlampenmikroskopische und funduskopische Befunde

Bei allen Patienten erfolgte bei jeder Konsultation in der Augenklinik die Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes mithilfe einer Spaltlampe und eines Ophthalmoskops.

Der Entzündungszustand des vorderen Augenabschnittes wurde beschrieben anhand des Vorliegens von Zellen in der Vorderkammer, dem Tyndall-Zeichen und eventuell bestehender Endothelbeschläge [34]. Diese Entzündungsparameter wurden zum Zeitpunkt der aktiven Entzündung als positiv oder negativ notiert.

2. Patienten und Methoden

Der hintere Augenabschnitt wurde bezüglich einer Glaskörperinfiltration untersucht. Als Ausdruck einer Glaskörperbeteiligung verzeichneten wir eine Trübung, bzw. Zellen im Glaskörper [34]. Zum anderen ist die Beurteilung des retinalen Zustandes von großer Bedeutung gewesen. Hier wurden morphologische Merkmale und die Lokalisation der Retinochorioiditis untersucht.

Die klinische Diagnose der primären OT wurde bei Vorliegen einer aktiven cremig-weißen fokalen Retina-Läsion ohne assoziierte hyperpigmentierte retinochorioidale Narbe in demselben oder kontralateralen Auge gestellt. Lag zusätzlich zu dem beschriebenen aktiven Herd in demselben oder kontralateralen Auge eine retinale Narbe vor, definierten wir dies als eine rezidivierende OT [1, 21].

Läsionen, die im Bereich der Makula lokalisiert waren, wurden als „zentral“ gelegen definiert. Außerhalb der großen Gefäßbögen lokalisierte Läsionen wurden entsprechend als „peripher“ gelegen bezeichnet. Die Größe der retinochorioidalen Läsion wurde mithilfe des Papillendurchmessers (PD) beschrieben. Dabei wurde eine Größenausdehnung von bis zu 1 PD als „klein“ und eine Größe von 2 oder mehr PD als „groß“ erachtet.

Bei den meisten Patienten wurde eine Fundusphotographie angefertigt. Dies ermöglicht eine exakte Verlaufskontrolle des Entzündungsprozesses. Die Photographien wurden mit einer Digitalkamera aufgenommen und digital gespeichert (Abb.1).

Kammerwasseranalyse

Zudem wurde die Diagnose mithilfe einer Kammerwasseranalyse bestätigt. Bei den 107 Patienten mit einer OT wurde dazu eine Vorderkammerpunktion durchgeführt. Die Kammerwasserproben wurden mit einem in der Literatur bereits beschriebenen modifizierten Micro-ELISA-Test auf eine intraokulare Antikörpersynthese gegen *T. gondii* hin untersucht [87]. War die Probenmenge ausreichend, wurde das Material zusätzlich auf eine Immunreaktion gegen Cytomegalie-, Herpes Simplex- und Varizella-Zoster-Virus getestet. Bei einigen Patienten wurden zum Ausschluss einer anderen Ätiologie weitere serologische Untersuchungen durchgeführt: HSV-, VZV-, EBV-, CMV-, Lues-, Borrelien-Serologie, ANCA, ANA und eine Vaskulitis-Serologie.

2. Patienten und Methoden

Lateralität der Entzündung

Das Vorliegen einer uni- oder bilateralen Augenbeteiligung wurde dokumentiert. Im Anschluss wurde bei doppelseitigem Geschehen weiter differenziert nach einem gleichzeitigen Auftreten der beidseitigen Entzündung und einer bilateralen Beteiligung, die sich im Laufe der Erkrankung entwickelte.

Sehschärfe

Die Sehschärfe der Patienten wurde bei Erst- und bei Letztvorstellung aufgezeichnet. Die Bestimmung des Visus erfolgte als subjektive Refraktionsbestimmung mit Optotypen. Diese Untersuchung wurde durch eine automatische Refraktionsbestimmung ergänzt. Der Visus wurde als Dezimalzahl vermerkt und für die statistischen Berechnungen in Linien überführt (s. Anhang). Zur besseren Anschaulichkeit erfolgte anschließend wieder die Überführung in Dezimalangaben. Eine hochgradige Sehbehinderung (Stufe 3 nach WHO) wurde definiert als der bei bester Korrektur vorliegende Visus von $\leq 0,05$ auf mindestens einem Auge. Die Verbesserung des Visus infolge der Behandlung ist bemessen aus der Sehschärfe vor und nach der Therapie.

Intraokularer Druck

Der Augeninnendruck wurde mit dem Goldmann Applanationstonometer gemessen. Die Werte wurden bei Erst- und Letztvorstellung der Patienten in der Einheit mmHg notiert.

Perimetrie

Zum Zeitpunkt der aktiven Entzündung und zum Ende der Therapie wurden Gesichtsfelduntersuchungen durchgeführt. Diese fanden in Form einer schwellenbestimmenden automatischen Rasterperimetrie statt. Die Untersuchung erfolgte als 30°-Gesichtsfeldbestimmung (Programm 36, Octopus 500 EZ, Interzeag, Schweiz). Vor der Durchführung wurde eine Adaptation an die Umfeldleuchtdichte vollzogen, die sich mit ca. 10 cd/m² im unteren photopischen Bereich befand. Außerdem erfolgte eine Korrektur von vorliegenden Refraktionsfehlern. Ältere Patienten erhielten einen Nahzusatz.

2. Patienten und Methoden

Es wurden nur Ergebnisse aus der Perimetrie verwendet, bei denen weniger als 20% falsch negative Werte vorlagen. Für die Auswertungen wurde der „mean-defect“ (MD-Wert) der Gesichtsfelduntersuchung verwendet.

Komplikationen

Es wurden eventuell auftretende Begleiterscheinungen oder Komplikationen wie eine Amotio retinae, ein Makulaödem oder eine Uveitis anterior vermerkt. Außerdem notierten wir, wenn eine Indikation zu einer Vitrektomie bestand.

Therapie

Die in unserer Abteilung weitestgehend standardisierte systemische Therapie der OT erfolgte in Form von Clindamycin 4-mal täglich 300 mg per os über mindestens 4 Wochen, wie es üblich ist [42]. Kriterium für das Beenden der Therapie war die Abgrenzung der Läsion sowie ein Rückgang des Reizzustandes des Auges. Bei einzelnen Patienten wurde abweichend mit Pyrimethamin/Sulfadiazin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Atoquavon behandelt. Gegebenenfalls wurde die antibiotische Therapie durch die orale Gabe von Prednisolon ergänzt, da dies bei einigen Patienten nach derzeitigem Wissensstand indiziert sein kann. Dies kam bei Patienten mit einer zentralen Retinaläsion, einem Makulaödem oder einer schweren Glaskörperinfiltration in Betracht [42]. Die Initialdosis betrug maximal 1 mg/kg Körpergewicht und wurde je nach klinischem Verlauf reduziert. Die Verwendung von Antibiotika und Steroiden wurde nach Art und Dauer der Anwendung dokumentiert. Bei der lokalen Therapie wurde zwischen dem Einsatz drucksenkender und steroidhaltiger Mittel differenziert.

2.2. Genotypisierung von *Toxoplasma gondii*

Wie unter 1.4.1. beschrieben, kann *T. gondii* in 3 archetypische Genotypen I-III eingeteilt werden. Darüber hinaus kann eine weitere Diskriminierung in *T. gondii*-Stämme erfolgen. Die stammspezifische Typisierung von *T. gondii* wurde wie in der Literatur [86, 88] beschrieben mittels Antikörper gegen stammspezifische Antigene von Dr. Michael Grigg in dem „Laboratory of Parasitic Diseases“ an den „National Institutes of Health“ in Bethesda, USA vorgenommen.

Nachweis einer *Toxoplasma*-Infektion

Die Serumproben aller eingeschlossenen Patienten wurden anhand eines Immunfluoreszenzassays auf Antikörper gegen das SAG1-Oberflächenantigen des *T. gondii* untersucht, um eine Infektion nachzuweisen. Der Immunfluoreszenzassay wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Augenambulanz durchgeführt, während die Serotypisierungsanalysen sowie ein erneuter Nachweis des SAG1 retrospektiv durchgeführt wurden.

Serotypisierung

Die Serotypisierung erfolgte auf der Basis eines ELISA Tests. Die Beschreibung des serologischen Assays ist bereits detailliert dargestellt worden [86, 88]. Die Seren wurden dabei auf das Vorliegen bestimmter stammspezifischer Antigene untersucht. Es handelt sich dabei um Peptide aus den GRA6- und GRA7-Proteinen (dense granule proteins) des Erregers. Die Abkürzungen der stammspezifischen Peptide leiten sich folgendermaßen her: solche, die vom GRA6-Protein abstammen, werden mit einer 6 beziffert. Vom GRA7-Protein hergeleitete Peptide, sind mit einer 7 gekennzeichnet. Die Benennung „I/III“ und „II“ zeigt den archetypischen Stamm an, von dem diese Peptide abgeleitet sind. Die Kennzeichnung mit „d“ bezeichnet den Abbruch des Peptids. Bei dem Surface Antigen (SAG) 1-Peptid handelt es sich um einen Teil des wichtigsten Oberflächenantigens von *T. gondii*.

Die Reaktion der Seren auf SAG1 zeigt die Präsenz von anti-*Toxoplasma* Antikörpern an. Bei einer Infektion mit Stamm I/III werden allel-spezifische Antikörper produziert, die nur auf das 6-I/III peptidische Epitop reagieren. Durch deren Nachweis ist eine Unterscheidung dieser Stämme zu Stamm II gegeben. Eine Differenzierung zwischen Stamm I und III wäre durch weitere Antikörpernachweise

2. Patienten und Methoden

möglich, ist in vorliegender Studie jedoch nicht erfolgt. Bei der Infektion mit Stamm II liegen Antikörper vor, die nur auf die 6-II, d6-II und 7-II peptidischen Epitope reagieren. Bei atypischen Serotypen wird eine Reaktion auf stammspezifische Peptide unterschiedlicher Stämme gesehen. Sie werden identifiziert durch eine Reaktion auf sowohl Typ I/III als auch auf Typ II-definierende Epitope. Dies zeigt das Vorhandensein von gemischten Kombinationen von Allelen der 3 Hauptlinien [4, 10, 86]. Daher ist ihre Verwandtschaft mit den archetypischen Stämmen direkt nachzuweisen. Diese atypischen Stämme sind neuartig, können aber entwicklungsgeschichtlich in Abgrenzung zu den streng klonalen Linien eingeordnet werden.

Die Serotypisierung ist in der Literatur vielfach belegt worden und hat Anwendung bei der Genotypisierung von *T. gondii* gefunden [86, 88].

2.3. Statistik

Die demographischen Merkmale und klinischen Parameter der Patienten wurden mit den differenzierten Erregerstämmen des *T. gondii* in Bezug gesetzt und auf mögliche statistische Zusammenhänge hin untersucht.

Für die nominalskalierten Merkmale wurde eine Kreuztabelle erstellt und eine mögliche Signifikanz mithilfe des Chi-Square-Tests untersucht.

Für ordinalskalierte Merkmale wurde bei der Betrachtung von 2 unabhängigen Stichproben (z.B.: Non-reactive-Stämme versus Stamm II) ein Boxplot erstellt und das mögliche Vorliegen eines signifikanten Zusammenhanges mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Bei mehr als 2 Stichproben (4 Genotypen) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Bei dem Vergleich von Mittelwerten (z.B. bezüglich des Patientenalters oder der Beobachtungszeiträume) wurde der Student's T-Test verwendet. Der Vergleich von Mittelwerten zwischen den 4 Genotypen wurde varianzanalytisch überprüft.

P-Werte $> 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.

Das Datenmaterial wurde mithilfe des Software-Programms SPSS Version 15.0 bearbeitet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Patienten- und Kontrollgruppe

In die vorliegende Studie wurden 145 Patienten eingeschlossen, bei denen serologisch eine Exposition gegenüber *T. gondii* vorlag. Diese Patienten konsultierten die Universitäts-Augenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, im Zeitraum von April 1998 bis Juni 2007. Es wurde eine klinische Unterteilung des Patientenkollektivs vorgenommen. In die Fallgruppe fielen 107 Patienten, welche das klinische Bild einer aktiven okulären Toxoplasmose (OT) zeigten. Als Kontrollgruppe dienten 38 Patienten, die serologische Zeichen einer Infektion mit *T. gondii* ohne okuläre Beteiligung aufzeigten.

3.1.2. Alter und Geschlecht

In der Fallgruppe waren 58 Patienten (54,2%) weiblich und 49 (45,8%) männlich. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation einer aktiven OT war 29 Jahre (± 19 ; $n=81$). Bei den weiblichen Patienten lag das Alter bei Erstmanifestation im Durchschnitt bei 27 Jahren (± 17 ; $n=47$), bei den männlichen leicht darüber mit 32 Jahren (± 22 ; $n=34$). Die meisten Patienten waren bei der Erstmanifestation der OT in einem Alter zwischen 16 und 35 Jahren (0-15 Jahre: 24,7%; 16-35 Jahre: 49,4%; über 35 Jahre: 25,9%; Abb. 2).

Die Patienten mit Stamm II waren beim ersten Auftreten der Erkrankung im Vergleich zu den anderen Erkrankten am ältesten. Jeder Fünfte ist älter als 50 Jahre gewesen, im Durchschnitt lag das Alter bei 34 Jahren. Am jüngsten waren Patienten mit Typ I/III mit durchschnittlich 21 Jahren, der älteste davon war lediglich 34 Jahre alt. Mit Ausnahme eines Patienten waren solche mit atypischen Erregern nicht älter als 27 Jahre. Durchschnittlich lag hier das Alter bei 24 Jahren. Individuen mit „Non-reactive-Stämmen“ waren im Mittel 27 Jahre bei Krankheitsbeginn (Abb. 15).

Eine differenzierte Beschreibung der Bedeutung des Patientenalters in Bezug auf die klinische Ausprägung folgt im entsprechenden Abschnitt.

3. Ergebnisse

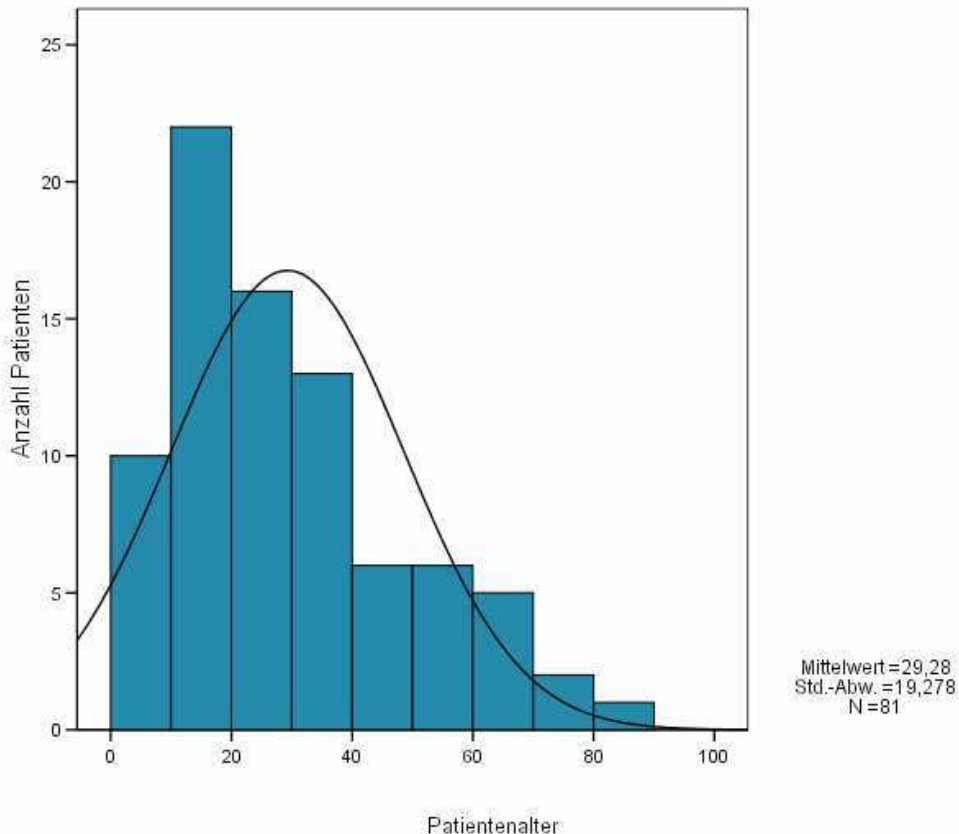


Abb. 2: Alter der Patienten bei Erstmanifestation der okulären Toxoplasmose

3.1.3. Herkunft

Die Patienten waren mit 95,2% mehrheitlich kaukasischer Herkunft (99/104); 3,8% (3/104) der Patienten waren afrikanischer Abstammung; 1 Patient kam aus Südamerika (1%). Eine kaukasische Patientin hatte eine positive Reiseanamnese mit längeren Aufenthalten in Afrika sowie Mittelamerika.

3.1.4. Beobachtungsdauer

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer der Patienten betrug 1,0 Jahr ($\pm 110,6$ Wochen; n=84).

3.1.5. Infektionsweg

Von einer konnatalen Infektion wurde bei 4 (von 107; 3,7%) Patienten ausgegangen, bei denen dieser Infektionsweg aus der Anamnese bekannt war. Bei 2 Patienten wurde Stamm II festgestellt und bei den anderen beiden Non-reactive-Stämme. Eine postnatale Infektion wurde bei 103 (von 107; 96,3%) Patienten angenommen, da keine besonderen Hinweise für eine konnatale Infektion vorlagen.

3. Ergebnisse

3.2. Typisierung von *Toxoplasma gondii*

Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Exposition mit *T. gondii* anhand eines Immunfluoreszenz-Assays auf Antikörper gegen das SAG1-Oberflächenprotein des Erregers im Patientenserum nachgewiesen. Für die OT-Patienten und die Individuen der Kontrollgruppe (*T. gondii*-seropositiv, aber ohne OT) wurde in dem „Laboratory of Parasitic Diseases“ an den „National Institutes of Health“ in Bethesda, USA wiederholt ein Immunfluoreszenz-Assay auf das SAG1-Antigen, sowie eine Serotypisierung durchgeführt.

Serotypisierung

Für *T. gondii*-seropositive Patienten mit bzw. ohne OT konnten 4 vorherrschende Muster von Serotypen ermittelt werden (Abb. 3-5). Von insgesamt 145 Serumproben zeigten 10 eine spezifische Reaktivität auf das 6-I/III Peptid und das rSAG1 Protein, was übereinstimmend ist mit einer Infektion durch Typ I oder III-Stämme von *T. gondii*. Die Mehrheit der Patientenseren (74) wies Reaktivität auf ein oder mehrere der Typ II-definierenden Peptide, 6-II, d6-II und 7-II, sowie rSAG1 auf. So ist die Infektion bei der Mehrzahl der Patienten auf Stamm II zurückzuführen. Bei 13 Patientenseren zeigte sich eine starke Reaktion sowohl auf die Typ II und Typ I/III-definierenden Peptide als auch auf das Oberflächenantigen rSAG1 des Erregers. Diese Infektionen sind auf „atypische Erreger“ zurückzuführen.

Die Analyse der verbleibenden 48 Seren zeigte ein unerwartetes Ergebnis: hier reagierte das Serum stark auf das rSAG1 Protein; eine Reaktivität gegenüber den serotypisierenden Peptiden blieb jedoch aus. So konnten diese Infektionen zu keinem der bisher bekannten Stämme zugeordnet werden. Diese Infektionen wurden wegen der ausbleibenden Reaktivität auf die bekannten stamm-definierenden Peptide als „Non-reactive-Stämme“ bezeichnet (Abb.3).

Die Verteilung der *Toxoplasma*-Stämme auf die OT-Patienten unterschied sich signifikant von den *T. gondii*-seropositiven Patienten ohne okuläre Beteiligung ($p^*=0,001$; Abb. 3-5). Bei den latenten Infektionen wurde erwartungsgemäß bei einer großen Patientenzahl (76,3%) Stamm II nachgewiesen. Typ I/III zeigte sich bei 5,3% Infektionen, atypische Erreger traten bei 10,5% auf. Die Infektionen mit „Non-reactive“-Stämmen zeigten sich bei 7,9% Patienten. Für die Patienten mit einer OT zeigte sich eine gänzlich andersartige Verteilung der Stämme. Hier präsentierten sich

3. Ergebnisse

die neuartigen „Non-reactive-Stämme“ mit einem Anteil von 42,1% ebenso oft wie Stamm II (42,1%). Die atypischen Erreger wurden bei 8,4% der Infektionen gefunden und Typ I/III bei 7,5% Erkrankten (Abb.3).

Stämme	<i>T. gondii</i> -seropositive Patienten		Gesamt	p-Wert ¹	p-Wert ²
	mit OT (n=107)	ohne OT (n=38)			
I/III	8 (7,5%)	2 (5,3%)	10 (6,9%)	0,001	<0,001
II	45 (42,1%)	29 (76,3%)	74 (51,0%)		
Atypische	9 (8,4%)	4 (10,5%)	13 (9,0%)		
Non-reactive	45 (42,1%)	3 (7,9%)	48 (33,1%)		

Abb. 3: Verteilung der Stämme auf Patienten mit und ohne okuläre Toxoplasmose

p-Wert¹: alle Genotypen wurden miteinander verglichen

p-Wert²: Non-reactive-Stämme im Vergleich zu den anderen Genotypen

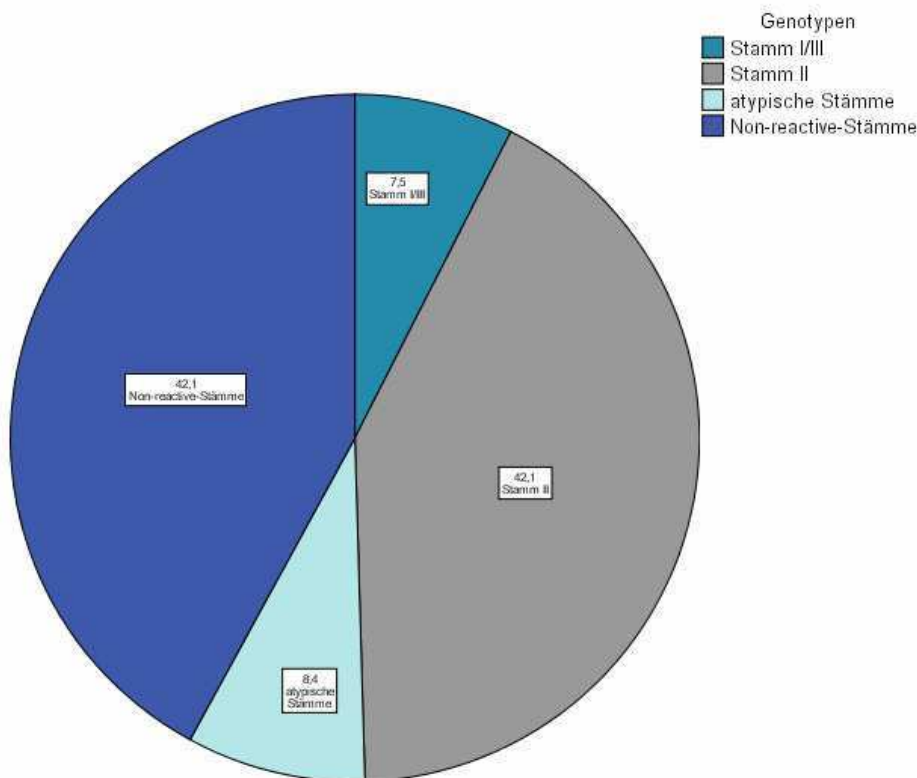


Abb. 4: Verteilung der Stämme bei Patienten mit okulärer Toxoplasmose

3. Ergebnisse

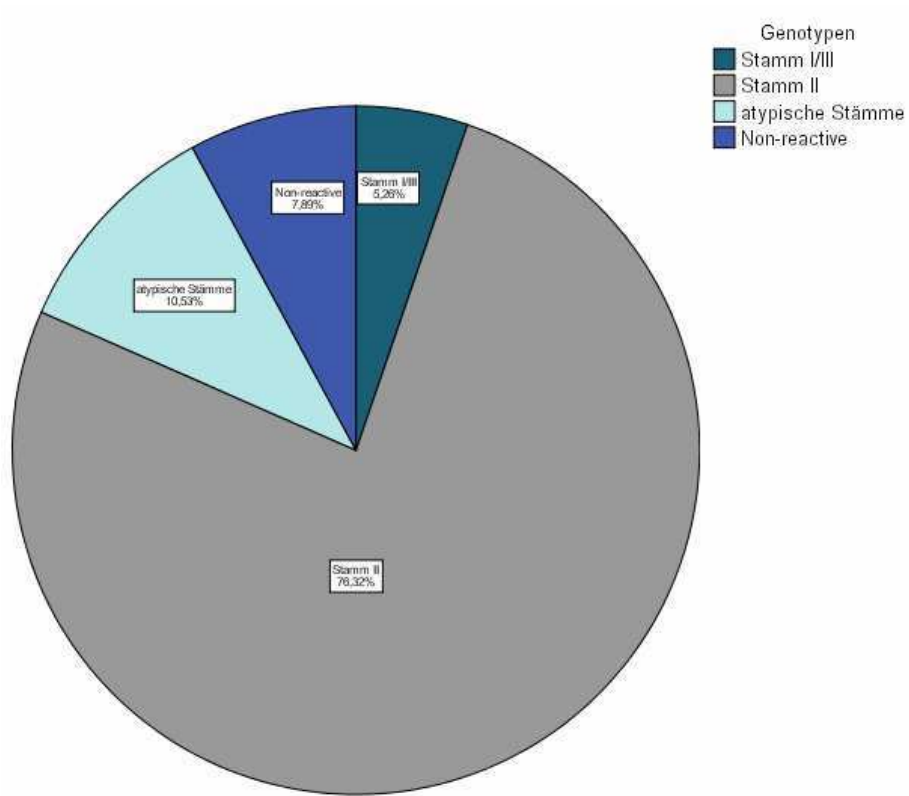


Abb. 5: Verteilung der Stämme bei Patienten ohne okuläre Toxoplasmose

3.3. Klinische Präsentation der Okulären Toxoplasmose

3.3.1. Lateralität der Entzündung

Bei 77,2% der Patienten bestand die Infektion während unserer Beobachtung nur in einem Auge. Bei 22,8% der Erkrankten wurden in beiden Augen entzündliche Veränderungen der Retina beobachtet. Dies zeigte sich als aktiver Herd in einem Auge bei gleichzeitig bestehender toxoplasmatischer Narbe in dem kontralateralen Auge.

Von den Patienten mit beidseitiger Augenbeteiligung wurde bei 3 Erkrankten Stamm I/III (von 21; 14,3%) diagnostiziert. Dies ist ein großer Anteil im Vergleich zu den anderen Erkrankten. So zeigte sich bei 9 (von 21; 42,9%) Patienten eine Stamm II-Infektion. Zwei (von 21; 9,5%) Patienten waren mit atypischen Stämmen infiziert und 7 (von 21; 33,3%) Patienten mit Non-reactive-Stämmen ($p=0,665$; Abb.15).

Lediglich bei einem 65-jährigen Patienten mit primärer OT führte die Infektion zu einer gleichzeitig aktiven Retinochorioiditis in beiden Augen. Diese Infektion wurde auf Stamm II zurückgeführt.

Bei den 4 konnatal Infizierten trat eine bilaterale Manifestation deutlich gehäuft auf. Es entwickelten 3 (von 4; 75,0%) Patienten auf beiden Augen eine OT.

3.3.2. Entzündungszustand des Auges

Eine zusätzliche Beteiligung des vorderen Augenabschnittes an der Entzündung im Sinne einer begleitenden Uveitis anterior wurde bei 45,6% der Patienten gefunden. Bei 54,4% der Patienten wurde dies ausgeschlossen (Abb. 15).

Es fanden sich bei 23 (von 88; 26,1%) Patienten Hornhautrückflächenbeschläge, bei 65 Erkrankten (von 88; 73,9%) fanden sich keine Präzipitate. Zellen in der Vorderkammer wurden bei 35 (von 90; 38,9%) Patienten gefunden, bei 55 (von 90; 61,1%) lagen keine Zellen vor. Das Tyndall-Zeichen war in 29,2% (26/89) der Fälle positiv, bei 63 (von 89; 70,8%) Patienten negativ. Bei 82,9% (34/41) der Patienten mit einer Uveitis anterior hatte außerdem eine Glaskörperinfiltration vorgelegen. Der Glaskörper war mehrheitlich mitbetroffen von der Entzündung. Bei 76,7% der Patienten lag eine Glaskörperinfiltration vor. Bei 23,4% der Patienten trat dies nicht auf.

3. Ergebnisse

Eine Beteiligung des Glaskörpers wurde bei allen Patienten mit Stamm I/III gesehen, bei Erkrankten mit Stamm II 28-mal, bei atypischen Stämmen 6-mal und bei Non-reactive-Stämmen 27-mal (Abb. 15).

Der Augeninnendruck wurde bei 72 Patienten zu Therapiebeginn gemessen und lag im Durchschnitt im Normbereich bei 17mmHg ($\pm 7,5$). Eine okuläre Hypertension über 21mmHg fand sich bei 8 (von 72; 11,2%) Patienten. Von diesen hatten 6 (von 8; 75,0%) Patienten ebenfalls eine Uveitis anterior.

Die Verteilung der Genotypen wies keine signifikante Korrelation zu einer intraokularen Hypertension auf. Ein erhöhter intraokularer Druck wurde bei 5 (von 8; 62,5%) Patienten mit Non-reactive-Stämmen und bei 2 (von 8; 25%) Patienten mit Stamm II gemessen. Von den Patienten mit atypischen Stämmen hatte nur einer (von 8; 12,5%) einen erhöhten intraokularen Druck und bei Patienten mit Stamm I kam dies kein Mal vor.

Nach der Therapie lag der Mittelwert aller gemessenen Druckwerte der Patienten bei 14mmHg ($\pm 3,3$). Lediglich bei einem Patienten mit Non-reactive-Stämmen wurde mit 22mmHg ein grenzwertig erhöhter Druck gemessen.

3.3.3. Lokalisation des retinalen Herdes

Die retinale Läsion befand sich bei 21/84 Patienten im Bereich der Makula. Peripher lokalisierte Läsionen wurden bei 63/84 Patienten beobachtet. Dabei wurde kein eindeutiges Verteilungsmuster der Herdlokalisation bezüglich der verschiedenen Genotypen beobachtet (Abb. 6, 15). Zentral gelegene Läsionen wurden zu 47,6% durch Stamm II verursacht, in 33,3% durch Non-reactive-Stämme. Bei Patienten mit atypischen Erregern zeigte sich dies in 14,3% und nur eine der zentralen Läsionen (4,8%) wurde durch die Infektion mit Stamm I/III hervorgerufen. Peripher gelegene Läsionen wurden überwiegend bei Patienten mit Non-reactive-Stämmen (44,4%) gesehen. Stamm II wurde bei 36,5% der Patienten gefunden, atypische Erreger bei 7,9% der Erkrankten und Stamm I/III bei 11,1% der Patienten (Abb.15).

Die Läsionen der konnatal übertragenen Infektionen befanden sich nur bei einem der 4 Patienten (25,0%) zentral gelegen.

3. Ergebnisse

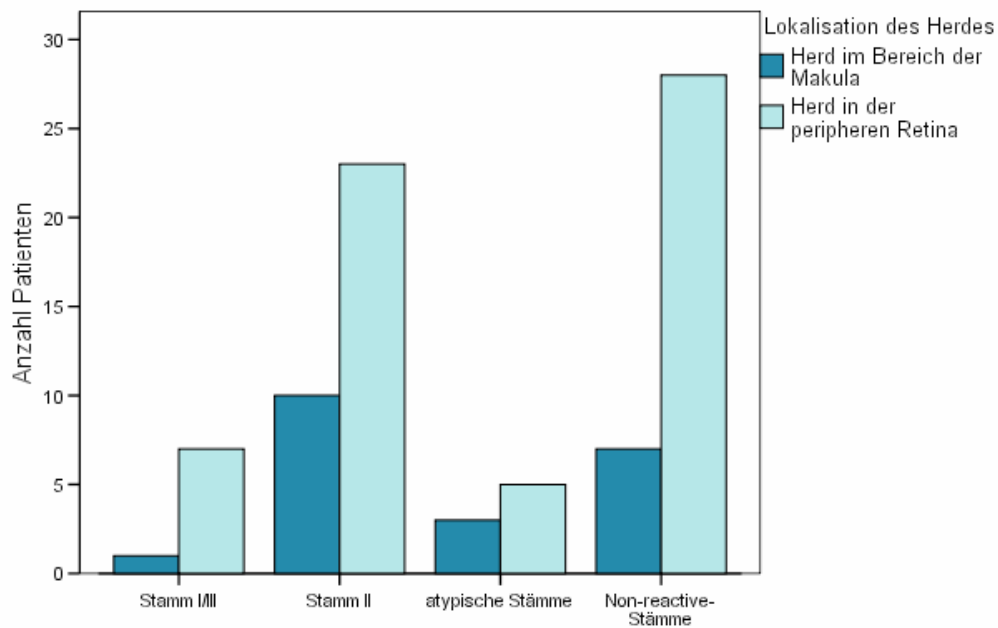


Abb. 6: Lokalisation des retinalen Herdes und Erregerstämme

3.3.4. Größe des retinalen Herdes

Die kleinen Läsionen in der Retina mit einer Größe von bis zu 1 Papillendurchmesser (PD) wurden bei 37 Patienten beobachtet. Bei 31 Erkrankten wurden große Retinaläsionen gemessen, die mindestens 2 Papillendurchmesser groß waren. Von diesen wies 1 Patient das klinische Bild eines akuten retinalen Nekrosesyndroms auf. Die Ätiologie der OT konnte bei dieser atypischen klinischen Präsentation durch eine Kammerwasseranalyse bestätigt werden; die Typisierung des Erregers zeigte Stamm II. Patienten mit großer Retinaläsion hatten mit 87,1% häufiger eine Glaskörperbeteiligung als diejenigen mit kleinem Herd (70,3%).

Mit 48,4% war fast die Hälfte aller Patienten mit großen Läsionen mit Non-reactive-Stämme infiziert, 32,3% mit Stamm II. Bei 9,7% der Patienten mit großen Herden wurden atypische Erreger und bei ebenfalls 9,7% Stamm I/III gefunden.

Verursachende Stämme für die kleinen Läsionen waren mit 48,6% Stamm II, mit 35,1% Non-reactive-Stämme, mit 8,1% atypische Erreger und ebenso 8,1% Stamm I/III (Abb. 7, 15).

3. Ergebnisse

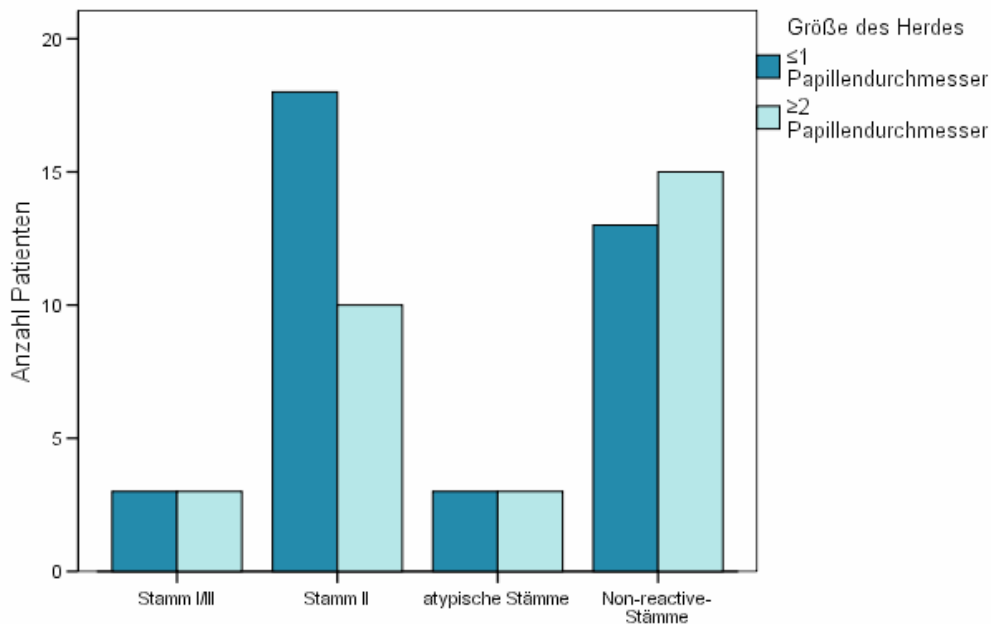


Abb. 7: Größe des retinalen Herdes und Erregerstämme

Es konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen der Größe des retinalen Herdes und dem Zustand des Glaskörpers beobachtet werden. Bei 87,1% (27/31) der Patienten mit ausgedehntem Retinabefund lag eine Glaskörpertrübung vor. Dagegen wurde bei nur 4 (von 31; 13,0%) Patienten mit großem retinalen Herd keine Beteiligung des Glaskörpers gefunden. Signifikant war diese Beobachtung jedoch nicht. ($p=0,096$).

Die konnatal Infizierten wiesen in 3 (von 4; 75%) Fällen einen Herd mit der Größe ≤ 1 PD vor, 1 Patient (von 4; 25%) hatte einen großen Retinaherd mit ≥ 2 PD.

3.3.5. Sehschärfe

Der Visus bei Erstvorstellung betrug im Durchschnitt 0,3 ($\pm 0,02$; $n=87$). Die schwerste Visusminderung lag bei Handbewegungen ($n=1$; 1,1%), der beste Visus bei 1,0 ($n=20$; 23,0%). Von 87 Patienten hatten 56,3% einen Visus von $\geq 0,5$, während 43,7% Patienten einen Visus von $< 0,5$ hatten (Abb. 15).

Bei den 8 Patienten mit einer Infektion durch atypische Erreger fand sich bei Erstvorstellung im Vergleich zu den anderen Patienten eine deutlich reduzierte

3. Ergebnisse

Sehschärfe ($p^*=0,046$). So erreichten nur 7 Patienten (von 8; 87,5%) einen Visus von bis zu 0,2 bei Erstvorstellung. Unterdessen zeigte 1 Patient (von 8; 12,5%) einen Visus von 0,8. Bei diesen Patienten litten 6 (von 8; 75%) unter einer Glaskörpertrübung und 3 (von 8; 37,5%) an einer zentralen Läsion. Für die Patienten mit den anderen Erregerstämmen wurde kein besonderes Verteilungsmuster erkannt.

Eine Sehschärfe von 0,5 oder besser wurde bei 6 Patienten (von 8; 75,0%) mit Stamm I/III, bei 22 Patienten (von 35; 62,9%) mit Stamm II und bei 20 Patienten (von 36; 55,6%) mit Non-reactive-Stämmen gesehen. Entsprechend lag eine Sehschärfenminderung von unter 0,5 bei 44,4% der Patienten mit Non-reactive-Stämmen vor, bei 37,1% der Erkrankten mit Stamm II und bei 25,0% der Patienten mit Stamm I/III (Abb. 15).

Im Zuge der Therapie konnte bei 35 (von 72; 48,6%) Patienten eine Verbesserung erzielt werden. Ein gleich bleibender Visus wurde bei 31 (von 72; 43,1%) Patienten gemessen. Eine Verschlechterung lag bei 6 (von 72; 8,3%) Patienten vor.

Der Visus lag nach der Therapie im Durchschnitt bei 0,4 ($\pm 0,02$; $n=77$). Die geringste Sehschärfe wurde von einem Patienten (von 77; 1,3%) mit Fingerzählen angegeben, ein Visus von 1,0 wurde von 33 Patienten (von 77; 42,9%) erreicht. Zum Ende der Therapie hatten 51 von 77 Patienten (66,2%) einen Visus von 0,5 oder besser, bei 33,8% der Patienten wurde ein Visus von unter 0,5 gemessen (Abb. 8; 15).

Für die Genotypen ergab sich nach der Therapie folgende Entwicklung der Sehschärfe: von den Patienten mit atypischen Erregern mit initial niedrigem Visus zeigten nun 2 (von 5; 40,0%) eine Sehschärfe von $\geq 0,5$. Unter den Patienten mit den anderen Genotypen war hier ein größerer Anteil zu sehen, wobei hier initial auch ein deutlich besserer Visus vorgelegen hatte. Von den Patienten mit Stamm I/III hatten 83,3% (5/6) einen Visus von $\geq 0,5$, bei Patienten mit Stamm II lag dies bei 65,6% (21/32) vor und bei denen mit Non-reactive-Stämmen bei 67,6% (23/34).

So ergibt sich, dass nur 1 Patient (von 6; 16,7%) mit Stamm I/III eine Sehschärfenminderung von $< 0,5$ hatte, während dies bei 3 von 5 (60,0%) Patienten mit atypischen Erregern vorlag. Patienten mit Stamm II waren zu 34,4% (11/32) und die mit Non-reactive-Stämmen zu 32,4% (11/34) davon betroffen. Die größte Verbesserung der Sehschärfenminderung zeigte sich somit bei Patienten mit atypischen Erregern.

3. Ergebnisse

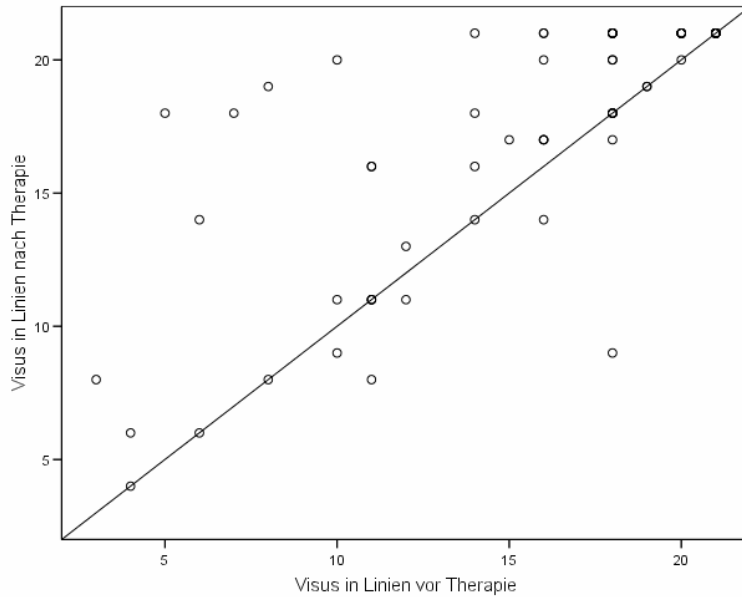


Abb. 8: Visus vor und nach Therapie in Linien (siehe Anhang)

Hochgradige Sehbehinderung

Eine hochgradige Sehbehinderung mit einem Visus von $\leq 0,05$ (Stufe 3 nach WHO) auf mindestens einem Auge trat bei 8 (von 77; 10,4%) Patienten auf. Hier wurde eine richtungsweisende Tendenz in Bezug auf die Verteilung der Genotypen festgestellt: für die meisten Infektionen (6/8; 75,0%) mit einer derartigen Sehverschlechterung wurden Non-reactive-Stämme ermittelt ($p=0,063$; Non-reactive-Stämme versus andere Genotypen). Eine der Sehbehinderungen fiel auf Stamm II (1/8; 12,5%) und eine auf atypische Erreger (1/8; 12,5%) zurück. Durch Stamm I/III wurde keine Sehbehinderung verursacht (Abb. 9).

3. Ergebnisse

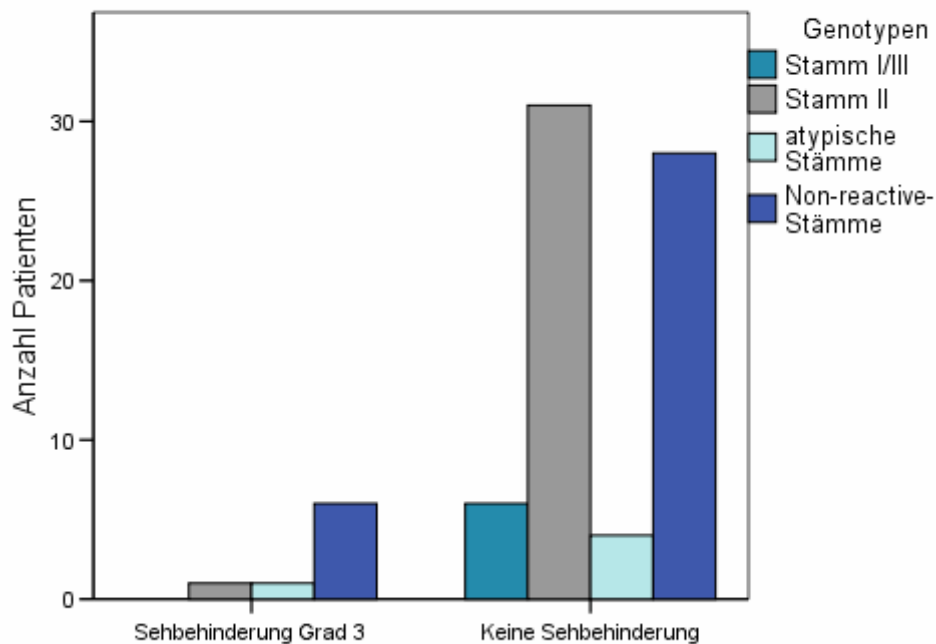


Abb. 9: Sehbehinderung Grad 3 (Visus $\leq 0,05$) und Erregerstämme

Bei 5 (von 8; 62,5%) Patienten mit einer hochgradigen Sehbehinderung entstand diese auf dem Boden einer zentral gelegenen Retinalläsion. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p^*=0,024$). Sechs (von 8; 75,0%) der Patienten mit einer Sehbehinderung entwickelten diese im Zusammenhang mit einer Reaktivierung der Retinochorioiditis.

Für die konnatal infizierten Patienten zeigte sich, dass lediglich einer von ihnen eine hochgradige Sehbehinderung vorwies, ein weiterer hatte jedoch auch eine deutlich geminderte Sehschärfe mit einem Visus von 0,06. Zwei Patienten mit konnataler OT hatten einen Visus von 0,5. Allerdings ist bei 4 weiteren Patienten mit einer Sehbehinderung das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung mit ≤ 22 Jahren auffallend jung, so dass möglicherweise auch hier eine konnatale Infektion zu einer schweren Sehbeeinträchtigung geführt hat.

3. Ergebnisse

3.3.6. Perimetrie

Eine Gesichtsfelduntersuchung wurde bei 15 Patienten vor und nach der Therapie durchgeführt. Bei weiteren 8 Patienten wurde dies nur bei Erstvorstellung vorgenommen und bei 12 Patienten nur zum Ende der Therapie. Der MD-Wert („mean defect“) der Patienten vor Therapie betrug $-0,670 (\pm 8,140; n=23)$. Nach der Therapie lag der MD-Wert bei $-1,789 (\pm 6,529; n=27)$. Bei der Auswertung der Gesichtsfelduntersuchungen konnte nicht nur eine Abnahme der relativen Skotome beobachtet werden, sondern teilweise auch ein Rückgang der absoluten Skotome.

3.3.7. Reaktivierungsverhalten der Okulären Toxoplasmose

Primäre okuläre Toxoplasmose

Eine primäre OT wurde bei 29,8% der Patienten diagnostiziert. Dabei fiel auf, dass bei diesen Infektionen insbesondere Stamm II gefunden wurde (Abb. 10). Sein Anteil an der Gruppe mit einer nicht-rezidivierenden Entzündung war mit 53,6% sehr hoch. Im Vergleich zu Patienten mit Non-reactive-Erregern zeigte sich dies signifikant ($p^*=0,031$). Bei 25,0% der Patienten mit einer primären OT ließ sich die Infektion auf Non-reactive-Stämme zurückführen, 10,7% fielen auf die atypischen Stämme und 10,7% auf Stamm I/III (Abb. 15).

3. Ergebnisse

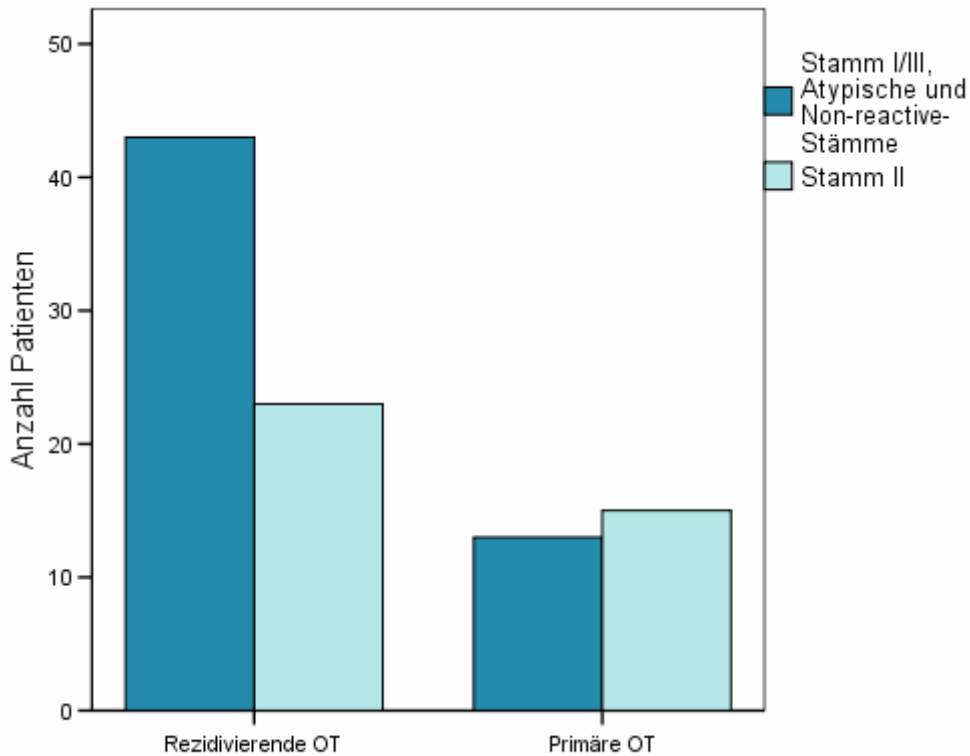


Abb. 10: Rezidivverhalten von Stamm II im Vergleich zu den anderen Stämmen ($p^*=0,031$)

Rezidivierende okuläre Toxoplasmose

Die Mehrheit aller Patienten (70,2%) präsentierte sich mit einer rezidivierenden OT. Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation hinsichtlich des Rezidivverhaltens und des Genotyps des Parasiten (Abb. 11). Die Patienten mit Non-reactive-Stämmen zeigten im Vergleich zu den Patienten anderer Erregerstämme eine signifikante Disposition ein Rezidiv zu entwickeln ($p^*=0,025$). Dabei konnten 50,0% der Infektionen mit einer rezidivierenden OT auf Non-reactive-Stämme zurückgeführt werden. Bei 34,8% war Stamm II auslösender Erreger, Stamm I/III und die atypischen Stämme verursachten jeweils 7,6% der rezidivierenden Infektionen (Abb. 15).

3. Ergebnisse

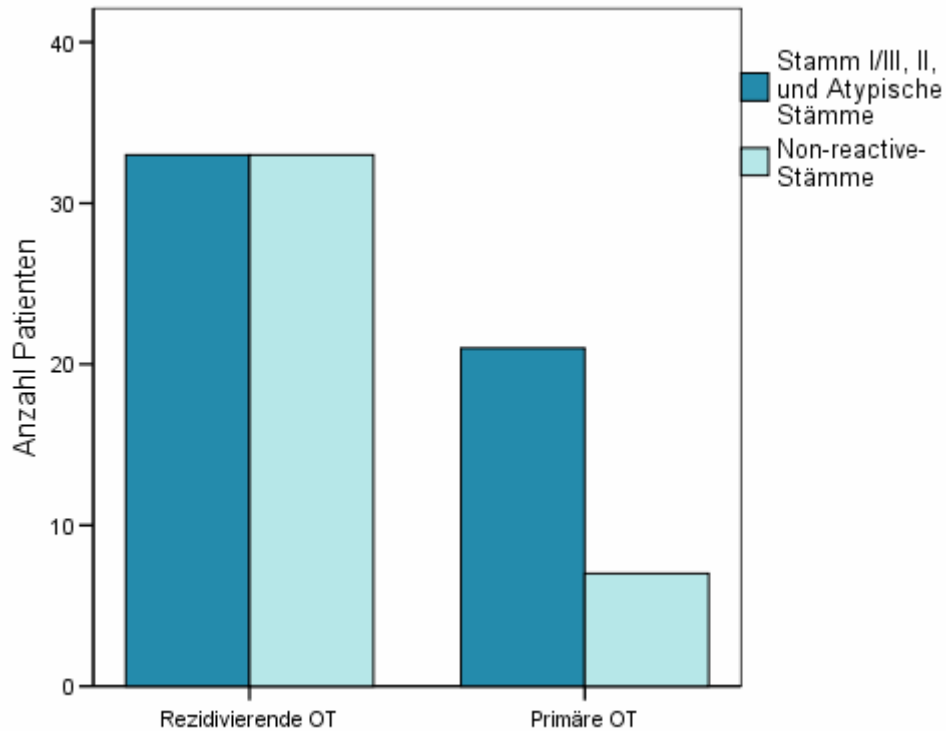


Abb. 11: Rezidivverhalten von Non-reactive-Stämmen im Vergleich zu den anderen Genotypen

Alter bei Reaktivierung der Okulären Toxoplasmose

Die meisten Patienten (45/65; 69,2%) waren bei der Reaktivierung jünger als 45 Jahre, nur 20 (von 65; 30,8%) waren über 45 Jahre alt, als sie ein Rezidiv entwickelten. Im Durchschnitt lag das Alter der Patienten bei Reaktivierung der OT bei 36 Jahren (± 17 ; $n=65$).

Die weiblichen Patienten waren bei der Rezidiventstehung mit durchschnittlich 37 Jahren (± 18 ; $n=38$) älter als die Männer, welche im Mittel 34 Jahre alt (± 14 ; $n=27$) waren.

Faktoren für die Entstehung eines Rezidivs

Andere Eigenschaften wie Geschlecht, Größe und Lokalisation der retinalen Läsion standen nicht im Zusammenhang mit der Neigung ein Rezidiv zu entwickeln. Dies ist in Abb. 12 zusammengefasst. Von den konnatal infizierten Patienten entwickelten alle mindestens ein Rezidiv.

3. Ergebnisse

	Primäre Okuläre Toxoplasmose	Rezidivierende Okuläre Toxoplasmose	Gesamt
Gesamt: n=94 (107)	28 (29,8%)	66 (70,2%)	
Alter bei Präsentation¹ n=81 (von 107) (Mittelwert in Jahren)	37 (±20)	26 (±18)	29 (±22)
Geschlecht n=94			
weiblich	16 (17,0%)	38 (40,4%)	54 (57,4%)
männlich	12 (12,8%)	28 (8,5%)	40 (42,6%)
Lokalisation der retinalen Läsion n=84			
zentral	4 (4,8%)	17 (20,2%)	21 (25%)
peripher	19 (22,6%)	44 (52,4%)	63 (75%)
Größe der retinalen Läsion n=68			
1 PD	7 (10,3%)	30 (44,1%)	37 (54,4%)
>2 PD	11 (16,2%)	20 (29,4%)	31 (45,6%)

Abb. 12: Klinische Ausprägung bei Patienten mit primärer und rezidivierender okulären Toxoplasmose

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Patientenanzahl in der ersten Spalte

¹Ursache für geringe Patientenzahl wird unter 4.2.9. dargelegt

3.3.8. Alter bei Erstmanifestation

Entzündungszustand

Patienten mit einer Glaskörperinfiltration waren durchschnittlich 31 Jahre (±20; n=57) alt und damit eine Dekade älter als Patienten ohne Glaskörperbeteiligung (durchschnittlich 21 Jahre ±15; n=20). Von den über 45-jährigen hatte nur 1 Patient (von 77) keine Infiltration des Glaskörpers.

Größe des retinalen Herdes

Ältere Patienten neigten eher zu großen Läsionen der Retina. Die Betroffenen mit einem Herd ≥2PD waren im Mittel 33 Jahre (±21; n=27) alt. Diejenigen mit kleiner Läsion waren mit durchschnittlich 22 Jahren (±17; n=32) deutlich jünger.

3. Ergebnisse

Lokalisation des retinalen Herdes

Patienten mit zentralen Retinaherden waren im Durchschnitt mit 23 Jahren (± 15 ; $n=20$) jünger als Patienten mit peripheren Läsionen. Diese waren im Mittel 29 Jahre (± 20 ; $n=52$) alt.

Reaktivierungsverhalten

Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation der OT stand in einem Zusammenhang mit der Entwicklung eines Rezidivs im Verlauf der Erkrankung. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation der Patienten mit einer primären OT lag bei 37 Jahren (± 18 ; $n=27$; Abb. 12, 13). Sie waren damit signifikant älter als die Patienten mit rezidivierendem Verlauf ($p^*=0,015$). Diese waren bedeutend jünger mit einem Alter bei Erstmanifestation von 26 Jahren (± 18 ; $n=54$).

Von 63 ($n=81$; 77,8%) Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstmanifestation jünger als 45 Jahre waren, entwickelte die Mehrzahl (45/63; 71,4%) ein Rezidiv. Dagegen trat nur bei 9 (von 18; 50,0%) Patienten, die bei der Erstmanifestation über 45 Jahre alt waren, ein Rezidiv auf. Dass dies nicht auf eine möglicherweise kürzere Nachbeobachtung zurückgeführt werden kann, belegt eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit bei diesen Patienten (47 Wochen (± 107) versus 1 Jahr und 48 Wochen (± 153)).

Mit Zunahme des Alters bei Erkrankungseintritt auf über 60 Jahre nahm die Zahl derjenigen, die ein Rezidiv entwickelten, noch weiter ab auf 6 von 14 Patienten (42,9%). Hier konnte ein signifikanter Unterschied zu den unter 60-jährigen verzeichnet werden mit $p^*=0,034$. Dabei ist der Beobachtungszeitraum bei den unter 60-jährigen mit dem der über 60-jährigen vergleichbar gewesen mit einem Mittelwert von 57 Wochen (± 119 ; $n=63$) für die unter 60-jährigen und durchschnittlich 55 Wochen (± 101 ; $n=11$) für die über 60-jährigen.

3. Ergebnisse

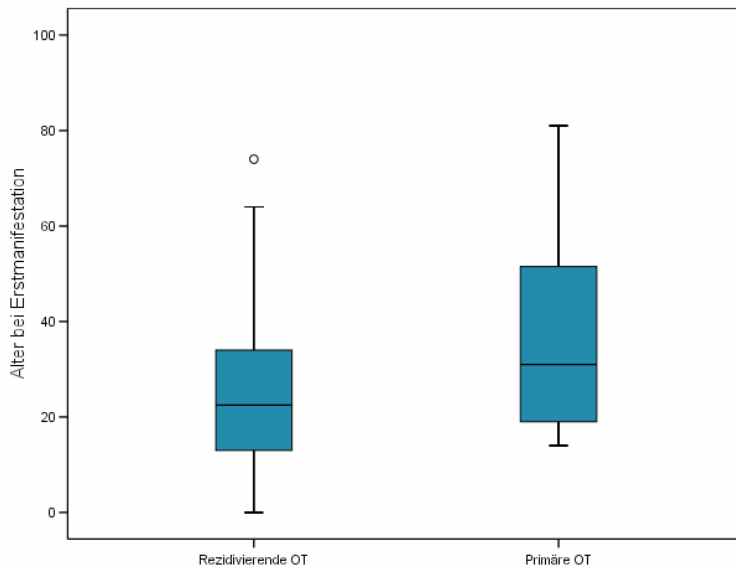


Abb. 13: Patientenalter zu Krankheitsbeginn bei primärer und rezidivierender okulären Toxoplasmose. (° Ausreißer)

3.3.9. Komplikationen der Okulären Toxoplasmose

Ein Ödem der Retina trat bei 6 Patienten auf. Dies wurde 4-mal peripapillär und 2-mal als Makulaödem gesehen. Drei Patienten entwickelten eine Amotio retinae, darunter zeigte sich bei einem Erkrankten das klinische Bild einer akuten retinalen Netzhautnekrose. Bei diesem Patienten musste eine Vitrektomie vorgenommen werden. Initial hatte dieser Patient einen Visus von 0,05. Bei Entlassung war dieser deutlich gebessert mit 0,7. Dieser Infektion lag Stamm II zugrunde. Bei 2 weiteren Patienten wurde ebenfalls eine Vitrektomie vorgenommen.

3.3.10. Therapie

Therapieschema

Die systemische Standardtherapie der toxoplasmatischen Retinochorioiditis bestand in der Gabe von Clindamycin in einer Dosierung von 4-mal täglich 300 mg per os. Diese Therapie erhielten 79 (von 91; 86,8%) Patienten. Bei 10 Patienten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen gesehen. Diese zeigten sich in Form gastrointestinaler Beschwerden (6/10) oder als eine ekzematöse Reaktion (3/10). Bei einem Patienten entwickelte sich eine pseudomembranöse Colitis unter einer Clostridien-Infektion. Eine Therapie mit einem anderen Antibiotikum als Clindamycin wurde bei 16 Patienten angewendet. Dies erfolgte entweder mit Cotrimoxazol

3. Ergebnisse

aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (4,4%) oder als intensiviertere antibiotische Therapie (13,2%) mit Trimethoprim/Pyrimethamin. Bei einem Patienten (Non-reactive-Stämme) wurde Atovaquon eingesetzt.

Eine zusätzliche systemische Therapie mit Steroiden wurde in Form von Prednisolon bei 52 (von 92; 56,5%) Patienten angesetzt. Die Gabe erfolgte in Kombination zu der antibiotischen Therapie in einer Dosierung von initial 1 mg/kg Körpergewicht per os. Die Indikation war bei einer starken Entzündungsreaktion gegeben, etwa in Form einer schweren Glaskörperinfiltration. Außerdem wurden Patienten mit deutlichem Makulaödem oder einer zentralen Retinaläsion mit Prednisolon behandelt. Dieses Medikament wurde abhängig vom klinischen Verlauf schrittweise ausgeschlichen und vor dem Ende der antibiotischen Therapie abgesetzt.

Bei 13 (von 91; 14,3%) Patienten wurde die antibiotische Standardtherapie aufgrund von ungenügendem Therapieansprechen auf ein anderes Medikament umgestellt.

Bei der Verteilung der Genotypen ist auffällig, dass dies bei keinem Patienten mit Erregerstamm I/III oder atypischen Stämmen durchgeführt werden musste. Bei 9 Patienten mit Non-reactive-Stämmen und 4 Patienten mit Stamm II musste hingegen mit einer anderen antibiotischen Therapie behandelt werden aufgrund schlechten Ansprechens auf die Clindamycin-Gabe.

Alle Patienten mit atypischen Stämmen (8/8; 100%) erhielten eine zusätzliche systemische Therapie mit Steroiden. Diese wurde dagegen nur von 2 (von 8; 25,0%) Patienten mit Stamm I/III benötigt. Patienten mit Stamm II wurden zu 45,9% (20/37) und die mit Non-reactive-Stämmen zu 43,6% (22/39) mit Prednisolon behandelt.

Therapiedauer

Die Therapiedauer betrug durchschnittlich 7 Wochen. Die systemische Therapie erhielten 79,5% (62/78) der Patienten bis zu 10 Wochen, 20,5% (16/78) erhielten die Behandlung länger als 10 Wochen. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten, die eine zusätzliche Steroid-Therapie erhielt, im Durchschnitt 2 Wochen kürzer behandelt werden musste als die Patienten ohne diese Behandlung. Sie erhielten die Kombination aus Antibiotikum und Steroid im Mittel über 6 Wochen (± 5 ; 45). Die Patienten, die nur Clindamycin bekamen, nahmen dies durchschnittlich über 8 Wochen (± 7 ; n=32) ein.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapiedauer und dem Erregerstamm bestand nicht (Abb. 14). Am längsten mit durchschnittlich 9 Wochen

3. Ergebnisse

wurden Patienten mit Stamm I/III behandelt. Patienten mit atypischen Erregern erhielten die antibiotische Therapie am kürzesten mit 6 Wochen im Durchschnitt. Diese Patientengruppe hatte zusätzlich Steroide eingenommen. Die mit Stamm II infizierten Patienten wurden im Mittel 7 Wochen und die mit Non-reactive-Stämmen 8 Wochen behandelt (Abb. 15).

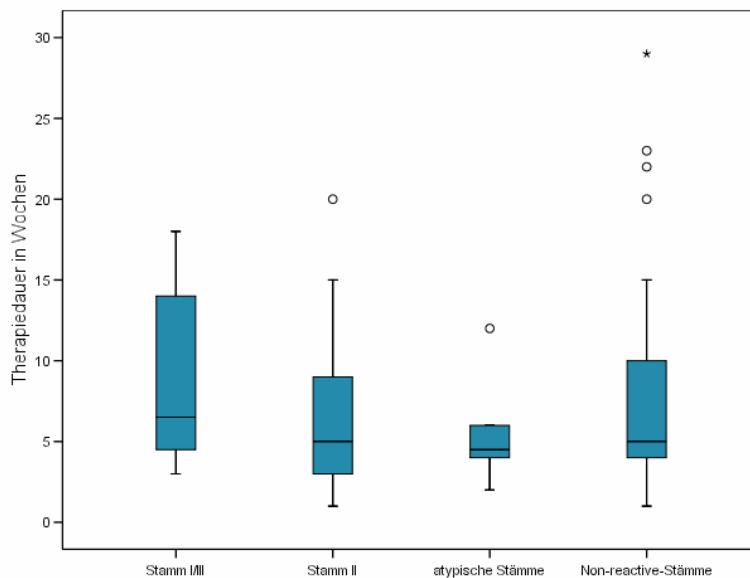


Abb. 14: Therapiedauer und Erregerstämme

* Extremwert

° Ausreißer

Lokale Therapie

Zehn (von 92; 10,9%) Patienten erhielten aufgrund einer intraokularen Hypertension eine drucksenkende Medikation. Lokale Steroide aufgrund einer Uveitis anterior erhielten 19 (von 92; 20,7%) Patienten.

3. Ergebnisse

	Stämme				Gesamt	p-Werte ¹	p-Werte ²
	I/III	II	Atypische	Non-reactive			
Genotypen n=107	8 (7,5%)	45 (42,1%)	9 (8,4%)	45 (42,1%)	107		
Patientenalter bei Erstmanifestation n=81 (Mittelwert in Jahren)	21 (±13)	34 (±21)	24 (±17)	27 (±18)	29 (±19)	0,294	0,806
Lateralität der Entzündung n=92 (107)							
unilateral	5 (62,5%)	28 (75,7%)	6 (75,0%)	32 (82,1%)	71 (77,2%)	0,665	0,496
bilateral	3 (37,5%)	9 (24,3%)	2 (25,0%)	7 (17,9%)	21 (22,8%)		
Entzündungszustand des Auges n=90 (107)						0,458	0,463
Glaskörperbeteiligung	8 (100%)	28 (77,8%)	6 (75,0%)	27 (71,1%)	69 (76,7%)	0,370	0,508
Uveitis anterior	4 (50,0%)	13 (36,1%)	4 (57,1%)	20 (51,3%)	41 (45,6%)	0,522	0,186
Sehschärfe <0,5 vor Therapie n=87	2 (25,0%)	13 (37,1%)	7 (87,5%)	16 (44,4%)	38 (43,7%)	0,046	0,538
Sehschärfe <0,5 nach Therapie n=77	1 (16,7%)	11 (34,4%)	3 (60,0%)	11 (32,4%)	26 (33,8%)	0,501	0,864
Lokalisation des retinalen Herdes n= 84 (107)							
Zentral	1 (12,5%)	10 (30,3%)	3 (37,5%)	7 (20,0%)	21 (25,0%)	0,513	0,327
Peripher	7 (87,5%)	23 (69,7%)	5 (62,5%)	28 (80,0%)	63 (75,0%)		
Größe des retinalen Herdes n=68 (107)							
1 PD	3 (50,0%)	18 (64,3%)	3 (50,0%)	13 (46,4%)	37 (54,4%)	0,590	0,179
≥ 2PD	3 (50,0%)	10 (35,7%)	3 (50,0%)	15 (53,6%)	31 (45,6%)		
Reaktivierung n=94 (107)							
Primäre OT	3 (37,5%)	15 (39,5%)	3 (37,5%)	7 (17,5%)	28 (29,8%)	0,168	0,031
Rezidivierende OT	5 (62,5%)	23 (60,5%)	5 (62,5%)	33 (82,5%)	66 (70,2%)		
Therapiedauer n=75 (Mittelwert in Wochen)	9 (±6)	6 (±5)	6 (±3)	8 (±7)	7 (±6)	0,451	0,442

Abb. 15: *Toxoplasma gondii*-Stämme und klinische Ausprägung bei okulärer Toxoplasmose

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Genotypen

p-Werte¹: Vergleich aller Genotypen

p-Werte²: Vergleich Stamm II und Non-reactive-Stämme

4. Diskussion

In der Diskussion sollen 4 Aspekte aufgeführt werden. Im ersten Abschnitt wird die Verteilung der Stämme bei Patienten mit OT und solchen mit latenter Infektion erörtert. Bevor auf die klinische Situation der OT-Patienten in Bezug auf die Erregerstämme eingegangen wird, werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Beobachtungen anderer OT-Studien verglichen.

Dadurch soll geprüft werden, dass unsere Patientengruppe repräsentativ ist. Im letzten Teil der Diskussion wird die klinische Ausprägung der OT in Abhängigkeit von den Erregerstämmen abgehandelt. Außerdem werden mögliche weitere Einflussgrößen auf den klinischen Verlauf erörtert.

4.1. Prävalenz der Genotypen

Die meisten *T. gondii*-Isolate aus Europa und Nordamerika können in 3 klonale Linien eingeteilt werden, die als Stamm I, II und III bezeichnet werden. Daneben wird die Entstehung rekombinanter atypischer Stämme seit einiger Zeit beobachtet und besonders vor dem Hintergrund einer Assoziation zu der klinischen Ausprägung bei Menschen diskutiert [9, 89]. Aus Untersuchungen mit Mäusen ist hervorgegangen, dass die Stämme sich deutlich in ihrer Virulenz voneinander unterscheiden. Stamm I zeigte sich dabei hoch virulent, Stamm II und III dagegen relativ avirulent [9].

Während Stamm II am häufigsten bei Menschen gefunden wird und oft mit einer latenten Infektion einhergeht, stellen atypische und rekombinante Stämme seltene Typen dar. Diese neuen Stämme sowie der hoch virulente Stamm I sind gehäuft bei schwereren Formen der Toxoplasmose gesehen worden [8]. Auch sind diese Stämme oft im Zusammenhang mit einer OT gefunden worden [4, 55].

Die diesbezüglichen Ergebnisse der vorliegenden Studie werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Die Verteilung der Stämme bei Patienten mit latenter Infektion, bzw. mit OT soll untersucht und den aktuellen epidemiologischen Beobachtungen gegenüber gestellt werden. Dabei soll eine mögliche Korrelation zwischen den Stämmen und okulärer Beteiligung überprüft werden.

4. Diskussion

4.1.1. Stamm II

Stamm II gilt als der häufigste Erregertyp, der im Tierreservoir und bei humanen Infektionen gefunden wird. Er scheint überwiegend asymptomatische und chronische Verläufe zu verursachen [9]. Dies bestätigt sich bei den symptomlosen *Toxoplasma*-infizierten Patienten aus der Kontrollgruppe, bei denen zum größten Teil (76,3%) eine Infektion mit Stamm II vorgefunden wurde. Dies spiegelt wider, dass die meisten latenten Infektionen in der Bevölkerung auf diesen Stamm zurückzuführen sind [9]. Deutlich anders war die Verbreitung dieses Genotyps bei der Patientengruppe mit OT ($p^*=0,001$). Hier trat Stamm II nur bei 42,1% der Patienten auf. Diese Diskrepanz zeigt, dass bei einer hohen Durchseuchung mit diesem Stamm im Verhältnis nur selten eine okuläre Beteiligung aufgetreten ist. Der relativ geringe Anteil dieses Stammes bei OT-Patienten im Vergleich zu den symptomlosen Patienten der Kontrollgruppe macht dies deutlich.

Bei Vallochi et al. [55] ist Stamm II bei den untersuchten OT-Patienten gar nicht gesehen worden, bei Grigg et al. [4] trat er ebenfalls seltener auf als aufgrund vorliegender epidemiologischer Daten zu erwarten gewesen wäre. Eine geringe Virulenz dieses Stammes könnte der Grund dafür sein, dass der überwiegende Anteil dieser Infektionen zu keiner symptomatischen okulären Beteiligung geführt hatte.

Bei kongenitalen Infektionen sind häufig Stamm I und II gefunden worden [9, 90]. Unsere Patienten mit konnataler Toxoplasmose hatten sich jeweils zur Hälfte (2/4) mit Stamm II und Non-reactive-Stämmen infiziert. Da bei lediglich 4 Patienten von einer konnatalen Übertragung ausgegangen werden kann, ist die Diskussion um die Stammverteilung in dieser Studie erschwert. Dies muss insbesondere vor dem Hintergrund berücksichtigt werden, dass kein Erreger mit Stamm I/III bei kongenital Infizierten gefunden wurde. Dieser Stamm weist besonders gute Migrationseigenschaften auf [27], die möglicherweise die Überwindung der Plazentaschranke begünstigen könnten. Ob ein Zusammenhang zwischen diesem Infektionsweg und den Genotypen besteht, muss in Kohorten mit einer größeren Anzahl an kongenital gesicherten Infektionen überprüft werden.

Bei immunsupprimierten Patienten sind häufig Infektionen mit Stamm II beobachtet worden [9, 47, 91]. Da Stamm II der am weitesten verbreitete Typ bei humanen Infektionen ist, scheint ersichtlich, dass bei geschwächter Immunlage eine

4. Diskussion

bestehende latente Infektion zu der Manifestation einer schweren Toxoplasmose führen kann. Patienten mit schwachem Immunsystem scheinen über keinen ausreichenden Schutz gegenüber diesem Stamm zu verfügen. Die Tendenz zu chronischen Verläufen von Stamm II scheint das Risiko einer Reaktivierung bei einer Immunsuppression zu erhöhen [9]. Im Rückschluss kann nachvollzogen werden, dass dieser Stamm bei immunkompetenten Personen meist zu keiner oder einer schwächeren Manifestation der Erkrankung führt.

Interessanterweise sahen wir eine Assoziation zwischen einer Stamm II-Infektion und älteren Patienten. Diese waren durchschnittlich 8 Jahre älter als Patienten mit anderen Genotypen ($p=0,063$); jeder fünfte war älter als 50 Jahre.

Möglicherweise liegen diese Beobachtungen an einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems mit höherem Alter bei gleichzeitiger Tendenz von Stamm II zu chronischen Verläufen. Bei einer lange zurückliegenden Infektion mit *T. gondii* kann diese nun klinisch manifest werden.

4.1.2. Stamm I/III

Der hoch virulente Stamm I wurde in Studien gehäuft bei OT-Patienten gesehen, so dass eine Assoziation dieses Genotyps zur OT als sehr wahrscheinlich gilt [4, 9, 55]. Stamm III wird hingegen selten bei humanen Infektionen gefunden. Dieser Typ gilt als relativ avirulent und ist in Studien mit OT-Patienten nicht oder nur selten gefunden worden [4, 55, 71].

Bei uns ist aus methodischen Gründen keine Differenzierung zwischen Typ I und Typ III erfolgt. Die Diskussion dieser Genotypen ist daher nur eingeschränkt möglich. Eine Unterscheidung sollte in zukünftigen Studien nach Möglichkeit durchgeführt werden, da sich diese beiden Typen in ihrer Virulenz deutlich voneinander unterscheiden [9]. Ihre differenzierte Betrachtung ist deshalb von großer Bedeutung. Typ I/III wurde mit 7,5% bei relativ wenigen OT-Patienten gesehen. Überraschenderweise gab es keinen signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe, in der dieser Typ bei 5,3% der Patienten gesehen wurde.

Auch bei der Annahme, dass alle Infektionen mit Typ I/III auf Stamm I zurückzuführen wären, stellte dies nur einen geringen Anteil dar. Hier kann trotz fehlender Unterscheidung zwischen Typ I und Typ III gesehen werden, dass keine signifikante Assoziation von Stamm I zur OT vorgelegen hat. Diese Verteilung steht in Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien. So wurde bei Untersuchungen sowohl in Brasilien als auch in den USA ein gehäuftes Auftreten von Stamm I bei OT-

4. Diskussion

Patienten gesehen [4, 55]. Die Ursache für die geringe Anzahl an Stamm-I-Infektionen könnte an der geographischen Verteilung der Datenerhebungen liegen. Die Studien mit erhöhtem Aufkommen von Stamm I bei Patienten mit OT sind in Südamerika durchgeführt worden. Hier ist dieser Stamm möglicherweise insgesamt häufiger aufzufinden [55], während in Europa und den USA hauptsächlich Stamm II bei humanen Infektionen gefunden wird [8, 71].

4.1.3. Atypische Erreger

Atypische Erreger sind in Brasilien und den USA besonders im Zusammenhang mit schweren und atypischen Verläufen der OT gefunden worden [4, 6]. In Deutschland liegen unseren Kenntnissen zufolge keine Berichte von OT-Patienten mit atypischen Erregern vor. Lediglich im Tierreservoir sind diese Erreger gefunden worden [84].

Das Auftreten dieser Stämme bei Patienten mit OT (8,4%) war unauffällig im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten (10,5%). In beiden Gruppen wurden diese Erreger ähnlich oft gesehen. Hier wäre eine stärkere Präsenz unter den OT-Patienten zu erwarten gewesen. Ein hohes Auftreten solcher Stämme bei OT hatte sich in einer Studie von Grigg et al. [4] gezeigt.

Verschiedene Möglichkeiten könnten dieses Ergebnis erklären: zum einen ist die Patientenanzahl mit atypischen Erregern relativ gering, so dass die Aussagekraft über die Verteilung innerhalb der Patientengruppen eingeschränkt ist. Eine möglicherweise bestehende Assoziation von atypischen Stämmen zur OT könnte dennoch bestehen. Dies könnte sich bei einem größeren Patientenkollektiv verdeutlichen. So kann eine Assoziation von atypischen Erregern zur OT an dieser Stelle zumindest nicht widerlegt werden.

Außerdem muss bedacht werden, dass eine Manifestation der Erkrankung auch lange Zeit nach der Infektion erst auftreten kann [72]. Das kann dazu führen, dass die zum Zeitpunkt der Genotypisierung asymptomatischen Patienten der Kontrollgruppe zu einem späteren Zeitpunkt noch eine OT entwickeln.

Ein weiteres Erklärungsmodell soll an dieser Stelle dargelegt werden. Wie bereits beschrieben wurde, scheint die Entstehung neuartiger Stämme vor evolutionsbiologischen Hintergründen vonstatten zu gehen. Bei gut angepassten neuen Genotypen sind deren Ausbreitung und die Besiedelung neuer Nischen ersichtlich. Möglicherweise sind hier atypische Genotypen gefunden worden, die keine Assoziation zur OT vorweisen und damit nicht einer neuen Generation von Stämmen angehören, die in Zukunft vermehrt bei der OT gefunden werden könnten.

Denn nicht jede neuartige Genkombination ist zwangsläufig an seinen Wirt perfekt angepasst.

4.1.4. Non-reactive-Stämme

Das Auftreten von untypischen, rekombinanten und hoch virulenten Stämmen in Assoziation zur OT ist vielfach beobachtet und diskutiert worden. Tatsächlich wurden bei der überwiegenden Mehrheit der OT-Patienten neuartige Stämme gefunden, die sich nicht in die bekannten klonalen Linien des *T. gondii* einordnen lassen.

So wurden bei 42,1% der OT-Patienten keine Antikörper gegen die stammspezifischen Peptide gefunden. Dies trat nur bei 7,9% der Patienten mit einer latenten Infektion auf. Diese Verteilung lässt darauf schließen, dass eine große Mehrheit von immunkompetenten Individuen bei einer Infektion mit diesen Erregern eine OT entwickelt hatte.

Wie im Methoden-Kapitel bereits dargelegt, beruht das Prinzip der serologischen Genotypisierung auf einem immunologischen Nachweis von stammspezifischen Peptiden. Die bekannten Stämme I, II und III sind durch ihre Reaktion auf die entsprechenden Peptide definiert [86, 88]. Aufgrund der ausbleibenden Reaktivität auf stammspezifische Peptide wurden diese Typen als „Non-reactive-Stämme“ bezeichnet.

Unterdessen zeigte sich bei dem Nachweis einer *Toxoplasma*-Infektion insbesondere bei diesen Patienten eine hoch positive Reaktion auf das Oberflächenantigen rSAG1 des Erregers. Daher ist die ausbleibende Reaktion auf die stammspezifischen Peptide nicht auf einen insuffizienten oder abgesunkenen Antikörper-Titer zurückzuführen. Die Möglichkeit eines methodischen Fehlers im Sinne von falsch negativen Ergebnissen bei den stammspezifischen erscheint vor diesem Hintergrund wenig wahrscheinlich.

Verschiedene Ursachen können für eine ausbleibende Reaktion auf die stammspezifischen Peptide diskutiert werden: 1.) die polymorphen Epitope sind nicht immunogen bei diesen Patienten; 2.) die Patienten hatten insuffiziente stammspezifische Antikörper im Serum; 3.) die polymorphen Peptide liegen nicht in dem infizierenden Stamm vor. Dies ist übereinstimmend mit dem Vorliegen eines nicht archetypischen Stammes, der mit einer OT assoziiert ist.

Die GRA-Proteine, von denen sich die stammspezifischen Peptide ableiten, gelten als hoch immunogen beim Menschen [86, 92, 93]. Bei der serologischen

4. Diskussion

Genotypisierung handelt es sich um eine gut bewährte Methode, die von Kong et al. [86] beschrieben wurde.

Ein Ausbleiben der Antikörper-Bildung auf die entsprechenden Peptide bei dem Großteil unserer OT-Patienten und einem auffällig geringen Anteil der Kontrollgruppe scheint aufgrund der Erfahrung mit diesem Testverfahren wenig wahrscheinlich.

Wie jede Methode unterliegt jedoch auch die serologische Genotypisierung bestimmten Grenzen. So wird vorausgesetzt, dass der Wirt ein intaktes Immunsystem besitzt. Ein Patient mit fortgeschrittener AIDS-Erkrankung ist möglicherweise nicht in der Lage, suffiziente stammspezifische Antikörper zu produzieren [86]. Da in vorliegender Studie immunsupprimierte Patienten ausgeschlossen wurden, scheint diese Möglichkeit allerdings nicht wahrscheinlich.

Die verwendete Methode wurde eingesetzt, da sie sehr gut für Studien geeignet ist, in denen eine Assoziation der klinischen Ausprägung zu den Stämmen anhand eines großen Patientenkollektivs untersucht wird [86]. Zur weiteren Analyse der Non-reactive-Stämme hinsichtlich ihres genetischen Hintergrundes sind andere methodische Verfahren besser geeignet. Untersuchungen mit genetischen Analysen der Erreger-DNA sind für eine differenzierte Einteilung der vorgefundenen Stämme nötig.

Eine Fehlinterpretation der Ergebnisse aufgrund einer mangelhaften Methode ist also weitgehend ausgeschlossen. Daher kann die These bestätigt werden, dass in dem Patientenkollektiv eine deutliche Assoziation von neuartigen Genotypen zur OT besteht.

Diese Stämme haben bei dem Großteil der immunkompetenten Patienten die Ausbildung einer OT zur Folge gehabt. Nur bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten mit diesen Erregern (7,9%) blieb die Infektion latent. An dieser Stelle wird nochmals auf die Möglichkeit einer späteren Manifestation der OT bei den symptomlosen Patienten hingewiesen.

Die Diskrepanz zwischen der Verteilung der Stämme bei symptomlosen und OT-Patienten wurde in anderen Teilen der Welt ähnlich beobachtet. Hier wurden insbesondere virulente und hoch virulente Stämme bei Patienten mit OT gesehen [4, 6, 55]. Dagegen wurden bei latenten Infektionen wenig virulente Stämme gefunden [9].

Vor diesem Hintergrund scheint die Interpretation unserer Ergebnisse wahrscheinlich. Die Assoziation der Non-reactive-Stämme zu den OT-Patienten

4. Diskussion

zeigte sich hochsignifikant ($p^* < 0,001$). Eine neue Generation des Erregers scheint hier gefunden worden zu sein, die mit neuen Methoden weiter klassifiziert werden muss.

Dagegen waren Patienten mit Stamm II gehäuft mit einer latenten Infektion assoziiert.

Mit diesen Beobachtungen wird bestätigt, dass die Genotypen in unserem Patientenkollektiv unterschiedlich häufig eine okuläre Beteiligung der Infektion verursachen. Die Mechanismen, die einen Erregerstamm bevorzugt zu einer okulären Manifestation befähigen, bleiben dabei unbekannt.

4.2. Klinische Präsentation der Okulären Toxoplasmose

Im Folgenden soll diskutiert werden, ob die gehäuft mit einer OT einhergehenden Genotypen des *T. gondii* auch mit den klinischen Befunden im Zusammenhang stehen.

Zunächst wird dafür die klinische Ausprägung der OT-Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien diskutiert, um darzulegen inwieweit die Patientengruppe für das Krankheitsbild der OT repräsentativ ist.

4.2.1. Demographie

Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern ist weitestgehend ausgeglichen, mit einem leichten Überwiegen des Frauenanteils (54,2%) gegenüber den männlichen Patienten (45,8%). In einigen Datenerhebungen wurde dies in ähnlicher Weise gesehen [1, 94, 95].

Der Hauptanteil (95%) unserer Patienten ist kaukasischen Ursprungs. Die Mehrheit von ihnen ist in Deutschland aufgewachsen, 89% haben die deutsche Staatsangehörigkeit. An eine möglicherweise im Ausland erfolgte Infektion muss bei viel und weit reisenden Patienten, z.B. solche mit Migrationshintergrund, gedacht werden. Es kann jedoch bei dem größten Anteil der Infektionen von einer Übertragung in Deutschland ausgegangen werden.

4.2.2. Lateralität der Entzündung

Eine bilaterale Augenbeteiligung scheint besonders bei pränatal übertragenen Infektionen aufzutreten. So wurde diese Manifestation in Studien bei 44-85% der konnatal infizierten Patienten gesehen [1, 39, 96]. Bei postnatal erworbener OT trat eine beidseitige Beteiligung dagegen nur bei 4-28% der Patienten auf [1, 39]. In Untersuchungen ohne eine exakte Unterteilung der Patienten nach dem Infektionsweg liegen die Angaben für eine bilaterale Entzündung bei 32-36% [1, 30, 31]. Bei unseren Patienten wurde ohne Berücksichtigung ihres Infektionsweges eine bilaterale Entzündung nur bei 22,8% gesehen. So scheint sich unter Berücksichtigung der Lateralität als klinischer Hinweis auf den Infektionsweg zu bestätigen, dass die große Mehrheit der Kohorte unter einer postnatal erworbenen Infektion litt. Anderenfalls wäre ein größerer Anteil an beidseitigen Entzündungen zu erwarten gewesen. So zeigte sich bei den als konnatal erachteten Patienten eine

4. Diskussion

deutliche Neigung für eine beidseitige Manifestation. Bei 3 von 4 dieser Patienten (75%) wurden beidseitige Läsionen gesehen.

Als allgemeine Fehlerquelle für eine zu niedrige Anzahl an bilateralen Entzündungen kommen von Patienten und Untersucher unbemerkte Herde in peripherer Lage der Retina in Betracht. Außerdem muss bei der Präsentation einer bilateralen OT auch an die Möglichkeit einer Reinfektion in Erwägung gezogen werden, die sich in dem kontralateralen Auge manifestiert. Dies ist auch im Zusammenhang mit der Ursache von Rezidiven diskutiert worden. Die klinische Relevanz von Reinfektionen konnte bisher jedoch nicht geklärt werden [19, 97].

4.2.3. Entzündungszustand des Auges

Die aktive OT kann von einer sekundären Uveitis anterior begleitet sein [16, 17]. Dies trat bei 45,6% der Patienten auf. In ähnlichen Studien wurde eine Beteiligung des vorderen Augenabschnittes bei 35-50% der Patienten gesehen [14, 18]. Bei 82,9% unserer Patienten mit Uveitis anterior hatte außerdem eine Glaskörperbeteiligung bestanden, so dass bei diesen Patienten von einem schweren Inflammationsgeschehen ausgegangen werden kann. In einem Übersichtsartikel von Rothova [32] wird die Entzündung des Augenvorderabschnittes als überschießende Reaktion des hinteren Abschnittes diskutiert, was die Vermutung einer schweren Entzündung erhärtet. Außerdem wird hier die Uveitis anterior als eine mögliche sekundäre Immunreaktion erörtert.

Eine okuläre Hypertension trat selten auf. Dies wurde überwiegend in Verbindung mit einer Uveitis anterior gesehen. In einer Studie von Dodds et al. [18] wurde dieser Zusammenhang in gleicher Weise beobachtet. Ein Zusammenhang zu einer Steroid-Therapie im Sinne einer unerwünschten Arzneimittelwirkung konnte ausgeschlossen werden, da kein Patient Steroide vor der Messung erhalten hatte.

Bei den meisten Patienten (64,5%) war der Glaskörper von der Entzündung mitbetroffen. Bei Bosch-Driessen et al. [20] ist hier ein Zusammenhang zu großen Retinaläsionen beobachtet worden. Dies wurde auch bei unseren Patienten beobachtet.

4.2.4. Lokalisation des retinalen Herdes

Die Lokalisation der Retinochorioiditis ist aufgrund des Risikos einer erheblichen Sehverschlechterung von großer Bedeutung für den Verlauf der OT [32, 35]. Diese kann auch nach Ausheilung der aktiven Entzündung weiter bestehen oder sich nur

4. Diskussion

gering verbessern, da durch die Narbe entscheidende Bereiche der Retina irreversibel zerstört sind. Zentrale Läsionen wurden in unserer Studie bei 24,7% der Patienten gesehen. Ihr Auftreten variiert in verschiedenen Studien stark: sie wurden bei 21,4-70,6% gesehen [1, 14, 18]. Diese Unterschiede könnten durch voneinander abweichende Definitionen einer „zentralen Läsion“ begründet sein.

Die Bedeutsamkeit der Herdlokalisation für die Sehschärfe hat sich deutlich gezeigt. So stand die Entwicklung einer hochgradigen Sehbehinderung (Visus $\leq 0,05$; WHO Grad 3) mit einer zentralen Retinochorioiditis in signifikantem Zusammenhang ($p^*=0,024$). Bei 62,5% der Patienten mit einem derartigen Sehverlust lag der Herd im Bereich der Makula.

Ein vermuteter Zusammenhang zwischen einer zentralen Lage des retinalen Herdes und einer kongenitalen Infektion konnte nicht bestätigt werden [22]. Es trat nur bei einem der 4 konnatal erkrankten Individuen eine zentrale Läsion auf. Dies ist möglicherweise auf die geringe Aussagekraft bei der kleinen Anzahl von konnatal infizierten Patienten in unserer Kohorte zurückzuführen.

Peripher gelegene Läsionen waren mit 75,3% weitaus häufiger. So würde auch diese klinische Größe für eine große Anzahl an postnatal erworbenen Infektionen in unserer Kohorte sprechen bei der Annahme, dass zentrale Läsionen mit einer kongenitalen Infektion einhergehen.

4.2.5. Größe des retinalen Herdes

In einer Studie von Friedmann et al. [36] wurde ein Zusammenhang zwischen der Größe des retinalen Herdes und einem Sehverlust diskutiert. In der Literatur sind die Angaben zur Größe der Retinaherde durch unterschiedliche Definitionen nicht einheitlich. In unserem Patientenkollektiv präsentierten sich 45,6% der Individuen mit einer großen Retinaläsion. Diese Ergebnisse sind den Angaben von Dodds et al. [34] sehr ähnlich, in deren Untersuchung ein großer Herd wie in der vorliegenden Studie definiert wurde. Es zeigten sich hier bei 44% der untersuchten Patienten große Läsionen.

4.2.6. Sehschärfe

Ein entscheidender Faktor für die Entwicklung der Sehschärfe ist die Lage der retinalen Läsion. Wie bereits erwähnt können periphere Herde vom Patienten unbemerkt bleiben. Zentral gelegene Herde hingegen können zu einer massiven Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung führen [36, 37].

4. Diskussion

Dadurch ist die Sehbeeinträchtigung bei OT-Patienten sehr unterschiedlich. Dies zeigte sich deutlich bei den Patienten. Der Visus lag in einem Bereich zwischen 1,0 (23,0%) und dem Erkennen von Handbewegungen (1,1%).

Reaktivierungen scheinen wenig Einfluss auf die Entwicklung des Visus zu haben [1]. In unserer Studie hatten zwar 75% der sehbehinderten Patienten (Visus $\leq 0,05$) eine rezidivierende OT, die Gruppe der nicht Sehbehinderten war jedoch in ähnlicher Zahl von einem Rezidiv betroffen. Der weitaus wichtigere Faktor für einen massiven Sehverlust scheint daher die zentrale Läsion zu sein, unter der diese Patienten litten ($p^*=0,024$). Auch ein schwerer Entzündungszustand mit ausgeprägter Glaskörperinfiltration kann zu einer vorübergehenden hochgradigen Sehbeeinträchtigung führen [1, 37].

4.2.7. Perimetrie

Die OT zieht einen Gesichtsfeldausfall nach sich, der korrespondierend zu der retinalen Läsion auftritt. So entstehen oft sektorförmige Ausfälle auf dem Boden von juxtapapillären Herden durch entsprechende Nervenfaserverdefekte [16, 25, 26].

Insgesamt wurden im Nachbeobachtungsverlauf eine Abnahme der relativen Skotome und ein leichter Rückgang der absoluten Skotome verzeichnet. Aus verschiedenen Gründen konnte in der vorliegenden Studie nicht bei allen Patienten eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt werden. So lag bei vielen Patienten, bei denen eine aktive OT diagnostiziert wurde, zu diesem Zeitpunkt bereits eine diagnostische Mydriasis vor. Unter diesen Bedingungen ist die Bewertung der Skotome stark eingeschränkt. Auch der aktive Entzündungszustand kann auf die Untersuchung störend wirken: eine Glaskörperinfiltration kann die Ergebnisse beeinträchtigen. Bei einigen Patienten kann eine Perimetrie auch aufgrund einer stark eingeschränkten Sehschärfe nicht durchführbar sein, etwa durch fehlende Fixierung bei zentralem Skotom.

In einer Studie von Scherrer et al. [37] wurde der Stellenwert der Perimetrie als Verlaufskontrolle für die OT belegt. Bei 94% der untersuchten Patienten mit OT zeigte sich ein Gesichtsfelddefekt; unter denselben Patienten wurde dagegen nur bei 64% eine Visus-Einschränkung gefunden. Die Rückbildung der Skotome stellt einen wichtigen Faktor für die Verlaufsbeurteilung dar. Deshalb ist die Perimetrie eine wichtige Untersuchungsmethode für Patienten mit OT. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer unauffälligen Visus-Untersuchung bei vorliegendem

Gesichtsfelddefekt. Daher sollte in zukünftigen Studien die Gesichtsfelduntersuchung vermehrt eingesetzt werden.

4.2.8. Reaktivierungsverhalten der Okulären Toxoplasmose

Die Mehrheit der Patienten (71,4%) entwickelte ein Rezidiv. Auch in anderen Studien ist die Neigung zur Reaktivierung deutlich belegt. So erlitten von den Patienten mit OT in verschiedenen Studien 60-82,6% mindestens ein Rezidiv [1, 31, 39]. Wir haben das Rezidivverhalten unserer Patienten für die statistische Auswertung als dichotome Größe verwendet, da die erhobenen Angaben zur exakten Anzahl der Rezidive unvollständig waren. Es konnten jedoch Verläufe mit bis zu 11 Rezidiven beobachtet werden.

Bei der Untersuchung des Rezidivverhaltens spielt der Beobachtungszeitraum eine große Rolle. Die Beobachtungszeit der Patienten lag in vorliegender Studie bei durchschnittlich einem Jahr. Die Patienten mit rezidivierender OT standen dabei länger (1 Jahr und 19 Wochen) unter unserer Nachbeobachtung als die Patienten mit primärer OT (7 Wochen). Die kürzere Beobachtungszeit bei primärer OT ist damit zu begründen, dass diese Patienten aufgrund ihrer Beschwerdefreiheit die Augenklinik nicht noch einmal konsultierten. Da die Versorgung von OT-Patienten in dem Einzugsgebiet der untersuchten Kohorte außerdem durch mehrere Augenzentren möglich ist, könnten Patienten bei einem Rezidiv ein anderes Zentrum konsultiert haben.

In der Studie von Bosch-Driessen et al. [1] ist der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu anderen Studien sehr lang gewesen (im Mittel >5 Jahre). Hier hat sich gezeigt, dass mit der Dauer des Beobachtungszeitraums auch die Anzahl der Rezidive steigt. In einer weiterführenden Studie desselben Patientenkollektivs von Holland et al. [40] wurde beobachtet, dass das Risiko einer Reaktivierung nicht konstant im Leben eines Patienten verläuft. Das Alter des Patienten scheint dabei eine Rolle zu spielen, wie unter 4.2.9. diskutiert wird. Des Weiteren ist das Risiko für ein Rezidiv am höchsten in der Phase nach einem aktiven Entzündungsgeschehen gewesen. So entstand das Bild einer Anhäufung von Reaktivierungen innerhalb einer gewissen Zeitspanne. Eine möglichst genaue Aufzeichnung des Zeitpunktes und der Anzahl von Reaktivierungen in zukünftigen Studien ist daher wünschenswert. Engmaschige Verlaufskontrollen, besonders von Patienten mit einem Rezidiv, sollten daher angestrebt werden.

4. Diskussion

Andere Faktoren wie Geschlecht und Lokalisation der retinalen Läsion standen bei uns nicht im Zusammenhang mit der Neigung ein Rezidiv zu entwickeln.

4.2.9. Komplikationen der Okulären Toxoplasmose

Bei 9 Patienten traten im Laufe der OT Komplikationen auf. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen scheint dies ein geringer Anteil an Komplikationen zu sein. Während sich eine Amotio retinae bei 2,8% der Patienten entwickelte, trat dies in anderen Studien bei 4,6-6% der Patienten auf [1, 31]. Auch ein Ödem der Makula zeigte sich mit 1,9% relativ selten im Vergleich zu beobachteten 16,5% in einer anderen Studie [31].

4.2.10. Einfluss des Patientenalters auf den Verlauf

Es ist seit langem bekannt, dass das Patientenalter Einfluss auf das Risiko für eine okuläre Manifestation der Toxoplasmose sowie deren Schweregrad hat [1, 34, 36, 47, 98]. Bei älteren Menschen liegen oft chronische und schwächende Erkrankungen vor, so dass eine generelle Schwächung des zellulären Immunsystems angenommen werden kann. Es ist beschrieben worden, dass bei älteren Patienten die Verläufe der OT tendenziell schwerer verlaufen als bei jüngeren Patienten [47, 91]. Dies wurde auch in unserer Untersuchung beobachtet.

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation einer OT liegt Studien zufolge bei 24-30 Jahren [1, 31, 94]. Die Patienten aus dieser Untersuchung waren auch in einem entsprechenden Alter. Annähernd die Hälfte (49,4%) war bei Erstmanifestation zwischen 15-30 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre.

Bei einer Untersuchung von Dodds et al. [34] wurde gesehen, dass Patienten mit großen Retinaläsionen im Durchschnitt älter waren als Patienten mit kleineren Herden. Außerdem wurde bei Älteren häufiger eine Glaskörperbeteiligung beobachtet. Rezidive wurden dagegen eher selten bei Patienten höheren Alters gesehen [1, 21, 36, 40].

Mit den Berichten über derartige Verläufe stimmen unsere Ergebnisse teilweise überein. So wurde ebenfalls ein höheres durchschnittliches Alter bei Patienten mit einer Vitritis und großen Retinaherden gesehen.

Zentrale Läsionen wurden jedoch gehäuft bei jüngeren Patienten gesehen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass sich in unserer Kohorte mehr Patienten konnatal infiziert und in der Folge zentrale Läsionen ausgebildet hatten als bisher von uns angenommen war. Um das Patientenalter bei Erstmanifestation in Bezug zu

4. Diskussion

dem Läsionsort zu untersuchen, müssten bei einem Vergleich bestenfalls alle Patienten postnatal infiziert sein. Denn bei kongenital infizierten Patienten werden häufig zentrale Läsionen gefunden [22], so dass die Art der Übertragung eine störende Einflussgröße darstellt.

Die Ursache dafür, dass ältere Menschen seltener Rezidive bekommen, ist ungeklärt. Fraglich ist, ob das erstmalige Auftreten einer aktiven OT in höherem Alter als Rezidiv einer länger bestehenden latenten Infektion oder als primäre OT zu werten ist. Von Holland [38] wurde die Möglichkeit diskutiert, dass Gewebezysten nur eine begrenzte Lebenszeit haben könnten. Dadurch würden bei älteren Patienten immer weniger Zysten vorliegen, die noch zu einer Reaktivierung führen können. In dem Fall müsste die Infektion jedoch schon sehr lange zurückliegen.

Die Patienten mit rezidivierender OT waren im Durchschnitt 11 Jahre jünger bei Erstmanifestation als Patienten mit primärer OT. Die Altersdifferenz der beiden Patientengruppen ist signifikant ($p^*=0,015$).

Der Zusammenhang des Alters bei Erkrankungseintritt und Neigung zu einer Reaktivierung der OT lässt sich weiter erkennen, wenn die Patienten hinsichtlich ihres Alters bei Erstmanifestation in 2 Gruppen geteilt werden: Bei den unter 45-jährigen trat bei 71,4% ein Rezidiv im weiteren Verlauf auf. Bei den über 45-jährigen geschah dies nur noch bei 50,0%. Dies entspricht den Ergebnissen aus vorherigen Studien [1]. Patienten über 60 Jahre entwickelten mit 42,9% signifikant weniger eine Reaktivierung als die unter 60-jährigen, die zu 72,1% an einem Rezidiv litten ($p^*=0,034$).

Für die Patienten in den verschiedenen Altersgruppen wurde gesehen, dass der Beobachtungszeitraum bei den Gruppen, die eine geringe Rezidivneigung zeigten (die über 45-jährigen; bzw. die über 60-jährigen), länger war als bei den Gruppen mit höherer Rezidivneigung. So ist deutlich, dass die Beobachtung der abnehmenden Rezidive im Alter nicht durch eine ungleiche Nachbeobachtungszeit beeinflusst wurde.

Exakte Angaben über das Alter bei Erstmanifestation sind jedoch schwer zu erheben. Der Zeitpunkt der Infektion ist oft unbekannt und eine okuläre Symptomatik kann erst sehr viel später auftreten [38]. Sie manifestiert sich hauptsächlich im chronischen Stadium der Infektion [20]. Deshalb ist der zeitliche Bezug zwischen

4. Diskussion

Infektionszeitpunkt und Manifestation der OT nur schwer herzustellen. In einer Untersuchung von Silveira et al. [72] wurde gesehen, dass bei seropositiven Patienten mit einem initial klinisch unauffälligem Befund 7 Jahre später retinale Läsionen aufgetreten waren. Zudem können peripher gelegene Herde symptomlos bleiben. Im Falle eines symptomatischen Rezidivs kann bei Erstvorstellung des Patienten aufgrund der bisher unbekanntem Narbe der Zeitpunkt der Infektion kaum noch nachvollzogen werden. Auch kann ein Rezidiv fälschlicherweise als eine Erstmanifestation gewertet werden, wenn ein asymptomatischer peripherer Herd in der Ophthalmoskopie übersehen wird. Serologische Zeichen mit einem IgM-Nachweis können richtungsweisend sein, bieten jedoch keine Grundlage für die genaue Ermittlung des Infektionszeitpunktes, da der IgM-Spiegel über einen langen Zeitraum persistieren kann [16, 25]. Diese Möglichkeiten führen tendenziell zu einem zu hohen Durchschnittsalter der Patienten und erschweren zudem den direkten Vergleich der Daten aus verschiedenen Studien. Aus diesen Gründen ist nur bei 81 von insgesamt 107 Patienten das Alter bei Erstmanifestation bekannt.

4.2.11. Therapie

Es gibt keine einheitliche Empfehlung zur Therapie, da kaum prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Studien vorliegen [99]. Während in 3 randomisierten Studien kein zufriedenstellender Therapieerfolg nachgewiesen wurde [31-33], konnte in einer nicht-randomisierten Studie eine Abnahme der Herdgröße unter Pyrimethamin/Sulfadiazin im Vergleich zu der nicht behandelten Gruppe beobachtet werden. Die Behandlung mit diesem Medikament musste jedoch häufig aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgebrochen werden [100].

Alternativ ist Clindamycin ein gut verträgliches Medikament. Doch auch hier können unerwünschte Arzneimittelwirkungen eintreten. Hierzu kam es bei 4,4% der Patienten, so dass die Therapie umgestellt werden musste. Insgesamt zeigte sich Clindamycin unterdessen als Medikament mit guter Wirkung. So kam es zur Abnahme des Reizzustandes. Die Anzahl der Patienten, die einen Visus von <0,5 hatten, sank von 43,7% auf 33,8%. Bei 13,2% der Patienten wurde die Therapie aufgrund ausbleibender Wirkung auf ein anderes Medikament umgestellt.

Die antibiotische Therapie kann als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden gegeben werden. Verschiedenen Fallberichten zufolge ist es unter alleiniger Gabe von Steroiden zu destruktiven Verläufen gekommen [43, 44]. Daher herrscht überwiegend der Konsens, dass eine Steroidgabe nur unter Antibiotikaschutz

4. Diskussion

erfolgen sollte [43]. Der positive Effekt wird dabei in einer abnehmenden Entzündungsreaktion und der Minimierung des Gewebeschadens gesehen [101]. Bei uns zeigte sich, dass Patienten mit zusätzlicher Steroid-Therapie durchschnittlich 2 Wochen kürzer medikamentös behandelt wurden. Insgesamt betrug die Therapiedauer im Mittel 7 Wochen.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die klinische Ausprägung der OT in unserem Patientenkollektiv vergleichbar ist mit den in anderen Studien beobachteten Krankheitsverläufen.

4.3. Genotypen und klinische Ausprägung

In vorliegender Studie ist bei den Patienten eine Korrelation zwischen den Stämmen des *T. gondii* und der Entwicklung der OT beobachtet worden (s. unter 4.1.).

In diesem Abschnitt soll nun der Zusammenhang zwischen den Stämmen und der klinischen Ausprägung der OT diskutiert werden unter Berücksichtigung demographischer Daten.

Die OT-Patienten der vorliegenden Studie stellen ein repräsentatives Patientenkollektiv dar, wie unter 4.2. gesehen werden kann. Daher sind die Beobachtungen vergleichbar mit anderen repräsentativen OT-Studien.

Der Vergleich der Genotypen ist durch ihre unterschiedliche Prävalenz erschwert. Deshalb müssen neben den prozentualen Angaben stets auch die absoluten Werte berücksichtigt werden, die in Tabelle 15 aufgeführt sind.

4.3.1. Stamm II

Stamm II trat insgesamt sehr häufig auf. Die Assoziation zu den symptomlosen Patienten der Kontrollgruppe ist dabei deutlich geworden.

Die OT-Patienten mit Stamm II zeigten eine milde Ausprägung der Erkrankung. Die Infektionen sind mit einer primären OT assoziiert gewesen, hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den Non-reactive-Stämmen ($p^*=0,031$). Während die OT bei den anderen Patienten (23,2%) nur selten als einmaliges Ereignis auftrat, blieb es bei den Patienten mit Stamm II deutlich häufiger (39,5%) bei einem singulären Entzündungsgeschehen. Die retinalen Läsionen zeigten sich seltener (35,7%) von einem Ausmaß ≥ 2 PD als bei Patienten mit anderen Genotypen (52,5%). Allerdings waren die Herde etwas häufiger (30,3%) in der zentralen Retina zu finden als bei den anderen Patienten (21,6%). Eine Uveitis anterior wurde selten bei diesem Stamm gesehen.

Der milde Verlauf bei den OT-Patienten mit Stamm II steht in Einklang mit der großen Anzahl an latenten Verläufen [9]. Diese Beobachtung kann möglicherweise auf die niedrige Virulenz des Stammes zurückgeführt werden. Im Tiermodell hatten Mäuse mit einer Typ-II-Infektion vergleichsweise gute Überlebenschancen gezeigt [2]. Die relative Avirulenz von Stamm II im Tiermodell sowie die große Anzahl an latenten Infektionen in der Kontrollgruppe neben relativ milden Verläufen bei den OT-Patienten lassen darauf schließen, dass Stamm II nicht nur vergleichsweise selten

4. Diskussion

die Manifestation einer OT nach sich zieht, sondern dass bei Immunkompetenten die Ausprägung der Erkrankung durch eine mildere Symptomatik gekennzeichnet zu sein scheint.

4.3.2. Stamm I/III

Seit längerem wird beobachtet, dass Stamm I gehäuft im Zusammenhang mit der OT auftritt. Die hohe Virulenz, die bei in-vitro Versuchen sowie im Mausmodell gesehen wurde, wird als Grund für diese Assoziation diskutiert. Auch scheinen schwere Verläufe mit diesem Stamm ersichtlich [4, 55].

Stamm III wird unterdessen nur selten in Verbindung mit einer OT gesehen [4].

Bei ausbleibender Differenzierung der beiden Stämme in vorliegender Studie konnte dennoch gesehen werden, dass kein gehäuftes Auftreten von Stamm I bzw. III vorgelegen haben kann. Der Anteil der Patienten mit Typ I/III ist mit 7,5% relativ gering.

Es kann bei den Infektionen mit Typ I/III von einer relativ schweren Entzündungsreaktion der OT gesprochen werden. So zeigte sich bei allen Patienten (100%) mit Typ I/III eine Glaskörperinfiltration, während sich dies bei Patienten mit anderen Genotypen nur bei 74,4% der Patienten zeigte. Eine beidseitige Augenbeteiligung trat bei 37,5% der Patienten mit Stamm I/III auf, was im Vergleich zu den anderen Patienten recht häufig ist. Bei Patienten mit anderen Stämmen kam es nur bei bis zu 17,9-25,0% zu einer bilateralen Manifestation. Aufgrund der kleinen Patientenanzahl von Stamm I/III-Trägern gegenüber den restlichen OT-Patienten ist die statistische Ermittlung einer Signifikanz nicht zulässig. Eine Untersuchung dieser klinischen Größe im Zusammenhang mit Stamm I/III wäre für folgende Studien von Interesse.

Interessanterweise war jedoch nur 1 Patient mit Stamm I/III von einer Läsion der Makula betroffen. Auch zeigte sich eine zufrieden stellende Sehschärfe bei Typ I/III-Patienten nach der Therapie, was sicherlich mit den überwiegend peripher gelegenen Retinaläsionen zusammenhängt.

Die Dauer der Therapie ist bei Patienten mit Stamm I/III am längsten gewesen. Sie wurden durchschnittlich 9 Wochen lang behandelt, während die anderen Patienten im Mittel nur 7 Wochen therapiert werden mussten.

Bisher ist wenig über die Empfindlichkeit der Genotypen gegenüber der antibiotischen Therapie bekannt. Schon lange wird ein möglicherweise bestehender Zusammenhang diskutiert [102]. In einer Analyse von Meneceur et al. [103] wurde

4. Diskussion

nachgewiesen, dass Erreger vom Stamm I in-vitro eine signifikant höhere Wachstumsrate als die atypischen Stämme und Stamm II zeigten. Bei der Annahme einer mehrheitlichen Stamm-I-Infektion in der Patientengruppe mit Typ I/III könnte hier ein Zusammenhang zu unseren Beobachtungen bestehen. Die relativ lange Behandlungszeit der Patienten mit Typ I/III könnte auf ein geringeres Ansprechen auf Clindamycin zurückgeführt werden, möglicherweise aufgrund einer höheren Wachstumsrate. Zwar ist die Empfindlichkeit gegenüber Pyrimethamin in der erwähnten Studie bei allen Stämmen im in-vitro Versuch ähnlich gewesen. Fraglich ist jedoch, ob dies auch auf das von uns verabreichte Clindamycin zutrifft.

Eine kombinierte Therapie mit Steroiden hatten 2 Patienten mit Typ I/III erhalten. Bei ihnen war die Behandlungsdauer relativ kurz, wie dies auch bei den anderen Patienten mit einer Steroid-Therapie verzeichnet wurde (s. unter 4.2.9.).

4.3.3. Atypische Stämme

Die atypischen Stämme sind ähnlich wie Stamm I häufig im Zusammenhang mit der OT gesehen worden [4]. In unserer Studie traten diese Stämme prozentual gesehen jedoch etwas häufiger bei Individuen ohne okuläre Beteiligung auf. Hier wäre ein größerer Anteil unter den OT-Patienten zu erwarten gewesen. Eine Assoziation dieser Stämme zur okulären Manifestation hat sich in unserer Studie nicht dargestellt.

Die in der Literatur diskutierten atypischen und schweren Verläufe bei Infektionen mit atypischen Erregern wurden zum Teil auch bei unseren Patienten gesehen. So zeigte sich ein ernstzunehmender Verlauf der OT bei Patienten mit atypischen Stämmen.

Es wurde eine Tendenz zu zentralen Retinaherden beobachtet. Diese Läsionen traten bei 37,5% der Patienten auf. Es ist von großem Interesse herauszufinden, ob die Genotypen unterschiedlich auf die anatomische Beschaffenheit der Retina reagieren und bestimmte Lokalisationen bevorzugen. Die Bedeutung eines solchen Zusammenhanges wird vor der klinischen Situation der Patienten mit atypischen Erregern anschaulich. Hier war eine Tendenz zu zentralen Herden zu verzeichnen. Bei 3 Patienten wird eine zentrale Läsion ursächlich für die stark verminderte Sehschärfe gewesen sein. Bei der Erstvorstellung war bei 7 von 8 Patienten der Visus 0,2 oder geringer. Nur 1 Patient zeigte eine Sehschärfe von 0,8; bei diesem lag keine Makulaläsion vor. Eine Glaskörpertrübung kann ebenfalls einen geringen Visus

4. Diskussion

verursachen. Diese wurde bei 75,0% der Patienten mit atypischen Erregern gesehen.

Rezidivierende Verläufe traten bei diesen Stämmen ähnlich oft auf wie bei Infektionen mit den anderen Genotypen. Ebenso war die Größe der retinalen Läsion im Vergleich unauffällig. Für Aussagen zu diesen Stämmen ist die Untersuchung einer größeren Kohorte notwendig. Verläufe mit zentraler retinaler Beteiligung und einer hochgradigen Sehminderung könnten charakteristisch sein für die klinische Ausprägung dieser Typen.

Die Therapiedauer bei den Patienten mit atypischen Stämmen ist mit durchschnittlich 6 Wochen vergleichsweise kurz gewesen. Zudem hatte sich die Sehschärfe unter der Therapie im Vergleich zu den anderen Genotypen am deutlichsten gebessert. Nach der Behandlung war der Visus nur noch bei 3 Patienten (60,0%) geringer als 0,5. Dies könnte als gutes Therapieansprechen dieser Erreger gewertet werden. Jedoch muss bedacht werden, dass trotz der guten Visusentwicklung die Sehschärfe nach der Therapie immer noch schlechter war als bei den Patienten mit anderen Stämmen. Um diese Beobachtung differenzierter zu bewerten, sind mehr Erfahrungswerte mit Krankheitsverläufen durch atypische Stämme nötig.

Es liegen bisher nur wenige Studien über die Genotypen und die klinische Ausprägung der OT vor, so dass ein Vergleich mit anderen Untersuchungen kaum möglich ist. Die Berichte von endemischen OT-Ausbrüchen durch atypische Stämme stellen nur punktuelle Beobachtungen dar. Das Rezidivverhalten der Erreger kann daher nicht hinreichend beurteilt werden. In einem ausführlichen Fallbericht von Bottos et al. [6] wurde ein OT-Patient mit schwerem Verlauf bei Infektion mit atypischem Erreger vorgestellt. Jedoch lag hier eine starke Beeinträchtigung des Immunsystems aufgrund einer Tumorerkrankung vor. Auch war hier nichts über das Rezidivverhalten des Erregers bekannt gewesen. So scheint ein direkter Vergleich kaum möglich. Mehr Untersuchungen auf diesem Gebiet werden benötigt, um die klinische Relevanz dieser Erreger besser beurteilen zu können.

4.3.4. Non-reactive-Stämme

Eine ungewöhnlich deutliche Assoziation zu der OT ist bei den Non-reactive-Stämmen gesehen worden. Sie wurden in der OT-Gruppe mehr als 5-mal häufiger als in der Kontrollgruppe gefunden ($p < 0,001$).

Ein Zusammenhang zu schweren Verläufen durch neue Erregerstämme, die mit einer OT assoziiert sind, ist häufiger vermutet worden [6, 83]. Wir können mit unserer

4. Diskussion

Studie ein relativ großes Patientenkollektiv mit noch unbekanntem Erregerstämmen beschreiben, die anhand ihrer klinischen Daten gut charakterisiert sind. So kann hier ein wertvoller Überblick geboten werden über die klinische Ausprägung neuartiger Stämme, die mit einer OT assoziiert waren.

Tatsächlich waren besonders schwere Verläufe bei Patienten mit diesen Erregerstämmen zu beobachten. Bei ihnen kam es sehr viel häufiger zu großen Retinaläsionen. Dies wurde besonders im Vergleich zu Erkrankungen mit Stamm II deutlich ($p=0,179$). Während hier bei 35,7% große Läsionen gesehen wurden, kam es bei 53,6% der Patienten mit Non-reactive-Stämmen zu ausgedehnten Herden.

Außerdem zeigte sich anhand dieser Erreger, dass die Genotypen mit einer unterschiedlich starken Tendenz zu rezidivierenden Verläufen einhergehen. So waren Reaktivierungen signifikant mit den Non-reactive-Stämmen assoziiert ($p^*=0,025$).

Das Alter bei Erstmanifestation scheint ein wichtiger Einflussfaktor für das Risiko von Reaktivierungen zu sein, wie bereits erläutert wurde. Es ist bei dem Vergleich der Genotypen mit Non-reactive-Stämmen kein störender Einflussfaktor gewesen, da diese Patienten weder besonders jung, noch besonders alt bei der Erstmanifestation gewesen sind.

An dieser Stelle soll unsere Beobachtung aufgegriffen werden, dass insbesondere junge Patienten eine rezidivierende OT entwickeln, während dies mit zunehmendem Alter der Patienten seltener auftritt. Dieser Zusammenhang wurde auch von Holland et al. [40] diskutiert, die die Vermutung aufstellten, dass sich möglicherweise Patienten aus verschiedenen Altersgruppen mit bestimmten Genotypen infizieren aufgrund altersspezifischer Aktivitäten. Hier ist ein Zusammenhang von einer erhöhten Rezidivneigung bei jungen bzw. ein selteneres Auftreten von Rezidiven bei älteren Patienten vermutet worden.

Tatsächlich zeigte sich folgende interessante Korrelation: zum einen waren Patienten mit einer Stamm II-Infektion im Mittel 8 Jahre älter als der Durchschnitt; zum anderen wurde bei ihnen gehäuft der Verlauf einer primären OT gesehen. Diese Beobachtungen könnten die vermutete These erhärten, dass die Genotypen eine unterschiedliche Charakteristik in ihrer klinischen Ausprägung zeigen.

Andererseits war die Rezidivneigung bei Patienten mit Stamm I/III unauffällig, obwohl das Alter bei Erstmanifestation im Durchschnitt 9 Jahre unter dem aller Patienten lag.

4. Diskussion

Es ist ungeklärt, ob die seltenen Rezidive bei älteren Menschen auf Patientenfaktoren, wie z.B. das Immunsystem zurückzuführen sind oder ob hier die von Holland et al. [40] vermutete Assoziation von Altersgruppen zu bestimmten Genotypen besteht, die mit einer mehr oder minder gearteten Rezidivneigung zusammenhängen. Die Beobachtung, dass Patienten mit Non-reactive-Stämmen bei unauffälliger Altersverteilung mit einer rezidivierenden OT assoziiert waren, unterstützt die Vermutung, dass die Rezidivneigung in hohem Ausmaß von den Genotypen des Erregers abhängen könnte.

Es lässt sich nicht abschließend klären, ob die Rezidivneigung auf den Genotyp zurückzuführen ist oder ob hier primär eine altersspezifische Reaktion des Wirtes vorliegt. In mehreren Studien ist eine Korrelation zwischen einer geminderten Rezidivneigung und einem höheren Patientenalter gesehen worden. Ursächlich könnten gehäufte Infektionen von älteren Patienten mit Stamm II sein, der zur Manifestation einer primären OT neigt.

Bei unseren Patienten ist beides beobachtet worden: einerseits eine negative Korrelation von Alter bei Erstmanifestation zur Entwicklung von Rezidiven. Andererseits wurde ein Zusammenhang des Alters zu den Genotypen gesehen.

So ist bei Patienten mit Non-reactive-Stämmen eine signifikante Rezidivneigung gesehen worden (s. unter 4.3.4.), die unabhängig vom Alter bei Erstmanifestation aufgetreten ist. Damit scheint der Genotyp des Erregers von großer Bedeutung für den Verlauf der OT und das Patientenalter, bzw. damit assoziierte Faktoren des Wirtes weniger ausschlaggebend zu sein.

Eine beidseitige okuläre Beteiligung trat seltener auf (17,9%) als bei den anderen Genotypen (26,4%). Für Patienten mit Non-reactive-Stämmen bedeutet diese Beobachtung, dass bei schlechter Prognose des betroffenen Auges eine gewisse Zuversicht für den Erhalt des Sehvermögens des anderen Auges besteht.

Eine weitere Auffälligkeit war bei der Therapie zu verzeichnen. Von den 13 Patienten, bei denen die Clindamycin-Behandlung auf ein anderes Medikament umgestellt werden musste, waren 9 (69,2%) mit Non-reactive-Erregern infiziert. Dies könnte als ein relativ schlechtes Therapieansprechen bei diesen Stämmen gewertet werden. Hier wäre es wertvoll zu wissen, ob bei diesen Stämmen andere Antibiotika besser geeignet sind und frühzeitig eine aggressive Therapie eingeleitet werden sollte.

4.4. Limitationen der Studie und Ausblick

Die vorliegende Arbeit wurde durch bestimmte Einschränkungen limitiert. So waren nicht alle demographischen bzw. klinischen Angaben jedes Patienten erfassbar, da einzelne Akten unvollständig waren oder Einträge und diagnostische Parameter entweder nicht für die Studie in angemessener Form vorlagen oder fehlten. Dieser Qualitätsmangel ist in retrospektiven Studien kaum zu umgehen.

Des Weiteren ist die Beobachtungsdauer der Patienten beispielsweise im Vergleich zu der Untersuchung von Bosch-Driessen et al. [1], die vielfach zitiert wurde, relativ kurz. Mögliche Ursachen dafür sind in der Diskussion unter 4.2.8. dargelegt. Hier wäre für zukünftige Studien eine nochmalige Einbestellung der Patienten hilfreich. In diesem Zusammenhang soll auch auf den hohen Wert von prospektiv angelegten Beobachtungsstudien verwiesen werden.

Es ist seit langem bekannt, dass verschiedene Faktoren einen Einfluss auf die klinische Ausprägung der OT haben. Da auch unsere Ergebnisse durch diese Größen mitbeeinflusst werden, sollen sie hier zusammengefasst aufgeführt werden. Zum einen steht dabei der Wirt im Vordergrund. Wie bereits erwähnt spielt das Immunsystem eine große Rolle. Doch auch das Alter des Wirtes scheint für die Manifestation der OT von Bedeutung zu sein [1, 21]. Immunsupprimierte Patienten sind von der Studie ausgeschlossen worden, so dass von dieser Seite her kein Einfluss zu erwarten ist. Das Patientenalter wurde in Bezug zu der klinischen Ausprägung gestellt, um seinen Einfluss zu erfassen. Wie sich in anderen Untersuchungen gezeigt hat, wurde auch in dieser Studie ein Einfluss des Patientenalters auf den Verlauf der Erkrankung festgestellt (s. unter 4.2.10.). Um diesen Störfaktor zu umgehen, etwa durch den Vergleich der Erregerstämme innerhalb ähnlicher Altersgruppen, müsste ein sehr großes Patientenkollektiv erfasst werden.

Von Seiten der Infektion her ist die Art der Übertragung von großer Bedeutung. Bisher ist es nicht möglich bei einer bereits erfolgten Infektion den Übertragungsweg zu ermitteln. Es ist viel darüber diskutiert worden, welche klinischen Größen (z.B. Herdlokalisierung) auf eine kongenitale Infektion hindeuten. In dieser Studie ist die Art der Übertragung bestmöglich berücksichtigt worden. Die Einteilung beruhte dabei auf

4. Diskussion

anamnestischen Angaben der Patienten, wenn bekannt war, dass die OT kurz nach der Geburt erkannt worden war. Für folgende Studien wäre ein Einschluss von unmittelbar nach der Geburt erkrankten Patienten als kongenitale Infektionen wünschenswert. Gleichzeitig ist ein Vergleich mit sehr spät erkrankten Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer postnatalen Infektion leiden, von Interesse.

Auch die Erregerdosis und das Entwicklungsstadium des Parasiten haben einen Einfluss auf die Virulenz des Erregers. Diese sind jedoch nach erfolgter Infektion unbekannt. Für klinische Studien wird die Bestimmung dieser Größen in naher Zukunft vermutlich nicht zu realisieren sein.

Die aufgeführten Einflussgrößen könnten die Ergebnisse dieser Studie verzerrt haben. Inwiefern diese Faktoren neben den Erregerstämmen maßgeblich sind für die Ausprägung der OT, ist nicht geklärt. Jedoch sollten sie als möglicherweise Einfluss nehmende Größen bei der Untersuchung des Verlaufs der OT mitbedacht werden.

Die vorliegende Arbeit hat zeigen können, dass die Erregerstämmen für die okuläre Beteiligung der Toxoplasmose und deren Ausprägung von großer Bedeutung zu sein scheint. Es war eine Assoziation bestimmter Genotypen zu der OT feststellbar, die sich bei der Gegenüberstellung der Stämme auf die Patienten mit okulärer Beteiligung und die Patienten mit latenter Infektion gezeigt hat ($p^*=0,001$). Interessanterweise verursachten die Genotypen, welche gehäuft mit einer Augenbeteiligung assoziiert waren, auch schwere Verläufe der OT. Unterdessen gingen Genotypen, die bisher vorwiegend bei latenten Infektionen gesehen wurden, mit einer milden Ausprägung der OT einher.

Es ist von großem Interesse, das Auftreten der Genotypen bei der OT weiterhin zu verfolgen und die Häufung bestimmter Typen zu überprüfen. Inwiefern die Erregertypen im Einzelnen mit bestimmten klinischen Manifestationen im Zusammenhang stehen, muss in weiteren Studien analysiert werden. Die vorliegende Arbeit kann dabei als Anhalt dienen. Prospektive Studien mit dem Einschluss eines großen Patientenkollektivs sind dafür geeignet.

5. Zusammenfassung

Die Toxoplasmose ist eine weltweit auftretende parasitäre Zoonose, die bei einer okulären Manifestation eine essentielle Bedrohung für eine Erblindung darstellt [1]. Die Stämme des Erregers können in 3 klonale Linien eingeteilt werden, die sich hinsichtlich ihrer Virulenz und Epidemiologie bedeutend voneinander unterscheiden. Der klinische Verlauf der OT weist eine große Variabilität auf, die möglicherweise auch auf den Erregerstamm zurückgeführt werden kann [4, 59]. Bei 145 *Toxoplasma*-seropositiven Patienten wurden die Genotypen des Erregers bestimmt. Davon zeigten 107 Patienten das klinische Bild einer OT, deren Ausprägung und Verlauf aufgezeichnet wurden. Die übrigen 38 Patienten mit latenter Infektion dienten als Kontrollgruppe. Dabei war zum einen von Interesse, ob bestimmte Stämme mit einer OT assoziiert sind. Zum anderen wurde ein möglicherweise bestehender Zusammenhang zu der klinischen Ausprägung untersucht. Dabei zeigten sich neuartige „Non-reactive-Stämme“, die signifikant häufiger mit einer OT assoziiert waren ($p^* < 0,001$). Diese Erreger ließen sich anhand einer etablierten Serotypisierungsmethode [86] nicht zu den bisher bekannten Stämmen zuordnen. Die betroffenen Patienten zeigten schwere Verläufe einer OT mit starker Rezidivneigung ($p^* = 0,025$) unter Ausbildung großer Retinaläsionen. Stamm II hingegen, der bisher gehäuft bei humanen Infektionen gefunden wurde [9], war besonders unter den Patienten mit einer latenten Infektion vertreten ($p^* < 0,001$). Die okuläre Beteiligung zeigte sich dagegen in milder Ausprägung mit seltenerer Rezidivneigung ($p^* = 0,031$; Vergleich mit Non-reactive-Stämmen). Infektionen mit atypischen Erregern führten entgegen den Beobachtungen anderer Autoren [4] ähnlich oft zu einer latenten Infektion wie zu einer okulären Manifestation. Die symptomatischen Verläufe wurden jedoch von schweren Sehbeeinträchtigungen bei zentralen Retinaläsionen begleitet. Eine Differenzierung zwischen Stamm I und III ist aus methodischen Gründen nicht durchgeführt worden. Dennoch ließ sich erkennen, dass keine signifikant häufige Assoziation von Stamm I zur OT vorgelegen haben kann, wie es bei Untersuchungen in Brasilien gesehen wurde [75].

Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Genotypen des *T. gondii* mit der OT assoziiert sind und die klinische Ausprägung beeinflussen. Daneben wurde festgestellt, dass auch die Art der Übertragung sowie das Alter bei Erstmanifestation

5. Zusammenfassung

für den Verlauf der OT eine Rolle zu spielen scheint. Inwiefern diese Faktoren nebeneinander bestehen oder sich gegenseitig beeinflussen bleibt unbekannt.

So sind Studien wünschenswert, die eine Einteilung neuartiger Stämme zulassen. Außerdem sind groß angelegte Studien nötig, die sich auf die klinische Ausprägung der OT bei gleichzeitiger Genotypisierung konzentrieren und die Beobachtung großer Patientenkollektive ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Bosch-Driessen, L.E., et al., *Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients*. Ophthalmology, 2002. **109**(5): p. 869-78.
2. Sibley, L.D. and J.C. Boothroyd, *Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage*. Nature, 1992. **359**(6390): p. 82-5.
3. Montoya, J.G. and O. Liesenfeld, *Toxoplasmosis*. Lancet, 2004. **363**(9425): p. 1965-76.
4. Grigg, M.E., et al., *Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis*. J Infect Dis, 2001. **184**(5): p. 633-9.
5. Glasner, P.D., et al., *An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil*. Am J Ophthalmol, 1992. **114**(2): p. 136-44.
6. Bottos, J., et al., *Bilateral retinochoroiditis caused by an atypical strain of Toxoplasma gondii*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(11): p. 1546-50.
7. Nicolle, C. and M. L., *Sur un protozaire nouveau du gondi, Toxoplasma*. Arch Inst Pasteur Tunis, 1909. **2**: p. 97-103.
8. Ajzenberg, D., et al., *Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings*. J Infect Dis, 2002. **186**(5): p. 684-9.
9. Howe, D.K. and L.D. Sibley, *Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease*. J Infect Dis, 1995. **172**(6): p. 1561-6.
10. Aspinall, T.V., et al., *Molecular evidence for multiple Toxoplasma gondii infections in individual patients in England and Wales: public health implications*. Int J Parasitol, 2003. **33**(1): p. 97-103.
11. Wong, S.Y. and J.S. Remington, *Biology of Toxoplasma gondii*. AIDS, 1993. **7**(3): p. 299-316.
12. Decavalas, G., et al., *Prevalence of Toxoplasma gondii antibodies in gravidas and recently aborted women and study of risk factors*. Eur J Epidemiol, 1990. **6**(2): p. 223-6.
13. Jenum, P.A., et al., *Prevalence of Toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway*. Epidemiol Infect, 1998. **120**(1): p. 87-92.

6. Literaturverzeichnis

14. Jeannel, D., et al., *Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area*. Int J Epidemiol, 1988. **17**(3): p. 595-602.
15. Allain, J.P., C.R. Palmer, and G. Pearson, *Epidemiological study of latent and recent infection by Toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the U.K.* J Infect, 1998. **36**(2): p. 189-96.
16. Friese, K., M. Weigel, and F. Melchert, *[Diagnosis and therapy of congenital toxoplasmosis]*. Dtsch Med Wochenschr, 1993. **118**(49): p. 1814-6.
17. Roos, T., et al., *Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(2): p. 243-50.
18. Jones, J.L., et al., *Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(4): p. 357-65.
19. Silveira, C., et al., *Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families*. Am J Ophthalmol, 1988. **106**(3): p. 362-4.
20. Rothova, A., *Ocular manifestations of toxoplasmosis*. Curr Opin Ophthalmol, 2003. **14**(6): p. 384-8.
21. Holland, G.N., *Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(1): p. 1-17.
22. Janku, J., *Die Pathogenese und anatomische Pathologie des sogenannten angeborenen Koloboms des gelben Flecks im normal großen sowie mikrophthalmischen Auge mit Parasitenbefund in der Netzhaut*. Cls Parasit, 1959. **6**: p. 9-16.
23. Tran, V.T., et al., *Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland*. Int Ophthalmol, 1994. **18**(5): p. 293-8.
24. Perkins, E.S., *Ocular toxoplasmosis*. Br J Ophthalmol, 1973. **57**(1): p. 1-17.
25. Gilbert, R.E. and M.R. Stanford, *Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection?* Br J Ophthalmol, 2000. **84**(2): p. 224-6.
26. Montoya, J.G. and J.S. Remington, *Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(2): p. 277-82.
27. Barragan, A. and L.D. Sibley, *Transepithelial migration of Toxoplasma gondii is linked to parasite motility and virulence*. J Exp Med, 2002. **195**(12): p. 1625-33.

6. Literaturverzeichnis

28. Pleyer, U., N. Torun, and O. Liesenfeld, [*Ocular toxoplasmosis*]. *Ophthalmologe*, 2007. **104**(7): p. 603-15, quiz 616.
29. Roberts, F. and R. McLeod, *Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis*. *Parasitol Today*, 1999. **15**(2): p. 51-7.
30. de-la-Torre, A., C.A. Lopez-Castillo, and J.E. Gomez-Marin, *Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis*. *Eye (Lond)*, 2009. **23**(5): p. 1090-3.
31. Tugal-Tutkun, I., et al., *Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases*. *Int Ophthalmol*, 2005. **26**(6): p. 221-8.
32. Rothova, A., *Ocular involvement in toxoplasmosis*. *Br J Ophthalmol*, 1993. **77**(6): p. 371-7.
33. Antoniazzi, E., et al., *Ocular impairment of toxoplasmosis*. *Parassitologia*, 2008. **50**(1-2): p. 35-6.
34. Dodds, E.M., et al., *Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **146**(6): p. 856-65 e2.
35. Kodjikian, L., et al., *Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006. **244**(1): p. 14-21.
36. Friedmann, C.T. and D.L. Knox, *Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis*. *Arch Ophthalmol*, 1969. **81**(4): p. 481-93.
37. Scherrer, J., et al., *Visual function in human ocular toxoplasmosis*. *Br J Ophthalmol*, 2007. **91**(2): p. 233-6.
38. Holland, G.N., *Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease*. *Am J Ophthalmol*, 2003. **136**(6): p. 973-88.
39. Delair, E., et al., *Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **146**(6): p. 851-5.
40. Holland, G.N., et al., *Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **145**(6): p. 1007-1013.
41. Pavesio, C.E. and S. Lightman, *Toxoplasma gondii and ocular toxoplasmosis: pathogenesis*. *Br J Ophthalmol*, 1996. **80**(12): p. 1099-107.
42. Holland, G.N. and K.G. Lewis, *An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **134**(1): p. 102-14.

6. Literaturverzeichnis

43. Morhun, P.J., et al., *Recurrent ocular toxoplasmosis in patients treated with systemic corticosteroids*. *Retina*, 1996. **16**(5): p. 383-7.
44. Sabates, R., R.C. Pruett, and R.J. Brockhurst, *Fulminant ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 1981. **92**(4): p. 497-503.
45. Holland, G.N., et al., *Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. *Am J Ophthalmol*, 1988. **106**(6): p. 653-67.
46. Suzuki, Y., et al., *A gene(s) within the H-2D region determines the development of toxoplasmic encephalitis in mice*. *Immunology*, 1991. **74**(4): p. 732-9.
47. Holland, G.N., *Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009. **104**(2): p. 351-7.
48. Labalette, P., et al., *Ocular toxoplasmosis after the fifth decade*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **133**(4): p. 506-15.
49. Mets, M.B., et al., *Eye manifestations of congenital toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 1996. **122**(3): p. 309-24.
50. Bosch-Driessen, E.H. and A. Rothova, *Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 1999. **128**(4): p. 421-5.
51. Dubey, J.P., et al., *Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: unexpected findings*. *Int J Parasitol*, 2002. **32**(1): p. 99-105.
52. Maubon, D., et al., *What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis?* *Trends Parasitol*, 2008. **24**(7): p. 299-303.
53. Barragan, A. and N. Hitziger, *Transepithelial migration by *Toxoplasma**. *Subcell Biochem*, 2008. **47**: p. 198-207.
54. Boothroyd, J.C. and M.E. Grigg, *Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease?* *Curr Opin Microbiol*, 2002. **5**(4): p. 438-42.
55. Vallochi, A.L., et al., *The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil*. *Am J Ophthalmol*, 2005. **139**(2): p. 350-1.
56. Hogan, M.J., *Ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 1958. **46**(4): p. 467-94.

6. Literaturverzeichnis

57. Saeij, J.P., et al., *Polymorphic secreted kinases are key virulence factors in toxoplasmosis*. Science, 2006. **314**(5806): p. 1780-3.
58. Saeij, J.P., et al., *Toxoplasma co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue*. Nature, 2007. **445**(7125): p. 324-7.
59. Grigg, M.E., et al., *Success and virulence in Toxoplasma as the result of sexual recombination between two distinct ancestries*. Science, 2001. **294**(5540): p. 161-5.
60. Su, C., et al., *Recent expansion of Toxoplasma through enhanced oral transmission*. Science, 2003. **299**(5605): p. 414-6.
61. Ajzenberg, D., et al., *Genetic diversity, clonality and sexuality in Toxoplasma gondii*. Int J Parasitol, 2004. **34**(10): p. 1185-96.
62. Darde, M.L., B. Bouteille, and M. Pestre-Alexandre, *Isoenzymic characterization of seven strains of Toxoplasma gondii by isoelectrofocusing in polyacrylamide gels*. Am J Trop Med Hyg, 1988. **39**(6): p. 551-8.
63. Darde, M.L., B. Bouteille, and M. Pestre-Alexandre, *Isoenzyme analysis of 35 Toxoplasma gondii isolates and the biological and epidemiological implications*. J Parasitol, 1992. **78**(5): p. 786-94.
64. Khan, A., et al., *Genotyping of Toxoplasma gondii strains from immunocompromised patients reveals high prevalence of type I strains*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(12): p. 5881-7.
65. Heitman, J., *Sexual reproduction and the evolution of microbial pathogens*. Curr Biol, 2006. **16**(17): p. R711-25.
66. Grigg, M.E. and N. Sundar, *Sexual recombination punctuated by outbreaks and clonal expansions predicts Toxoplasma gondii population genetics*. Int J Parasitol, 2009. **39**(8): p. 925-33.
67. Polley, L., *Navigating parasite webs and parasite flow: emerging and re-emerging parasitic zoonoses of wildlife origin*. Int J Parasitol, 2005. **35**(11-12): p. 1279-94.
68. Howe, D.K., et al., *Determination of genotypes of Toxoplasma gondii strains isolated from patients with toxoplasmosis*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(6): p. 1411-4.
69. Ajzenberg, D., et al., *Microsatellite analysis of Toxoplasma gondii shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups*. Int J Parasitol, 2002. **32**(1): p. 27-38.
70. Owen, M.R. and A.J. Trees, *Genotyping of Toxoplasma gondii associated with abortion in sheep*. J Parasitol, 1999. **85**(2): p. 382-4.

6. Literaturverzeichnis

71. Honore, S., et al., *[Genotyping of Toxoplasma gondii strains from immunocompromised patients]*. *Pathol Biol (Paris)*, 2000. **48**(6): p. 541-7.
72. Silveira, C., et al., *A follow-up study of Toxoplasma gondii infection in southern Brazil*. *Am J Ophthalmol*, 2001. **131**(3): p. 351-4.
73. Vasconcelos-Santos, D.V., et al., *Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(11): p. 2199-205 e1.
74. Gilbert, R.E., et al., *Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008. **2**(8): p. e277.
75. de Moura, L., et al., *Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(2): p. 326-9.
76. Alfonso, Y., et al., *Detection of Toxoplasma gondii in cerebrospinal fluid from AIDS patients by nested PCR and rapid identification of type I allele at B1 gene by RFLP analysis*. *Exp Parasitol*, 2009. **122**(3): p. 203-7.
77. Ferreira, I.M., et al., *Toxoplasma gondii: genotyping of strains from Brazilian AIDS patients with cerebral toxoplasmosis by multilocus PCR-RFLP markers*. *Exp Parasitol*, 2008. **118**(2): p. 221-7.
78. Belfort-Neto, R., et al., *High prevalence of unusual genotypes of Toxoplasma gondii infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil*. *An Acad Bras Cienc*, 2007. **79**(1): p. 111-4.
79. Khan, A., et al., *Genetic divergence of Toxoplasma gondii strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(6): p. 942-9.
80. Bossi, P., et al., *Toxoplasma gondii-associated Guillain-Barre syndrome in an immunocompetent patient*. *J Clin Microbiol*, 1998. **36**(12): p. 3724-5.
81. Darde, M.L., et al., *Severe toxoplasmosis caused by a Toxoplasma gondii strain with a new isoenzyme type acquired in French Guyana*. *J Clin Microbiol*, 1998. **36**(1): p. 324.
82. Miller, M.A., et al., *An unusual genotype of Toxoplasma gondii is common in California sea otters (Enhydra lutris nereis) and is a cause of mortality*. *Int J Parasitol*, 2004. **34**(3): p. 275-84.
83. Saeij, J.P., J.P. Boyle, and J.C. Boothroyd, *Differences among the three major strains of Toxoplasma gondii and their specific interactions with the infected host*. *Trends Parasitol*, 2005. **21**(10): p. 476-81.

6. Literaturverzeichnis

84. Herrmann, D.C., et al., *Atypical Toxoplasma gondii genotypes identified in oocysts shed by cats in Germany*. Int J Parasitol. **40**(3): p. 285-92.
85. Dubey, J.P., et al., *Characterization of Toxoplasma gondii isolates from an outbreak of toxoplasmosis in Atlanta, Georgia*. Am J Vet Res, 1981. **42**(6): p. 1007-10.
86. Kong, J.T., et al., *Serotyping of Toxoplasma gondii infections in humans using synthetic peptides*. J Infect Dis, 2003. **187**(9): p. 1484-95.
87. Liekfeld, A., et al., *Intraocular antibody production in intraocular inflammation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(3): p. 222-7.
88. Nowakowska, D., et al., *Genotyping of Toxoplasma gondii by multiplex PCR and peptide-based serological testing of samples from infants in Poland diagnosed with congenital toxoplasmosis*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(4): p. 1382-9.
89. Literak, I., et al., *Restriction fragment length polymorphism and virulence of Czech Toxoplasma gondii strains*. Int J Parasitol, 1998. **28**(9): p. 1367-74.
90. Fuentes, I., et al., *Genotypic characterization of Toxoplasma gondii strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(4): p. 1566-70.
91. Johnson, M.W., et al., *Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients*. Ophthalmology, 1997. **104**(1): p. 48-57.
92. Peyron, F., et al., *Serotyping of Toxoplasma gondii in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America)*. Microbes Infect, 2006. **8**(9-10): p. 2333-40.
93. Morisset, S., et al., *Serotyping of Toxoplasma gondii: striking homogeneous pattern between symptomatic and asymptomatic infections within Europe and South America*. Microbes Infect, 2008. **10**(7): p. 742-7.
94. Garweg, J.G., J.N. Scherrer, and M. Halberstadt, *Recurrence Characteristics in European Patients with Ocular Toxoplasmosis*. Br J Ophthalmol, 2008.
95. Russo, M., G. Pergola, and G. Pedicini, *[Ocular toxoplasmosis: our experience]*. Infez Med, 2005. **13**(3): p. 160-7.
96. Melamed, J., et al., *Ocular manifestations of congenital toxoplasmosis*. Eye (Lond). **24**(4): p. 528-34.

6. Literaturverzeichnis

97. Elbez-Rubinstein, A., et al., *Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review*. J Infect Dis, 2009. **199**(2): p. 280-5.
98. Gilbert, R.E., et al., *Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications*. Epidemiol Infect, 1999. **123**(2): p. 283-9.
99. Stanford, M.R., et al., *Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review*. Ophthalmology, 2003. **110**(5): p. 926-31; quiz 931-2.
100. Rothova, A., et al., *Therapy for ocular toxoplasmosis*. Am J Ophthalmol, 1993. **115**(4): p. 517-23.
101. Engstrom, R.E., Jr., et al., *Current practices in the management of ocular toxoplasmosis*. Am J Ophthalmol, 1991. **111**(5): p. 601-10.
102. Cook, M.K., *The development of a pyrimethamine-resistant line of Toxoplasma under in vitro conditions*. Am J Trop Med Hyg, 1958. **7**(4): p. 400-2.
103. Meneceur, P., et al., *In vitro susceptibility of various genotypic strains of Toxoplasma gondii to pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. **52**(4): p. 1269-77.

Anhang

Dezimalvisus	Linien
1,0	21
0,8	20
0,7	19
0,5	18
0,4	17
0,3	16
0,25	15
0,2	14
0,16	13
0,12	12
0,1	11
0,08	10
0,06	9
0,05	8
0,04	7
0,03	6
0,02	5
Fingerzählen	4
Handbewegungen	3
Intakte Lichtprojektion	2
Defekte Lichtprojektion	1
Amaurose	0

Erklärung

Ich, Jördis Johnsen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Erregerstämme und klinische Ausprägung der Okulären Toxoplasmose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 10.11.2011