

Aus der Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
(gf. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Lode)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Effizienz des Toxoplasmosescreenings während der Schwangerschaft im
Vergleich zum Rötelscreening.
Eine Untersuchung im Rahmen des Survey of Neonates in Pomerania (SNIP)**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Universitätsmedizin
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von:
Friederike Schalhorn
geb. Bader
geb. am 14.04.1984 in Rinteln

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter : Prof. Dr. H. Lode
2. Gutachter : Prof. Dr. G. Gaedicke

Tag der Disputation: 27.08.2013

1	Einleitung	5
1.1	Schwangerschaftsverlauf und mögliche Schädigungsursachen für das ungeborene Kind	6
1.1.1	Chemisch-physikalische Noxen	7
1.1.2	Stoffwechselerkrankungen	8
1.1.3	Konnatal übertragbare Infektionserkrankungen	9
1.2	Toxoplasmose	9
1.2.1	Definition	9
1.2.2	Übertragungswege	10
1.2.3	Klinisches Bild	13
1.2.4	Ätiologie	17
1.2.5	Pathogenese	20
1.2.6	Diagnose	24
1.2.7	Therapie	28
1.2.8	Prävention	31
1.3	Röteln	36
1.3.1	Definition	36
1.3.2	Klinisches Bild	36
1.3.3	Ätiologie	38
1.3.4	Pathogenese	38
1.3.5	Diagnose	39
1.3.6	Therapie	40
1.3.7	Prävention	40
2	Material und Methoden	43
2.1	Die SNiP-Studie	43
2.2	Methoden	44
2.2.1	Studiendesign	44
2.2.2	Einschlusskriterien	44
2.2.3	Ausschlusskriterien	46
2.2.4	Patienten und Methode	46
2.2.5	Datenschutz	47
2.2.6	Datenauswertung	47
2.2.7	Statistische Verfahren	48

2.2.8	Qualitätssicherung, Finanzierung, Ethikkommission	49
3	Ergebnisse	50
3.1	Analyse I: Untersuchung des Immunitätsstatus beim Screening für Toxoplasmose und Röteln im Zeitraum Mai 2002 bis November 2008	50
3.2	Analyse II: Teilnahme am 1. Toxoplasmose- und Röteln-Screening Im Zeitraum Mai 2002 bis November 2008	52
3.2.1	Zusammenhang des Einflussfaktors „Alter“ auf die Teilnahme am Screening	53
3.2.2	Zusammenhang des Einflussfaktors „Familienstand“ auf die Teilnahme am Screening	54
3.2.3	Zusammenhang des Einflussfaktors „feste Partnerschaft“ auf die Teilnahme am Screening	56
3.2.4	Zusammenhang des Einflussfaktors „Bildungsanamnese“ auf die Teilnahme am Screening	58
3.2.5	Zusammenhang des Einflussfaktors „Erwerbsgrad“ auf die Teilnahme am Screening	60
3.2.6	Zusammenhang des Einflussfaktors „Einkommen“ auf die Teilnahme am Screening	61
3.3	Analyse III: Untersuchung der Teilnahme von Frauen an einem Toxoplasmose-Screening in der Pilotphase der Studie	62
4	Diskussion	63
5	Zusammenfassung	71
6	Literatur	73
7	Eidesstattliche Erklärung	86
8	Danksagungen	87

1. Einleitung

Ganz aktuell hat der deutsche Bundestag das Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV VSTG) beschlossen. Es soll u. a. den demographiebedingten Versorgungsengpässen entgegen steuern und gezielt die medizinische Versorgung verbessern [1]. Eine der wichtigsten Säulen in unserem Gesundheitssystem stellt das Prinzip der Prävention von Krankheiten dar. Darunter fällt die Früherkennung von Krankheiten, aber z.B. auch die Prävention am Arbeitsplatz oder das Infektionsschutzgesetz. Seit 2003 gehört „Gesund aufwachsen“ [2] zu den inzwischen sieben nationalen Gesundheitszielen. Die Vorsorge durch eine flächendeckende Schwangerschaftsbetreuung [3] ist seit 1985 über die so genannten „Mutterschaftsrichtlinien“ genauer geregelt. Die Bedeutung der Schwangerenvorsorge liegt vor allem in der Reduktion der perinatalen Mortalität sowie der Senkung der Morbidität von Mutter und Kind. In den Mutterschaftsrichtlinien sind während der Schwangerschaft insgesamt zehn Vorsorgeuntersuchungen vorgesehen, bei regelwidrigen Befunden auch in kürzeren Intervallen. Zur Erstuntersuchung der Schwangeren gehören die allgemeine körperliche Untersuchung, Kolposkopie mit Zervixabstrich, Antikörpersuchtest, Röteln-, Lues- und HIV-Serologie sowie die Bestimmung des HBs-Antigens (möglichst nahe am Geburtstermin). Bei normalem Verlauf der Schwangerschaft sind insgesamt drei Ultraschalluntersuchungen (ca. in der 10., 20. und 30. SSW) geplant sowie ab der 36. SSW bei jedem Vorsorgetermin kardiotokografische (CTG-) Kontrollen. Des Weiteren wird bei jeder Vorsorgeuntersuchung der allgemeine Gesundheitszustand der Schwangeren kontrolliert. Die Untersuchungen werden im Mutterpass dokumentiert und die werdenden Mütter ausführlich beraten. Diese Leistungen im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien sind standardisierte Gesundheitsleistungen und werden durch die Krankenkassen vollständig bezahlt [4]. Alle Leistungen darüber hinaus müssen von der schwangeren Frau selbst bezahlt werden und fallen unter die „individuellen Gesundheitsleistungen“, kurz „IGeL“. Dazu gehören u. a. zusätzliche Ultraschalluntersuchungen auf Wunsch, Toxoplasmose-Tests, das

Ersttrimester-Screening, eine Blutuntersuchung auf die Hormone α -Fetoprotein, Estriol und β -hCG (Triple-Test), die Messung der Nackentransparenz [5].

Die Leistung des Toxoplasmose-Screenings in der Schwangerschaft wurde nicht in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen und ist somit eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL). Zur Vermeidung einer ähnlich schweren Erkrankung, das kongenitalen Rötelsyndroms (CRS), einer Infektion mit dem Rötelvirus in der Schwangerschaft, wird im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien jedoch flächendeckend auf eine erworbene Immunität gegenüber dem Rötelvirus gescreent.

Eine populationsbasierte Untersuchung in den Jahren 2004 bis 2007 zur sozialen Struktur in der Studienregion im Rahmen des Survey of the Neonates in Pomerania (SNiP) zeigte, dass erstgebärende Mütter hier jünger sind als im Bundesdurchschnitt und 20% der Mütter mit weniger als 1000 € Haushaltsnettoeinkommen pro Monat auskommen müssen [6].

Ziel unserer Arbeit war die Untersuchung der Effizienz des derzeit durchgeführten Toxoplasmose-Screenings als IGe-Leistung im Vergleich zum Rötelscreening als genereller Kassenleistung unter dem Einfluss sozioökonomischer Faktoren in dieser Region von Mecklenburg-Vorpommern.

1.1 Schwangerschaftsverlauf und mögliche Schädigungsursachen für das ungeborene Kind [7]

Der Zeitpunkt einer Infektion mit Toxoplasmose während der Schwangerschaft bestimmt das Risiko für die Ausprägung und Schwere der Krankheit beim Kind. Die regelrechte Schwangerschaft dauert ca. 40 Wochen und teilt sich in drei Phasen. Jede dieser Phasen weist besondere Risiken für Mutter und Kind auf mit unterschiedlichen Gefährdungen und Konsequenzen nach erfolgter Schädigung. Dieses soll in den folgenden Abschnitten, auf die jeweilige Phase bezogen, kurz dargestellt werden.

1. Blastomphase (1.-2. SSW):

Mit der Konzeption (= Befruchtung) kommt es zur Verschmelzung von Eizelle und Spermium und zur Konjugation des jeweils haploiden Zellkerns. Dann beginnt die mitotische Zellteilung (= Furchung) der Zygote in jeweils kleinere Zellen

(= Blastomere). Die Morula ist das 4- bis 8-Zell-Stadium (3.-4. Tag p.c. [post conceptionem]), daraus entsteht die Blastozyste durch funktionelle Aufteilung der Zellen. Dabei bildet sich die Blastozystenhöhle, bestehend aus einer äußeren Zellschicht (= Trophoblast) und einer inneren Zellmasse (= Embryoblast). Kurz vor der Implantation schlüpfen die Blastozystenzellen heraus und die Nidation kann beginnen. Die Implantation erfolgt am Tag 6 p.c. bei funktionsfähigem Endometrium, normalerweise hoch im Fundus uteri an der Vorder- oder Hinterwand. Am 8. Tag hat sich der Embryoblast bereits in Ektoderm und Endoderm differenziert. In der 3. Woche entsteht das Mesoderm. In dieser Phase entwickelt sich die Schwangerschaft nach dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“, d.h. es entsteht bei Schädigung keine Missbildung, sondern es kommt zum Fruchttod.

2. Embryonalphase (3.-8. SSW):

Aus den drei Keimblättern entwickeln sich in dieser Phase alle Organsysteme. Schädigungen in dieser Phase können zu einer Embryopathie führen, welche durch Organmissbildungen charakterisiert sind, die je nach Schädigungsart unterschiedlich schwere Folgen haben.

3. Fetalperiode (9.-40. SSW):

Nach Abschluss der Organogenese ist dies die Wachstumsphase und Phase der Ausreifung der angelegten Organsysteme des Kindes. Bei Schädigung kommt es in dieser Entwicklungsstufe eher zu Ausreifungsstörungen.

Mögliche Schädigungsursachen für das ungeborene Kind [7]

3 bis 6 von 100 Kindern werden mit Fehlbildungen geboren. Die Ursachen dafür sind bei 8-20% monogenetische Erkrankungen, bei 3-10% chromosomale Anomalien, bis 3% anatomische Anomalien (einschließlich Uterus- und Zwillingsanomalien). Die meisten Fehlbildungen (bis zu 49%) haben jedoch polygenetische Ursachen und sind Kombinationen aus exogenen und endogenen Ursachen oder haben ihre Ursache in spontanen Entwicklungsstörungen und sind Unbekannt (33-70%) [8]. Weitere mögliche Ursachen können auch sein:

1.1.1 Chemisch-physikalische Noxen

Bei bis zu ca. 2% der mit Fehlbildung geborenen Kindern liegt die Ursache in chemisch oder physikalischen Noxen, einschließlich durch Drogen- und Medikamentenkonsum der Mutter [8].

Die Prävalenz für das *fetale Alkoholsyndrom*(FAS) liegt zwischen 0,33 und 1,9 auf 1000 Geburten und ist abhängig von vielen weiteren Faktoren u. a. auch sozioökonomischen Faktoren [9, 10]. Geschätzt wird das ca. 500 bis 800 Kinder jährlich in Deutschland mit FAS zur Welt kommen und 4000 bis 5000 Kinder mit „leichteren“ fetalen Alkoholeffekten (FAE) [8]. Der teratogene Effekt von Alkohol ist schon seit den 70er Jahren bekannt. Im Vordergrund bei Kindern mit FAS stehen Gehirn- und kraniofaziale Fehlbildungen, sowie ein erhöhtes Risiko für mentale Defizite. Aber auch viele andere Defizite sind möglich: kardiale Defekte, Ohrfehlbildungen, Hernien, Verschlussfehlbildungen, sowie Defizite im neurologisch-kognitivem Bereich. Mittlerweile stellt sich immer mehr heraus, dass nicht nur starker Alkoholkonsum in der Schwangerschaft für das ungeborene Kind schädlich sein kann, sondern schon niedrige Dosen einen Effekt u. a. auf das Geburtsgewicht haben und die Kinder später ein erhöhtes Risiko für Hirnleistungsstörungen haben [9, 10].

Aber auch das *Rauchen* spielt eine Rolle bei den Ursachen für Fehlbildungen. In einer neuen Übersichtsarbeit von Hackshaw, Rodeck und Boniface 2011 [11], bei der 11,7 Mio. Fälle mit 173687 Kinder mit Fehlbildungen untersucht worden sind, fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen *Rauchen* in der Schwangerschaft und Fehlbildungen wie u. a. kardiovaskuläre/kardiale Defekte, muskuloskeletale Defekte, fehlende oder zusätzliche Finger/Zehen, Gesichtsdefekte, anale Atresien und Hernien.

Als weitere mögliche chemische Noxe in der Schwangerschaft gelten *Medikamente*. Nur wenige Medikamente weisen teratogene Eigenschaften auf, die Mehrzahl der eingesetzten Medikamente ist jedoch unzureichend untersucht. Z. B. Können Zytostatika (vorwiegend Antimetabolite) eingesetzt in der Schwangerschaft zu multiplen Fehlbildungen führen, Retinoide zu Fehlbildungen an Ohr, ZNS, Herz und Skelett, Valproinsäure zu Fehlbildungen an Herz, Gaumen, des urogenitalen Systems und Verschlussfehlbildungen [8].

1.1.2 Stoffwechselerkrankungen [7, 8]

Mütterliche Erkrankungen, einschließlich Infektionen spielen bei bis zu 3% der Fehlbildungen eine Rolle. Stoffwechselerkrankungen können den Verlauf der Schwangerschaft nachteilig beeinflussen. Beispielhaft kann ein Diabetes mellitus

der Mutter u. a. zur Makrosomie beim Kind und zum Polyhydramnion führen. Schilddrüsenerkrankungen sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für Früh- und Fehlgeburten assoziiert.

1.1.3 Konnatal übertragbare Infektionserkrankungen [7]

Unter dem Begriff „konnatal übertragbare Erkrankungen“ werden in der vorliegenden Arbeit alle während der Schwangerschaft und perinatal übertragene Erkrankungen des Embryos bzw. Feten bzw. Säuglings zusammengefasst.

Erkrankungen des TORCH-Komplexes (Toxoplasmose, Other [Syphilis, Listeriose, Tuberkulose, Parvovirus B19, Varizella-Zoster] Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex) gehören zu den konnatal übertragbaren Infektionserkrankungen und gehen mit einem erhöhtem Risiko für Fehlbildungen einher.

1.2 Toxoplasmose

1.2.1 Definition

Die Toxoplasmose wird durch eine Infektion mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* hervorgerufen. Die postnatal erworbene Infektion des Kindes oder Erwachsenen kann akut asymptomatisch verlaufen, führt aber häufig zu einer chronischen Persistenz von Gewebezysten im Wirt. Es gibt aber auch akute und chronische Verlaufsformen der Toxoplasmose, die u. a. mit einer Lymphadenopathie, einer Myokarditis oder einer interstitiellen Pneumonie einhergehen.

Die konnatale Toxoplasmose ist eine Infektion des Neugeborenen durch die transplazentare Übertragung des Parasiten von der Mutter auf den Feten in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft. Ca. die Hälfte der betroffenen Kinder ist bei Geburt klinisch auffällig. Ein weiterer Teil der Kinder ist zwar bei Geburt klinisch unauffällig, entwickelt aber in den ersten Lebensjahren ein breites und schweres klinisches Bild mit Symptomen wie Chorioretinitis, Strabismus, Epilepsie und psychomotorischer Retardierung [12].

1.2.2 Übertragungswege

Die genaue Kenntnis der Übertragungswege ist wichtig für präventive Strategien zur Verhinderung von Toxoplasmoseinfektionen, aber auch um geeignete Angriffspunkte für Medikamente zu entwickeln.

Der Mensch kann sich über mehrere mögliche Übertragungswege mit Toxoplasmose infizieren:

1. Durch eine *orale Aufnahme* von sporulierten Oozysten. Katzen als Hauptwirt für *T. gondii* scheiden nicht-sporulierte und nicht-infektiöse Oozysten aus [13]. Sie sporulieren in Abhängigkeit von den vorherrschenden Umweltbedingungen und werden erst daraufhin nach ca. 1-5 Tagen zu infektiösen Sporozoiten. Unter warmen Bedingungen z.B. im Erdboden können die Sporozoiten bis zu 18 Monate überleben. Durch Kälte oder extreme Hitze, wie z. B. durch Kochen (55-60°C) werden sie innerhalb von 1-2 Minuten abgetötet. Unter Laborbedingungen leben sie bei 4°C (Kühlschrank) bis zu 54 Monate, bei -10°C bis zu 106 Tage [14].

Die orale Aufnahme von Sporozoiten durch den Menschen ist grundsätzlich über zwei Wege möglich:

- a) *Nutztiere*, besonders das Schwein, aber auch Schaf und Rind, nehmen als Zwischenwirte die Oozysten auf und es kommt zur Infektion und Vermehrung des Erregers. Schon nach 6-7 Tagen bilden sich Gewebezysten, in denen sich infektiöse Bradyzoiten abgekapselt haben. Dieses Fleisch ist für den Menschen infektiös, besonders wenn es roh oder ungenügend erhitzt verzehrt wird oder Kontakt mit anderen ungekochten Speisen hat. In Europa und den USA stellt das Schwein die größte Quelle von infiziertem Fleisch dar [15].
 - b) Über die *direkte Aufnahme* der sporulierten Oozysten, die durch den Hauptwirt, die Katze, in die Umwelt ausgeschieden worden sind, z.B. bei Kontakt mit dem Erdboden (z. B. Feld-, Gartenarbeit, Sandkasten).
2. Die *transplazentare Übertragung* des Erregers von der Mutter auf das ungeborene Kind erfolgt bei einer Erstinfektion der Schwangeren mit *T. gondii* während der Schwangerschaft. Dabei weist die Mutter nur selten Zeichen einer Infektion auf, so dass die meisten Infektionen unentdeckt verlaufen. Fast die Hälfte der Kinder mit konnataler Toxoplasmose ist schon bei Geburt klinisch auffällig. Viele der infizierten Kinder bilden jedoch erst im Laufe der

ersten Lebensjahre Symptome einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion aus [16, 17].

Die Inzidenz von konnatalen Infektionen mit *T. gondii* liegt weltweit zwischen 1 und 120 auf 1000 Geburten und variiert stark in Abhängigkeit von geographischer Lage, Kultur, Essgewohnheiten und Hygienestandards [18].

Selbst innerhalb Europas finden sich beträchtliche Unterschiede in den Seroprävalenzen von Toxoplasmose-Antikörpern bei schwangeren Frauen. Die durchschnittliche Durchseuchungsrate mit *T. gondii* bei schwangeren Frauen wird für Deutschland mit 26-54% angegeben und ähnelt der von Österreich und der Schweiz. In Süd- und Westeuropa liegt sie bei über 50%, dagegen in Nordeuropa bei lediglich 8-27% (Tabelle 1) [19].

Tabelle 1: Regional abhängige Seroprävalenzen von Toxoplasmose-Antikörpern bei schwangeren Frauen [19]

Region^a	Seroprävalenz [%]^b
Deutschland	26-54
Mitteleuropa (Deutschland, Österreich, Schweiz, Holland)	26-54
Westeuropa (Frankreich, Belgien)	54-90
Südeuropa (Italien, Griechenland)	40-52
Nordeuropa (UK, Finnland, Norwegen, Dänemark, Schweden)	8-27

^a Die Seroprävalenzen von Toxoplasmose-Antikörpern bei schwangeren Frauen ist nach Region aufgegliedert dargestellt

^b Toxoplasmose Seroprävalenzen sind in % dargestellt

Die Inzidenz für eine konnatale Toxoplasmoseinfektion liegt in Deutschland bei 6/1000 Geburten. Analog zu den Prävalenzdaten liegt die Inzidenzrate in Frankreich mit 8,1/1000 etwas höher als in Deutschland, während sie in Nordeuropa wiederum mit 2,9-3,4/1000 niedriger ist [19].

Die Übertragungsrate des Erregers von der Mutter auf das ungeborene Kind verändert sich im Laufe der Schwangerschaft und ist abhängig vom Zeitpunkt

der Infektion in der Schwangerschaft. Dabei sind die genauen Mechanismen der Übertragung von der Mutter auf das Kind noch nicht bekannt.

Die Übertragungsrate nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu. Sie steigt von 2% im ersten, über ca. 30% im zweiten bis auf ca. 80% im dritten Trimenon an (Tabelle 2) [16]. Bei einer unbehandelten Toxoplasmoseinfektion der Schwangeren wird von einer durchschnittlichen Transmissionsrate von ca. 40-50% ausgegangen [20]. Frauen, die sich kurz vor einer Konzeption mit *T. gondii* infiziert haben, übertragen den Erreger in der Regel nicht auf ihr Kind [21, 22].

In Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft verändert sich auch die klinische Ausprägung mit manifesten Symptomen bei Geburt des Kindes. Je früher der Infektionszeitpunkt in der Schwangerschaft, desto ausgeprägter das klinische Bild (Tabelle 2) [19].

Tabelle 2: Abhängigkeit der klinischen Manifestation einer konnatalen Toxoplasmoseinfektion vom Infektionszeitpunkt [19]

Infektionszeitpunkt	Transmission [%]^a	Klinische Manifestation zum Zeitpunkt der Geburt [%]^b
1. Trimester	2	61
2. Trimester	30	25
3. Trimester	80	9

^a Relatives Transmissionsrisiko einer Toxoplasmoseinfektion in [%] dargestellt

^b Manifestation von klinischen Symptomen bei Geburt des Kindes in [%] dargestellt

Im Jahr 2010 wurden dem Robert-Koch-Institut (RKI) insgesamt 11 konnatale Toxoplasmosefälle aus dem Bundesgebiet gemeldet. Es handelte sich immer um Lebendgeburten. In 2 Fällen wurden Missbildungen (Hydrozephalus, Ikterus, Hepatomegalie, Chorioretinitis und intrazerebrale Verkalkungen) und in einem Fall ein Ikterus gefunden. Da die Meldungen nicht namentlich erfolgen, können später auftretende Symptome nicht erfasst werden [23].

3. Es besteht die Möglichkeit einer direkten Übertragung von Erregern während einer *Transplantation von Organen oder bei Bluttransfusionen* [12].

1.2.3 Klinisches Bild

Die Ausprägung des klinischen Bildes einer konnatal übertragenen Toxoplasmoseinfektion hängt vom Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft ab. Das klinische Bild einer postnatal übertragenen Toxoplasmoseinfektion ist abhängig vom Immunstatus.

Klinisches Bild der konnatalen Toxoplasmose

Die konnatale Toxoplasmose gehört zum Komplex der TORCH-Infektionen (Toxoplasma, Others [z. B. Syphilis, Listeriose, Tuberkulose, Parvovirus B19, Varizella-Zoster] Röteln, Cytomegalie und Herpes-Infektionen) [24]. Dabei können folgende Symptome auftreten: generalisierte Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie, Petechien, Thrombozytopenie, Anämie, Hydrozephalus, Mikrozephalus, intrakranielle Kalzifizierungen, Chorioretinitis, Strabismus, Blindheit, Epilepsie, psychomotorische und mentale Retardierung. Die klassische Trias: Chorioretinitis, Hydrozephalus und kraniale Kalzifizierungen ist nur in ca. 10% zu beobachten [12].

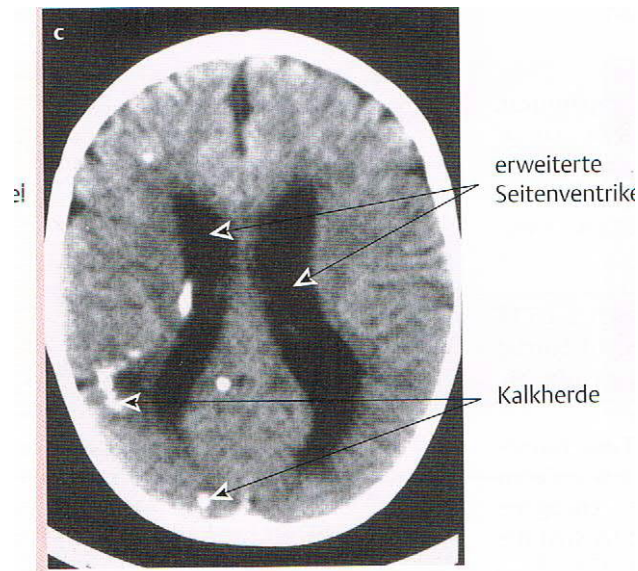
Abb. 1: Dreijähriges Kind mit erheblichen Vergrößerung des Schädels als Folge eines Hydrozephalus [25]:



Im pränatalen Ultraschall sind Kinder mit Toxoplasmoseinfektion meistens unauffällig. Mögliche Zeichen sind meist unspezifisch und variieren stark. So

können intrakranielle Kalzifizierungen, Dilatation der Ventrikel, Mikrocephalus, Hepatomegalie, Splenomegalie, Kardiomegalie, Aszites und Veränderungen an der Plazenta Anzeichen für eine stattgefundene Toxoplasmoseinfektion sein [26, 27].

Abb. 2: CT- Aufnahme einer 38-jährigen Patientin mit pränataler zerebraler Toxoplasmose [25]:



Zu einer Infektion des Fetus kommt es, wenn sich die Mutter während der Schwangerschaft erstmals mit dem Erreger *T. gondii* infiziert. Die Ausprägung des klinischen Bildes beim Neugeborenen ist ebenso abhängig vom Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft wie von der Transmissionsrate des Erregers von der Mutter auf den Feten. Während die Transmissionsrate im Verlauf der Schwangerschaft zunimmt, nimmt die Ausbildung der manifesten klinischen Symptome im Verlauf der Schwangerschaft ab (vgl. Tabelle 2). So führt eine akute Infektion im ersten oder zweiten Trimester der Schwangerschaft zu einem klinisch stark ausgeprägten Bild der konnatalen Toxoplasmose oder sogar zum Abort, während sich nach Infektion im dritten Trimester bei der Geburt überwiegend (in 70-90%) klinisch völlig unauffällige Kinder zeigen [12, 28].

61% der Kinder mit einer Infektion in der 13. Schwangerschaftswoche weisen Symptome auf, ca. 25% in der 26. SSW und nur noch 9% in der 36. SSW (vgl. Tabelle 2) [16]. Doch auch die bei Geburt unauffälligen Kinder sind im weiteren Verlauf gefährdet. Bis zu 80% dieser Kinder entwickeln im Laufe ihres Lebens

u.a. Krankheiten des Auges wie z.B. die Chorioretinitis, haben Lernschwierigkeiten oder sind geistig retardiert [17, 29].

Das Symptom mit der höchsten Prävalenz der konnatalen Toxoplasmose, ist die Chorioretinitis. Sie kann sich auch noch Jahre später entwickeln, wenn sie unentdeckt und somit unbehandelt bleibt [30, 31]. Die okuläre Toxoplasmose kann als Folge einer konnatalen Infektion, nach einer späteren akuten Infektion des Kindes oder Erwachsenen oder durch die Reaktivierung einer Infektion bei immunkompromitierten Patienten auftreten. Dabei variiert die Ausprägung der Erkrankung erheblich. Sie kann unbemerkt verlaufen oder es können Störungen des Sehens bis hin zum vollständigen Visusverlust auftreten [32].

Das typische Erscheinungsbild ist die nekrotisierende Chorioretinitis. In der Ophthalmoskopie zeigen sich am Fundus in der akuten Phase Cotton-wool-Herde mit verschwommenem, hyperämischem Saum. Mit zunehmendem Alter der Läsionen bilden sich weiße erhabene Plaques mit scharf begrenzten, dunkel pigmentierten Rändern [33]. Normalerweise liegt die Läsion im posterioren Bereich, weil der Parasit über den N. opticus oder dessen begleitende Arterien ins Auge gelangt [34]. In einer Studie von Kodjikian 2005 [35] entwickelten 130 (30,2%) von 430 Kindern mit gesicherter konnataler Toxoplasmose innerhalb von 12 Jahren eine Chorioretinitis. Zusätzlich litten 25 (19%) der 130 Kinder u. a. unter Strabismus (16%), unilateraler Mikrophthalmie (5,4%) und Katarakt (3%).

Abb. 3: Augenhintergrund: Chorioretinitis mit grauweißen frischen Herden und braunweißen Narben. [25]



Klinisches Bild bei immunkompetenten Menschen

Beim immunkompetenten Menschen, also gesunden schwangeren Frauen, verläuft die Infektion mit *T. gondii* in den meisten Fällen klinisch entweder völlig unauffällig oder geht nur mit wenigen Symptomen einher. Daher bleibt eine mögliche Infektion mit Toxoplasmose in der Schwangerschaft meist unentdeckt und unbehandelt. In ca. 10% der Fälle kommt es zu einem unspezifischen allgemeinen Unwohlsein. Es bedarf nur selten einer Behandlung und heilt von selbst aus.

Die klinisch häufigsten Zeichen sind eine Lymphadenopathie der zervikalen oder okzipitalen Lymphknoten für ca. 4-6 Wochen. Andere Symptome, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Fieber können hinzukommen. In Einzelfällen kann diese Lymphadenopathie auch über Monate persistieren. Das Routinelabor ist bis auf eine geringe Lymphozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und einen diskreten Anstieg der Transaminasen in der Regel unauffällig [33]. Sehr seltene Komplikationen einer Toxoplasmoseinfektion bei immunkompetenten Patienten können u. a. eine Myokarditis, eine Polymyositis oder eine Pneumonie sein [12].

Klinisches Bild bei immunkompromittierten Menschen

Auch im Erwachsenenalter bergen Infektionen mit *T. gondii* ein erhebliches Gefährdungspotenzial. Immunkompromittierte Menschen z. B. nach allogener Stammzelltransplantation, nach Chemotherapie oder bei Patienten mit AIDS als Spätfolge einer HIV-Infektion kann die sonst unauffällig verlaufende Infektion mit *T. gondii* lebensbedrohlich werden und findet ihr Vollbild als zerebrale Toxoplasmose. Sie stellt neben der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) die wichtigste und häufigste opportunistische Hirnerkrankung bei HIV-Patienten dar [36]. In diesen Fällen ist die Infektion fast immer das Resultat einer Reaktivierung einer chronischen Toxoplasmoseinfektion [37]. Obwohl die Überlebensrate der HIV-Patienten nach Einführung der HAART (Highly Activated Anti-Retroviral Therapy) stark anstieg, bleibt die zerebrale Toxoplasmose eine gefährliche Erkrankung, an der die Patienten in der akuten Phase und im weiteren Verlauf versterben können [38]. In den USA entwickeln

etwa ein Drittel der AIDS-Patienten mit latenter Toxoplasmose eine Toxoplasmoseenzephalitis [33].

Das klinische Bild der zerebralen Toxoplasmose entwickelt sich langsam, über mehrere Wochen bis hin zu einer fulminanten Symptomatik. Im Vordergrund stehen dabei fokale zerebrale Defizite wie Hemiparesen, Krampfanfälle, Dysphasie, Ataxie oder Sensibilitätsstörungen. In 50% der Fälle kommt es zu Fieber und Kopfschmerzen, in 20-30% zu zerebralen Anfällen und in 50% zu einem hirnrorganischen Psychosyndrom [36]. Hirnstamm, Basalganglien und Hypophyse sind die anatomischen Regionen des ZNS, die am häufigsten befallen sind [33]. In Einzelfällen, bei denen jede entzündliche Reaktion gegen den Erreger fehlt, kann sich rasch eine diffuse Form der Toxoplasmose mit progredienter Bewusstseinsstörung und Koma entwickeln [39].

Bei Immunschwäche kann sich die Toxoplasmoseinfektion auch als Chorioretinitis, Pneumonie oder Multiorganversagen bis hin zum septischen Schock zeigen [12].

1.2.4 Ätiologie

Toxoplasma gondii ist ein obligat intrazellulär wachsendes Protozoon und gehört zur Gruppe der Phylum apicomplexa (früher: Soprozoa, Sporentierchen), Unterklasse Coccidia. Zur Gruppe der Apicomplexa gehören über 5000 unterschiedliche Spezies, davon befallen nur sieben Spezies den Menschen. Dazu gehören die Coccidien, Plasmodien und Babesien. Alle Apicomplexa sind Endoparasiten und zu ihren Wirten zählen viele unterschiedliche Tierstämme. Im Falle von *Toxoplasma gondii* ist der Hauptwirt die Katze [24].

Dem Stamm der Apicomplexa ist gemeinsam, dass sie apikal gelegen eine Ansammlung von Organellen besitzen, die Apikalkomplex genannt werden.

Er spielt bei der Kontaktaufnahme und Invasion der Wirtszellen eine Rolle und dient außerdem der Fortbewegung und dem Durchdringen von Geweben [40]. Weitere spezielle Organellen zur Fortbewegung wie Flagellen oder Zilien fehlen bei diesem Stamm. Seine Art der Fortbewegung wird „gliding motility“ genannt“ [41].

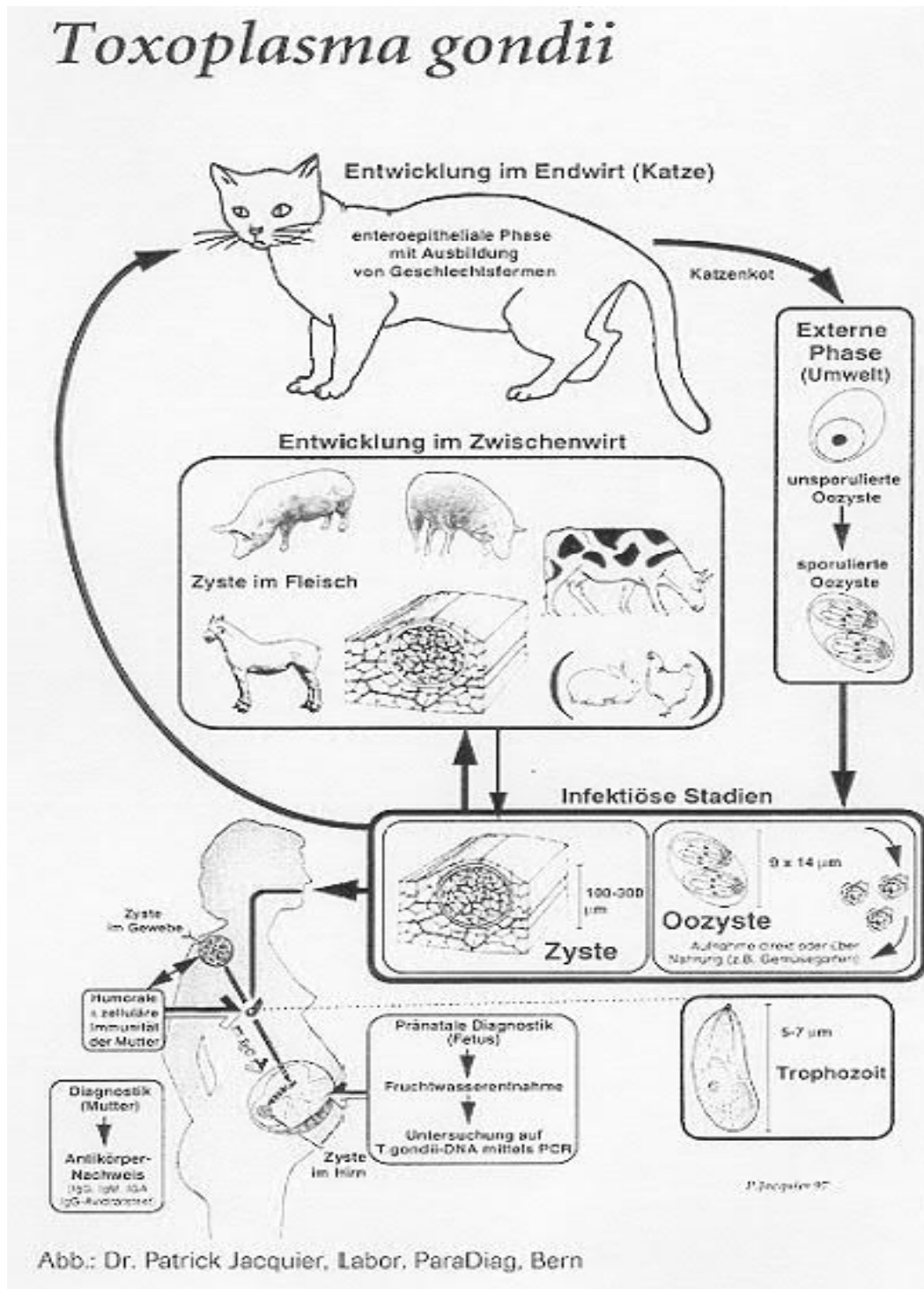
Entwicklungszyklus

Der Entwicklungszyklus (siehe Abbildung 4) von *Toxoplasma gondii* teilt sich auf in eine Phase der sexuellen Vermehrung im Hauptwirt, der Katze, und in die asexuelle Phase der Vermehrung in Zwischenwirten wie dem Menschen, aber auch anderen Vogel- und Säugetierarten. Wenn die Katze infiziertes Fleisch aufnimmt, penetriert der Erreger das intestinale Epithel der Katze und vermehrt sich dort [42]. Während einer akuten Infektion scheidet die Katze über ihren Fäzes pro Tag 10 Millionen Oozysten über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aus. Dies gilt in der Regel jedoch nur für junge, erstinfizierte Katzen, denn eine abgelaufene Toxoplasmoseinfektion hinterlässt bei den Katzen eine bleibende Immunität.

Je nach Umweltbedingungen findet dann die Sporulation der Oozysten statt. In warmer Umgebung bilden sich aus einer Oozyste innerhalb von 48-72 Stunden zwei Sporozysten, aus denen dann vier Sporozoiten entstehen. Sie sind z.B. im Erdreich bis zu zwei Jahre infektiös und überlebensfähig [43].

Werden diese Sporozoiten vom Menschen oral aufgenommen, gelangen sie über das Darmepithel ins Blut und in die Zellen. Dort gehen sie in das Stadium der Tachyzoiten über, das Stadium der raschen Vermehrung des Parasiten [44].

Abb. 4: Darstellung des Entwicklungszyklus *T. gondii* [45]



Die Tachyzoiten vermehren sich durch Endodygonie [46]. Dabei entstehen aus einer Mutterzelle zwei Tochterzellen. Nach einigen Teilungen stirbt die Wirtszelle ab und wird zerstört. Die freigesetzten Tachyzoiten verteilen sich über den Blutstrom und infizieren weiteres Gewebe. Die Tachyzoiten sind in der Lage alle Zellen des Körpers aktiv zu befallen, wodurch gerade bei immungeschwächten Patienten weitreichende Befunde zu beobachten sind [41, 47]. Die Infektion mit Tachyzoiten löst im menschlichen Körper eine starke inflammatorische Reaktion und Gewebeerstörung aus, in deren Folge es zur klinischen Manifestation der Krankheit kommt.

Tachyzoiten werden normalerweise nicht vom Wirt ausgeschieden. Sie sind sehr empfindlich gegenüber dem niedrigen pH-Wert im Magen-Darm-Trakt und spielen somit keine Rolle bei der Übertragung zwischen Tier und Mensch. Durch die Immunantwort des Wirts verlangsamt sich die Teilung der Tachyzoiten, d.h. sie gelangen nun in das Stadium der Bradyzoiten. Diese sind morphologisch identisch mit den Tachyzoiten, teilen sich aber langsamer [48]. Dabei sind sie in der Lage, in unterschiedlichen Geweben Pseudozysten mit einem Inhalt von Tausenden von Bradyzoiten zu bilden. Bevorzugt findet dies in neuronalem und Muskelgewebe statt, aber auch in Leber, Lunge und Nieren. Dort können sie über Jahre in einem Latenzstadium persistieren und infektiös bleiben, ohne den Wirt zu schädigen, oder aber sie sterben ab und hinterlassen verkalkte Gewebereste [49].

Bei einer Abschwächung der Immunkompetenz des Wirts kann es zu einer endogenen Reaktivierung der Infektion kommen. Bei dieser wandeln sich die Bradyzoiten wieder zurück in Tachyzoiten und treiben von neuem die Infektion an [50].

1.2.5 Pathogenese

Toxoplasma gondii ist ein ungewöhnlicher Erreger, der in vitro in der Lage ist, jede Zellart bei Säugetieren, aber auch Zelllinien von Insekten und Fischen zu befallen [51]. Als obligat intrazellulär wachsender Parasit ist es für *T. gondii* überlebenswichtig, schnell in Zellen einzudringen. Nur dort ist er vor der Immunantwort des Wirts geschützt und erhält die Nährstoffe, die er benötigt [52]. Diese Fähigkeit, biologische Barrieren besonders schnell zu durchdringen,

bedingt die Virulenz des Parasiten [44]. Der Wirtsorganismus nimmt entweder Gewebezysten mit Bradyzoiten oder Oozysten mit Sporozoiten auf. Die Bradyzoiten sind gegenüber dem Pepsin im Gastrointestinaltrakt unempfindlich und dringen leicht in die Zellen der Gastrointestinalschleimhaut ein [53]. Die aktive Bewegung von *T. gondii* wird „gliding motility“ genannt. Dabei verändert sich der Parasit nicht in seiner Zellstruktur, sondern bewegt eher gleitend seine Oberfläche [41]. Die Zellmembran von *T. gondii* besteht aus speziellen Proteinen, die über einen Glycosylphosphatidylinositol-Anker an der Membran befestigt sind. Sie spielen bei der initialen Kontaktaufnahme mit der Wirtszelle eine große Rolle [54]. Der dann folgende Eintritt von *T. gondii* in die Wirtszelle ist ein aktiver Mechanismus, bei dem transmembranale Proteine die Aktin/Myosin-Motoren im Erreger mit extrazellulären Liganden verbinden. Im nächsten Schritt induziert der Parasit intrazellulär die Bildung einer Vakuole, die zu 20% vom Erreger selbst stammt und zu 80% aus der Plasmamembran der Wirtszelle besteht. Sie dient zur Ernährung sowie der Manipulation der Funktionen der Wirtszelle [47]. Die weitere Vermehrung findet asexuell über Endodygonie statt. Dabei sprengt der Erreger die Wirtszelle und befällt neue benachbarte Zellen. Es entstehen typische Kennzeichen einer Infektion: Zelltod und fokale Nekrosen, umgeben von einer akuten Entzündungsreaktion [33].

Zelluläre Immunantwort

Die Immunantwort beim immunkompetenten Menschen wird über spezifische Zellarten geleitet, wie Phagozyten, B- und T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen (NK), die die Vermehrung des Parasiten verhindern.

Die Entwicklung des fetalen Immunsystems erfolgt über mehrere Schritte, die zu einer zunehmenden Kompetenz des Abwehrsystems führen. Frühe Virusinfektionen können zu einer langfristigen Störung der Entwicklung des Immunsystems führen [55].

Ab der 4. SSW lassen sich Makrophagen im Dottersack nachweisen und ca. 2 Wochen später beginnt die Komplementsynthese [55].

Bei einer Infektion mit *T. gondii* können diese Makrophagen sowohl als Antigen-präsentierende Zellen als auch als Effektorzellen agieren. Im weiteren

Geschehen aktivieren sie T- und B-Lymphozyten [56]. Beim Embryo sind jedoch erst ab der 7.-9. SSW erstmals Lymphozyten im Blut und Thymus zu finden. Der Beginn der spezifischen Immunabwehr beginnt erst mit dem Auftreten von T-Zellen im Thymus und der Bildung von IgM-Antikörpern [55].

In der 14.-16. SSW finden sich reife Granulozyten, periphere Lymphozyten teilen sich nach Stimulation. Intrauterine Virusinfektionen in den ersten 10 bis 12 SSW. Führen in der Regel zum Absterben des Embryos. Erst ab der 16. SSW kann das fetale T-Zellsystem die Infektion jedoch so kontrollieren, dass es weder zum intrauterinen Tod noch zur Entwicklung von Organdefekten beim Feten kommt [55].

Makrophagen produzieren im immunkompetenten Menschen dabei gleichzeitig eine Reihe von Zytokinen wie z.B. Interleukin-1 (IL-1), IL-2, TNF- α , Interferon- γ sowie Nitrooxide [57]. Sie können aber auch selbst durch Antikörper opsonierte Parasiten phagozytieren und abtöten [33]. Dringen die Erreger selber in einen Makrophagen ein, kann er sich dort ungehindert vermehren und somit die Infektion noch verstärken [58]. Eine massive Interleukin-12-(IL-12-)Antwort von dendritischen Zellen als Reaktion auf den Befall des Wirtsorganismus durch Toxoplasmen steht im Zusammenhang mit dem Versuch, das Parasitenwachstum zu kontrollieren [33].

Ab der 20. SSW kann eine zunehmende Reife des T-Zellsystems durch den Nachweis einer positiv gemischten Lymphozytenreaktion belegt werden. Bei der Geburt ist die T-Zellfraktion gekennzeichnet durch eine Verminderung von T-Helferzellen (CD4) und einem Überwiegen von TH-2-Reaktionen (Bildung von IL-4/5) [55]. Eine Bedeutung wird dem Überwiegen der TH-2-Immunantwort bei persistierenden IgM-AK-Titer bei konnatalen Toxoplasmoseinfektionen zugeschrieben [59].

Der CD 4/8-Quotient ist beim Neugeborenen zugunsten der Suppressorzellen verschoben. CD4+ T-Zellen und CD8+ T-Zellen agieren im ausgereiften Immunsystem synergistisch [60]. Während CD8+ T-Zellen in der akuten Phase direkt zytotoxisch gegen *T. gondii* wirken und als Mediatoren Zytokine sezernieren, erscheinen die CD4+ T-Zellen erst im chronischen Stadium der

Infektion. Nachweislich spielen CD8+T-Zellen zusätzlich eine Rolle bei der Bildung von Gewebezysten [61].

Im immunkompromitierten Menschen oder beim Feten fehlen allerdings Mechanismen oder sind nicht voll ausgereift, die eine Ausbreitung der Tachyzoiten kontrollieren könnten. Somit kommt es zum Fortschreiten der fokalen Zerstörung, sodass eine Schädigung verschiedener Organsysteme resultiert [33].

Humorale Immunantwort

Die humorale Immunantwort verhindert das Andocken der Erreger an die Wirtszelle, indem sie die Liganden durch spezifische Antikörper besetzt [56].

Die endogene fetale IgM-Bildung beginnt ca. mit der 7.-9. SSW, die IgG-Bildung mit der 17. SSW und die IgA-Bildung mit der 30. SSW. Der diaplazentare Transfer von IgG-Antikörpern fängt ungefähr ab der 14. SSW an und ist etwa in der 36. SSW abgeschlossen, so dass die Antikörperkonzentration beim Neugeborenen etwa gleich hoch ist wie bei der Mutter [55].

Die größte Klasse von Antikörpern (AK), die in die Immunantwort bei der Toxoplasmoseinfektion involviert sind, sind die IgG-AK [62]. Der IgG-AK-Spiegel steigt nach der Infektion langsam an und erreicht zwischen dem 6. und 14. Monat seine höchste Konzentration. Danach fällt er wieder ab oder persistiert [63]. Ein stark ausgeprägter Anstieg des IgG-AK-Titers hat sich mittlerweile als Indikator für eine akut ablaufende Toxoplasmoseinfektion etabliert [56].

Spezifische IgM-AK sind ein Zeichen für eine gerade ablaufende Infektion, aber kein Zeichen für eine Reinfektion. Der Titer erreicht seinen Peak zwischen dem 1. und 2. Monat nach erfolgter Infektion und fällt nach 8 Monaten wieder ab [56]. Allerdings wurden auch schon bis zu 31 Monate persistierende IgM-Spiegel gemessen [64]. IgM-AK in Neugeborenen entstammen generell dem Neugeborenen selbst, weil IgM-AK nicht plazentagängig sind. Sie stellen daher einen Weg zur Diagnose der konnatalen Toxoplasmoseinfektion dar [56].

IgA-AK werden von Plasmazellen gebildet und entstehen in der intestinalen Invasionsphase des Parasiten [65]. Nach einer akuten Infektion persistiert der

IgA-Spiegel für 8-9 Monate [66]. IgA-AK können die Plazentaschranke nicht überwinden, gelangen aber in das Kolostrum. Die Muttermilch akut infizierter Mütter weist hohe IgA-Antikörpertiter auf und kann in vitro vor einer Infektion schützen [33]. Persistiert der IgM-AK-Spiegel ohne einen erhöhten IgA-AK-Titer, ist dies ein Zeichen für eine etablierte Immunität [56].

1.2.6 Diagnose

Die Diagnosesicherung einer Toxoplasmoseinfektion unterscheidet sich nach Status des Immunsystems. Dabei kommen unterschiedliche Methoden zur Diagnostik einer Infektion mit *T. gondii* infrage.

Bei immunkompetenten Patienten, auch schwangeren Frauen, werden in erster Linie indirekte, serologische Verfahren zur Antikörpersuche angewendet.

Bei immuninkompetenten Patienten setzt man direkte Nachweisverfahren ein, weil der Antikörper-Nachweis häufig falsch negativ ausfallen kann.

Nach Empfehlung des Robert-Koch-Instituts [67] erfolgt die Diagnose in folgenden Stufen:

1. Stufe: Toxoplasma-Antikörper-Suchtest

Es werden Tests zur Erkennung von Toxoplasma-Gesamt-Antikörpern (IgG und IgM) gemacht. Wird nur nach IgG-AK gesucht, muss bei negativem Befund noch nach IgM-AK gesucht werden. Dies muss insbesondere bei schwangeren Frauen beachtet werden, weil der IgG-AK-Titer in der Frühphase der Infektion noch nicht nachweisbar sein muss, der IgM-AK-Titer jedoch schon.

Sind IgG und IgM negativ, entfallen weitere Tests und man kann davon ausgehen, dass weder eine Infektion besteht noch eine Immunität vorhanden ist.

Ist ein Test positiv, geht man weiter zu Stufe 2.

2. Stufe: Toxoplasma-IgM-Antikörper-Suchtest

Ist der erste Test positiv, soll aus der gleichen Serumprobe IgM-AK bestimmt werden.

Ist dieser Test negativ, kann man von einer inaktiven (latenten) und für die schwangere Frau ungefährlichen Infektion ausgehen. Weitere diagnostische Verfahren sind nicht nötig.

Ist der Test positiv, muss insbesondere bei einer Schwangerschaft oder bei Vorliegen von Symptomen eine weitere Differenzierung in aktive, inaktive oder abklingende Infektion erfolgen.

3. Stufe: Bewertung der Antikörperkonzentration

Die Bewertung der Antikörperkonzentrationen von IgG- und IgM-AK, spielt eine große Rolle in der Einschätzung des Infektionsstatus und sollte in erfahrenen spezial Labors durchgeführt werden. Zusätzliche Verfahren zur Einschätzung des Infektionsstatus sind: Die Bestimmung der Avidität von IgG-Antikörpern (s.u.), die IgA-Antikörperbestimmung, der Immunoblot und quantitative Untersuchungsverfahren (s.u.).

4. Stufe: Beurteilung der Ergebnisse

Eine zusammenfassende Beurteilung von IgG, IgM und IgG-Avidität findet sich in Tabelle 3. Bei der Verdachtsdiagnose einer latenten Infektion, sollte diese durch eine Serumkontrolle in 2 Wochen bestätigt werden.

Bei hohem IgM-Titer, muss unabhängig vom IgG-Titer eine Abklärungsdiagnostik aus derselben Serumprobe stattfinden, da es bei Toxoplasmoseinfektionen jahrelange persistierende hohe IgM-Titer beschrieben sind.

Tabelle 3: Einordnung der serologischen Ergebnisse [67]

IgG	IgM	IgG-Avidität	Ergebnis
Positiv	Negativ	--	Inaktive, latente Infektion
Positiv	Positiv	Hoch	Abklingende oder inaktive Infektion
Positiv	Positiv	Gering	Akute Infektion, weitere Abklärungsverfahren

Indirekte, serologische Erkennung

Bei der indirekten, serologischen Erkennung einer Toxoplasmoseinfektion weist man den Erreger nicht selbst nach, sondern stellt die Diagnose anhand der serologischen Veränderungen die eine Toxoplasmoseinfektion im Körper bewirkt.

Im Einzelnen stehen verschiedene Tests zur serologischen Erkennung einer Toxoplasmoseinfektion zur Verfügung:

- Sabin-Feldman-dye-Test [68],
- Immunfluoreszenz-Antikörper-Test [69],
- ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) [70],
- IgG-Aviditäts-Test [71, 72]. Dieser Test zur Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Infektion hat sich mittlerweile als Standard etabliert. Bei hoher Avidität der IgG-AK ist die Infektion maximal 3-4 Monate alt, bei geringer Avidität ist sie älter als 3 Monate [71-74]. Problematisch ist allerdings, dass die Avidität der IgG-AK nach einer Infektion individuell stark schwanken kann [75].
- Agglutinations- und Differential-Agglutinations-Test
Letztere können genutzt werden, um IgG-AK sicher zu erkennen. Der Differential-Agglutinations-Test hat sich bei schwangeren Frauen zur Unterscheidung von akuten und chronischen Infektionen bewährt [76].
- Der Doppel-Test: IgM-ELISA und IgM-Immunsorbent-Agglutinations-Assay (ISAGA) [77]. Der ISAGA-Test ist sehr sensitiv und spezifisch und wird insbesondere für die Diagnose bei Neugeborenen mit Verdacht auf konnatale Infektion genutzt. Falsch-positive Testergebnisse und hohe, eventuell über Jahre persistierende Titer machen eine zuverlässige Interpretation der IgM-Testergebnisse jedoch schwer [78].
- Kombinierte Zwei-Test-Strategie: IgM-Assay und IgG-Aviditäts-Test mit Wiederholung nach zwei Wochen. Dieses Verfahren ermöglicht sehr gute diagnostische Ergebnisse zur Differenzierung von akuten und abgelaufenen Infektionen [79].

Neugeborene Kinder

Laut Robert-Koch-Institut gilt der Nachweis von spezifischen IgM- und/oder IgA-Antikörpern beim Neugeborenen als Beweis für eine pränatal abgelaufene Infektion [67].

IgM- und IgA-Antikörper können die Plazentaschranke nicht überwinden und stellen so die Basis für eine Serodiagnostik beim Neugeborenen dar. Neonatale Screeningprogramme basieren auf der Erkennung von Toxoplasmose-spezifischen IgM-AK aus dem Blut von PKU-Filter-Karten [80].

Werden bei der Erstuntersuchung nach der Geburt nur IgA-AK gefunden, muss das Ergebnis nach 4-6 Wochen kontrolliert werden [67]. Mit der Kombination von IgM- und IgA-AK-Suchtest bei Neugeborenen kann man 75% der mit konnataler Toxoplasmose infizierten Kinder entdecken [81]. Bei Kindern mit erwarteter pränataler Toxoplasmose und hohem IgG-Titer, aber negativem IgM und IgA, sollte man den vergleichenden Mutter/Kind-IgM/IgA-Westernblot anwenden [82]. Die Diagnose einer konnatalen Toxoplasmose bei Kindern, die seronegativ für IgM- und IgA-AK sind, ist schwierig, weil nicht zwischen maternalen und kindlichen IgG-AK unterschieden werden kann. Die traditionelle Methode ist dann, 12 Monate abzuwarten. Danach würde erneut geprüft, ob die kindlichen Toxoplasmose-spezifischen IgG-AK persistieren, nachdem die maternalen IgG-AK verschwunden sind. Wird das Kind nach der Geburt kontinuierlich mit Sulfadiazin/Pyrimethamin behandelt, kann die Serokonversion aber erst im 2. Lebensjahr nachzuweisen sein, da die Behandlung die Bildung spezifischer IgG-AK beim Kind supprimiert [83].

Es hat sich gezeigt, dass neugeborene infizierte Kinder in erster Linie IgG2 und IgG3 bilden, während als maternale Antikörper meist IgG1-AK finden. Für eine Diagnose bietet sich also zusätzlich die Analyse der AK-Untergruppen an [84]. Kann man im Serum des Kindes verschiedene IgG-Klassen darstellen, bedeutet dies, dass das Kind eigene AK produziert und somit mit Toxoplasmose infiziert ist. Diese unterschiedlichen AK kann man mittels Immunoblot und Immunocomplexing voneinander unterscheiden [85, 86].

Erregernachweis

Der direkte Erregernachweis sichert die Diagnose und ist immer anzustreben.

a) Die Erregeranzucht im Tierversuch oder in der Zellkultur beweist eine aktive Infektion mit vermehrungsfähigen Tachyzoiten [67].

b) PCR: Die Aussagefähigkeit einer PCR hängt von ihrer technischen Qualität ab. Sie ist immer beweisend für eine Infektion, macht jedoch keine Aussage über den Status einer Infektion [67].

Zur Abklärung einer pränatalen Infektion kann die PCR anhand von Nabelschnurblut oder Fruchtwasser durchgeführt werden.

Eine Amniozentese kann erwogen werden, wenn die Infektion der Mutter bereits vier Wochen anhält, wenn vorher keine spezifischen Therapie mit Pyrimethamin/Sulfadiazin durchgeführt wurde (andernfalls besteht die Gefahr des falsch-negativen PCR-Befundes) und die 16. Schwangerschaftswoche bereits erreicht wurde. Bei Verdacht auf pränatale Infektion eines Neugeborenen kann die PCR zum Nachweis des Erregers aus EDTA-Blut oder Liquor sowie Geburtsmaterial (Plazenta, Eihaut, Nabelschnur) eingesetzt werden. Jeder positive Befund sichert die Diagnose einer pränatalen Infektion.

1.2.7 Therapie

Generell sind Indikationen für eine antibiotische Therapie die konnatale Toxoplasmose des Neugeborenen, die okuläre Toxoplasmose und eine aktive Toxoplasmoseinfektion bei immunsupprimierten Patienten [67].

Laut Empfehlungen der Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG) - Arbeitsgemeinschaft für Toxoplasmose 2007 [87], ist es unzulässig, der schwangeren Mutter mit einer diagnostizierten Serokonversion eine Therapie vorzuenthalten, selbst wenn die Effizienz einer materno-fetalen Therapie derzeit nicht sicher belegt ist.

Die wichtigsten Medikamente zur Behandlung einer Toxoplasmose-Infektion werden im Folgenden kurz beschrieben:

- *Spiramycin* ist ein Makrolid-Antibiotikum, welches durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese bakteriostatisch wirkt. Es wird fast ausschließlich zur Behandlung von konnatalen Infektionen in der Frühschwangerschaft verwendet

sowie bei Kindern, die unter einer Therapie mit Pyrimethamin und Sulfonamiden eine Knochenmarksdepression erleiden [88].

- *Pyrimethamin* plus *Sulfonamid* (Sulfadiazin) wirken bakteriostatisch durch Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese. Sie wirken als Antimetaboliten, indem sie kompetitiv die p-Aminobenzoesäure verdrängen. Sie werden in der Therapie bei Schwangeren nach der 16. SSW und bei Kindern angewandt [88].

- *Clindamycin* gehört in die Gruppe der Lincosamide und wirkt als Makrolid-analogon bakteriostatisch durch die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Es ist gut ZNS-gängig und wird bevorzugt bei einer manifesten ZNS-Toxoplasmose verabreicht [88].

- *Atovaquon* ist ein Hydroxynaphthochinon, welches in vitro und in vivo aktiv gegen Tachyzoiten und Gewebezysten wirksam ist, indem es das Cytochrom-System der Protozoen angreift. Es findet seine Anwendung in der Therapie der Toxoplasmose bei AIDS-Patienten [56].

- *Folinsäure* (Formyl-tetrahydrofolsäure) wirkt als Antidot bei Gabe von Folsäureantagonisten und soll gesunde Körperzellen vor der Zerstörung bewahren [88].

Therapie der schwangeren Frau

Bei einem begründeten Verdacht für eine akute Toxoplasmose-Infektion bei einer schwangeren Frau sollte unverzüglich mit der Antibiotika-Therapie begonnen werden. Mögliche Befundkonstellationen um die Indikation für eine Therapie zu stellen sind:

1. Hoher IgG- und hoher IgM-AK-Titer, hohe IgG-Avidität
2. Niedriger IgG- und hoher IgM-AK-Titer [59]

Nach den RKI-Richtlinien 2009 [67] wird schwangeren Frauen bis zur 16. SSW Spiramycin empfohlen, 9 MIU/d aufgeteilt auf zwei bis vier Gaben über drei bis vier Wochen. Ab der 16. SSW wird zu einer Kombination Pyrimethamin/Sulfadiazin geraten: Sulfadiazin 50 mg/kg Körpergewicht (KG) täglich (bis 4 g) aufgeteilt auf vier Gaben und Pyrimethamin 50 mg am ersten Behandlungstag, dann 25 mg an den Folgetagen. Um schwere Knochenmarksschäden zu vermeiden, wird gleichzeitig Folinsäure verabreicht (10-15 mg täglich bis zu vier Wochen).

Die Behandlungsempfehlungen variieren international erheblich; aber auch in Deutschland unterscheiden sich die Behandlungsrichtlinien von Klinik zu Klinik deutlich [89].

Therapie der Neugeborenen

Neugeborene werden nach den Richtlinien des RKI 2009 [67] mit der Kombination Pyrimethamin/Sulfadiazin plus Folsäure behandelt, wobei die Behandlungsdauer von der Schwere der Erkrankung abhängig ist. Die Therapie des Neugeborenen ist unabhängig von einer vorherigen Therapie bei der Schwangeren durchzuführen, wenn eine gesicherte oder mögliche Infektion vorliegt.

Die Standarddosierung von Pyrimethamin beträgt hier 1 mg/ kg KG/Tag und von Sulfadiazin 75-100 mg/kg KG in 2-4 Teildosen/Tag. Dabei sollte initial eine vierwöchige Kombinationstherapie von Pyrimethamin/Sulfadiazin gegeben werden; bei Auftreten einer Knochenmarksdepression wird auf Spiramycin umgestellt. Die gleichzeitige Gabe von 10-15 mg Folsäure pro Woche kann die Gefahr einer Knochenmarksdepression vermindern. Bei symptomatischen Infektionen sollte die Therapiedauer mindesten 6 Monate und bei ZNS-Befall mindestens ein Jahr betragen. Die Therapie sollte wegen der Nebenwirkungen von Pyrimethamin (Myelodepression), seiner Kumulationsgefahr und erheblicher individueller Serumkonzentrationsschwankungen von Blutspiegelbestimmungen begleitet werden [67].

Zu beachten ist, dass die Antikörperproduktion bei therapierten Kindern unterdrückt wird [20].

McAuley et al. wiesen nach, dass sich eine Langzeit-Kombinationstherapie mit Pyrimethamin/Sulfadiazin positiv auf die neurologische Entwicklung des Kindes auswirkt [81]. Andererseits steht außer Frage, dass die Toxoplasmosetherapie in Hinsicht auf chorioretinitische Herde nicht kurativ ist und pränatal erworbene Organschäden ebenfalls kaum beeinflusst werden [90, 91].

1.2.8 Prävention

Ziel der Krankheitsprävention im Gesundheitswesen ist das Verhindern des Auftretens von Krankheiten und das Senken von Morbidität und Mortalität.

Prävention kann man unterteilen in drei Phasen vor und nach Entstehung einer Krankheit:

Die primäre Prävention soll Verhindern dass eine Krankheit erst entsteht, z.B. durch wirksame Hygienemaßnahmen schützt die werdende Mutter sich vor einer möglichen Toxoplasmoseinfektion.

Die sekundäre Prävention soll bei schon entstandener Krankheit die Folgen verringern. Eine mögliche Toxoplasmoseinfektion in der Schwangerschaft kann durch ein Screening frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Die tertiäre Prävention soll den Umgang mit Behinderungen die durch eine Erkrankung aufgetreten sind, verbessern.

Primäre Prävention

Der Primärprävention kommt bei der Übertragung einer Toxoplasmoseinfektion aus infektionsepidemiologischer Sicht die größte Bedeutung zu. Training und Erziehung zu infektionsverhütenden Allgemein- und Hygienemaßnahmen sind einfach in der Durchführung und kosteneffektiv [92]. Zur Primärprävention bei lebensmittelübertragbaren Krankheiten wie der Toxoplasmose dient in erster Linie die Gesundheitserziehung. Dies ist insbesondere entscheidend für Risikopersonen wie seronegative schwangere Frauen und immunsupprimierte Patienten [93]. Dabei ist die Gesundheitserziehung von Schwangeren besonders Erfolg versprechend, da die Frauen hoch motiviert sind, ihr Baby zu schützen. Das Wissen über die Einhaltung von allgemeinen Hygienestandards und Hygienestandards in der Essenszubereitung und über die Haltung von Jungkatzen sind besonders wichtige Faktoren in der Übertragung von Toxoplasmose. Die Studienlage zur Effektivität der Gesundheitserziehung hinsichtlich des Wissens über Toxoplasmose ist jedoch äußerst ungenügend. Durchgeführte Studien zu diesem Thema in Polen, Belgien, Kanada und Frankreich weisen methodische Probleme auf [94, 95]. Sie deuten jedoch darauf hin, dass das Risiko für eine konnatale Toxoplasmoseinfektion durch eine solche Gesundheitserziehung sinken könnte [96]. Das Wissen über die spezifischen

Risikofaktoren für eine Toxoplasmoseinfektion scheint für eine effektive Primärprävention von Bedeutung zu sein [92].

Folgende Risikofaktoren spielen dabei eine Rolle:

1. Alter: Die Prävalenz für Toxoplasmose steigt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an [97]. Die Durchseuchungsrate nimmt in Deutschland um ca. 1% pro Lebensjahr zu. Wobei die Inzidenz einer erworbenen Erstinfektion während der Schwangerschaft bei 0,5 bis 0,6% liegt [19].

2. Lebensraum: Tenter et al. zeigen, dass sich die Prävalenzen innerhalb einzelner Länder stark voneinander unterscheiden, was z.B. auf unterschiedliche klimatische Bedingungen oder unterschiedliche Lebensgewohnheiten der Menschen zurückzuführen sein kann [18, 92].

3. Schwangerschaft: Während einer Schwangerschaft wird die zelluläre Immunantwort durch unterschiedliche Mechanismen, herunterreguliert, was ein erhöhtes Risiko für konnatale Toxoplasmoseinfektionen zur Folge hat [98].

4. Anzahl der Geburten: Frauen mit vielen Kindern haben eine höhere Prävalenz, (14,9%) Kinder mit konnataler Toxoplasmose zu bekommen, als Erstgebärende (8,8%) [99].

5. Immuninsuffizienz: Der Zusammenhang zwischen dem Immunstatus und Infektionen mit *T. gondii* ist gut untersucht. Bei Patienten mit normalem Immunstatus kommt es meistens zu einer asymptomatisch verlaufenden Infektion, während Patienten mit HIV unter einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität leiden [92].

6. Kontakt mit Katzen: Katzen als Hauptwirt scheiden Oozysten aus. Somit gelten Menschen, die Kontakt mit Katzen haben, zur Risikogruppe für Toxoplasmoseinfektionen, dabei speziell schwangere Frauen und immunsupprimierte Patienten. Serologische Untersuchungen von Katzen können den Infektionsstatus klären [100]. Katzen, die eine abgelaufene Infektion hinter sich haben, scheiden vorerst keine Oozysten aus und bleiben bis zu 6 Jahre gegenüber neuen Toxoplasmoseinfektionen immun. Dagegen können sich seronegative Katzen jederzeit infizieren und zum Ausscheider werden [18]. In Studien wurden jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Katzenbesitz und Toxoplasmoseinfektionen nachgewiesen [92]. Katzenhalter

sollten auf Dosen- oder Trockenfutter umstellen und die Kotkästen nur durch Nicht-Risikopersonen reinigen lassen [67].

7. Kontaminierte Lebensmittel und Essgewohnheiten: Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Aufnahme von Gewebezysten über kontaminiertes Fleisch, die häufigste Ursache (30-63%) für Toxoplasmoseinfektionen beim Menschen ist [101]. Dabei spielt Schweinefleisch hierzulande bei durch Lebensmittel übertragenen Toxoplasmoseinfektionen die größte Rolle [102], jedoch können z. B. auch Schafe (Lammfleisch) und Rinder mit Toxoplasmose infiziert sein [101].

Zu diesem Thema spricht das Robert-Koch-Institut folgende Empfehlung aus: Kein Genuss von rohen oder unzureichend erhitzten, gefrosteten oder anders inadäquat behandelten Fleischprodukten. Gewebezysten sind weniger resistent gegenüber Umweltbedingungen als Oozysten, weisen aber dennoch eine hohe Widerstandskraft gegenüber Temperaturwechsel auf. Im Kühlschrank, bei Temperaturen von 1-4°C, überleben sie 4 Wochen und selbst bei Temperaturen von -1°C bis -10°C immer noch 1 Woche [18]. Es hat sich gezeigt, dass Gewebezysten Temperaturen von 60°C über 4 Minuten, von 50°C über 10 Minuten überleben und erst bei Erhitzung auf 67°C effektiv abgetötet werden [103].

- Rohes Gemüse oder Obst vor dem Verzehr gründlich waschen.
- Waschen der Hände vor dem Essen.
- Waschen der Hände nach dem Zubereiten von Essen und Gartenarbeit und dem Besuch von Sandspielplätzen.

8. Unbehandeltes Trinkwasser: Der erste und größte Ausbruch einer Toxoplasmoseepidemie steht im Zusammenhang mit kontaminiertem Trinkwasser 1995 in Victoria/British Columbia, USA. Es wird vermutet, dass Katzenkot ein Trinkwasserreservoir mit Oozysten verunreinigte. Die Inzidenz für eine akute Toxoplasmose war in dem Gebiet, welches durch dieses Trinkwasserreservoir versorgt wurde, dreimal höher als in anderen Regionen. In einer brasilianischen Untersuchung wurde festgestellt, dass das Trinken von ungefiltertem Trinkwasser ein signifikantes Risiko für eine Toxoplasmoseinfektion darstellt. In Brasilien wird auch generell eine erhöhte Seroprävalenz der Bevölkerung festgestellt [19].

9. Die Entwicklung von Impfungen könnte beim Menschen eine Infektion mit *T. gondii* verhindern, aber auch im Bereich der Tiermedizin Anwendung finden und

somit ein großes Erregerreservoir bekämpfen. Bei der Entwicklung von Impfungen konzentriert man sich im Moment auf das SAG1 (Surface-Antigen) der Tachyzoiten. Es stehen aber auch andere Antigene, die von Bradyzoiten und Oozysten exprimiert werden, im Focus von Studien [24].

Sekundäre Prävention

Das Screening auf eine mögliche Toxoplasmoseinfektion während der Schwangerschaft wird in Deutschland nicht flächendeckend durchgeführt, da es nicht in die Mutterschaftsrichtlinien fällt. Es ist somit eine IGe-Leistung, d.h. sie muss von der werdenden Mutter selbst bezahlt werden. Begründet wird dies mit einer nicht ausreichenden Sensitivität und Spezifität der serologischen Screeningverfahren für Toxoplasmose und der nicht ausreichend gesicherten Therapieverfahren im Falle einer Infektion während der Schwangerschaft [5].

Unabhängig davon lauten die Empfehlungen, dass bei seronegativen Frauen drei Screening-Untersuchungen während der Schwangerschaft erfolgen sollten, um eine Infektion mit Toxoplasmose möglichst frühzeitig zu erkennen. Die erste serologische Untersuchung sollte dabei zu einem möglichst frühen Zeitpunkt stattfinden, am besten noch vor der Schwangerschaft. Ein positiver Serologiestatus würde weitere Tests erübrigen, weil dann eine Immunität gegenüber dem Erreger vorliegt. Das Wissen über einen negativen Serologiestatus kann die werdende Mutter dazu motivieren, besondere Hygienemaßnahmen zur Infektionsprophylaxe zu ergreifen [96].

Bei negativem Immunitätsstatus sollten alle drei Monate weitere serologische Untersuchungen erfolgen, um eine Serokonversion möglichst frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Therapie zu beginnen. Ohne genauere serologische Tests ist das Risiko hoch, unbemerkt an einer Infektion zu erkranken, denn die meisten Toxoplasmoseinfektionen verlaufen bei erwachsenen Patienten asymptomatisch und somit unbemerkt von der werdenden Mutter [87].

Sekundäre Prävention in anderen europäischen Ländern

Der Nutzen von Screeningprogrammen für die konnatale Toxoplasmose wird den europäischen Ländern sehr unterschiedlich beurteilt. Hinzu kommt eine unsichere

Datenlage bezüglich der Inzidenz- und Prävalenzraten der konnatalen Toxoplasmose.

In *Frankreich* wurde 1975 ein Screeningprogramm zur Prävention der konnatalen Toxoplasmose eingeführt. Seit 1992 ist dort eine monatliche serologische Untersuchung während der Schwangerschaft vorgesehen [104]. Im Falle einer Serokonversion in der Schwangerschaft werden weitere Untersuchungen angestrebt, u. a. Ultraschalluntersuchungen des Feten oder eine PCR des Fruchtwassers. Das Programm hat folgende Zielsetzungen:

1. Seronegative Frauen sollen identifiziert werden, um ihr Infektionsrisiko durch Gesundheitserziehung zu verringern.
2. Schwangere Frauen mit einer Serokonversion in der Schwangerschaft sollen identifiziert und frühestmöglich behandelt werden, um eine Transmission auf den Fetus zu verhindern.
3. Eine konnatale Toxoplasmose soll in utero gesichert und ihre Behandlung eingeleitet werden.
4. Diagnose und Behandlung von bei Geburt asymptomatischen Kindern, um auch spät auftretende Folgen der Infektion zu verhindern.

In Frankreich rechnet man mit einer durchschnittlichen Serokonversionsrate von 6 bis 7000 Fällen pro Jahr, bei einer Inzidenz für konnatale Toxoplasmose von mindestens 0,1%. Tatsächlich werden jedoch nur 6-700 Fälle von konnataler Toxoplasmose pro Jahr registriert, was auf das durchgeführte Screening und die Behandlung zurückgeführt wird [105].

In *Österreich* sind seit 1975 serologische Untersuchungen in jedem Trimester der Schwangerschaft vorgesehen. Im Falle einer Serokonversion in der Schwangerschaft wird die antibiotische Therapie eingeleitet. Vor der Einführung des Screening-Programms lag die Inzidenz für pränatale Toxoplasmoseinfektionen bei 50-70 pro 10.000 Geburten, im Jahr 1992 lag sie nur noch bei 1 pro 10.000 Geburten [106].

In *Dänemark und Polen* wurde hingegen ein neonatales Screeningprogramm eingeführt, welches sich in Gebieten mit niedrigen Toxoplasmoseraten als besonders kosten-effektiv gezeigt haben soll [107].

1.3 Röteln

1.3.1 Definition Röteln

Röteln sind eine akute Virusinfektion mit Fieber, Lymphadenopathie und Exanthem. Sie tritt bei Kindern und Erwachsenen auf und besitzt ein großes Spektrum an Organmanifestationen. Eine Infektion mit Röteln in der Schwangerschaft kann zu einer fetalen Infektion mit einem hohen Anteil an Missbildungen bei infizierten Feten führen (kongenitales Röteln-Syndrom; CRS).

1962 wurde der Virus erstmals aus Gewebeproben isoliert. 1969 wurde der Rötelnimpfstoff erstmals in den USA zugelassen [33].

1.3.2 Klinisches Bild

Das klinische Bild einer Rötelninfektion unterscheidet sich nach kongenital erworbene Rötelninfektion und postnatal erworbene Rötelninfektion.

Klinisches Bild der kongenital erworbenen Röteln

Das kongenitale Rötelsyndrom fällt in den Komplex der TORCH-Infektionen (Toxoplasma, Others [z. B. Syphilis, Listeriose, Tuberkulose, Parvovirus B19, Varizella-Zoster] Röteln, Cytomegalie und Herpes-Infektionen) [24]. Diese können einhergehen mit einer generalisierten Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie, Petechien, Thrombozytopenie, Anämien, Hydrocephalus, Mikrocephalus, intrakraniellen Kalzifizierungen, Chorioretinitis, Strabismus, Blindheit, Epilepsie sowie psychomotorischer und mentaler Retardierung [81, 108].

Das klassische CRS ist charakterisiert durch eine Kombination aus Herzfehlbildungen, Katarakt und Taubheit, zuerst beschrieben von Norman Gregg, 1941.

Zu den häufigsten Herzfehlbildungen beim CRS zählen: Ventrikelseptumdefekte, persistierender Ductus arteriosus Botalli, pulmonale Stenosen und Fehlbildungen der Aorta. Das Rötelnvirus kann aber auch jedes andere Organ befallen, sodass intrauterine Wachstumsretardierung, Enzephalitis, Mikrozephalus und geistige Retardierung nur einige der weiteren möglichen Fehlbildungen darstellen. Die fetale Rötelninfektion kann auch zum Abort oder zur Frühgeburt führen [109, 110]

Bei 20% der betroffenen Kinder treten Spätmanifestationen wie u. a. Glaukom, Retinopathie, Diabetes mellitus und Schilddrüsendysfunktionen auf. Noch 5% der Patienten leiden unter einer progressiven Panenzephalitis und haben eine erhöhte Inzidenz für nicht-affektive Psychosen [111, 112]. Somit kann CRS als eine chronische Erkrankung betrachtet werden, die den betroffenen Patienten lebenslang begleitet [113].

Der wichtigste Faktor für die Pathogenität des Rötelnvirus ist der Infektionszeitpunkt in der Schwangerschaft. Eine Infektion im ersten Trimenon führt in über 50% der Fälle zu einer fetalen Infektion. Ursache hierfür ist, dass der Fetus im ersten Trimester keine eigene Immunantwort bilden kann, sondern auf das nicht ausreichende mütterliche Immunglobulin G angewiesen ist. Im zweiten Trimenon sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine fetale Infektion auf 25%, weil nun der Fetus eine eigene Immunantwort ausbildet, welche im Laufe der Entwicklung immer stärker wird. Durch die Kombination der eigenen Immunantwort mit der der Mutter kann der Fetus sich vor dem Virus schützen, ihn jedoch nicht eliminieren [109].

Fetale Infektionen sind im ersten Trimenon nicht nur häufiger, sondern verlaufen auch schwerer. Infektionen in der 2. bis 10. Schwangerschaftswoche führen so bei über 90% der infizierten Feten zu Missbildungen, in der 11. bis 18. Woche bei 34% und nach der 18. Woche zu keinen Missbildungen mehr [114, 115].

Klinisches Bild der postnatal erworbenen Röteln [113]

Eine postnatal erworbene Infektion mit dem Virus führt bei Kindern zu einer sehr milde verlaufenden Erkrankung. Bei Erwachsenen kommt es nach einer Infektion häufig zu einer Prodromalphase mit Fieber, Übelkeit und Appetitlosigkeit und einer anschließend mitunter schwer verlaufenden Erkrankung. Dabei sind die häufigsten Symptome Schwellung der postaurikulären Lymphknoten, Fieber und Hautausschlag. Das klassische Rötelnexanthem beginnt im Gesicht und breitet sich über den Körper aus. Es ist makulopapulös und nicht konfluierend, dabei wird es manchmal von einem milden Schnupfen und einer Konjunktivitis begleitet. Das Exanthem hält drei bis fünf Tage an. Generell ist die Pathologie benigne und nachfolgende Komplikationen der Infektion kommen selten vor, können aber einen schwierigen Krankheitsverlauf beinhalten.

Beschrieben sind u. a. eine Arthritis der Finger- und Handgelenke und/oder der Kniegelenke, welche meist mehrere Wochen andauert. Des Weiteren können Blutungen auf Grund von Thrombozytopenie und Gefäßschädigungen auftreten. Die Thrombozytopenie kann Wochen bis Monate bestehen bleiben.

Eine gefürchtete Komplikation ist die Rötelnenzephalitis mit einer Letalität von 20-50%. Sie tritt jedoch viel seltener auf als die Masernenzephalitis.

1.3.3 Ätiologie

Das Rötelnvirus, ein Togavirus, ist der einzige humanpathogene Vertreter der Rubiviren und eng mit den Alphaviren verwandt. Das Rötelnvirion besteht aus einem inneren ikosaedrischen Kapsid aus RNS und Protein, das von einer lipidhaltigen Hülle mit einem Durchmesser von etwa 60 nm umgeben ist. Die mit Röteln assoziierten Strukturproteine sind E1 und E2 (transmembrane Hüllenglykoproteine) sowie C (Kapsidprotein, das die virale RNS umhüllt) [116].

Der Virus kommt weltweit vor. Es gibt kein tierisches Reservoir und es ist auch keine Übertragung über Insekten bekannt. Das Virus wird durch Tröpfcheninfektion übertragen und infiziert zuerst den Respirationstrakt. Danach breitet es sich weiter über den Blutkreislauf aus [33, 117].

1.3.4 Pathogenese [113]

Die Inkubationszeit des Rötelnvirus beträgt durchschnittlich 18 Tage (12-23 Tage). Kontagiosität besteht unabhängig davon, ob die Infektion symptomatisch oder subklinisch verläuft.

Bei postnatal erworbenen Röteln wird das Virus während der Prodromalphase der Krankheit und bis über eine Woche nach Krankheitsbeginn ausgeschieden.

Kinder mit kongenitalem Röteln Syndrom (CRS) können den Virus über den Respirationstrakt und den Urin bis zu einem Alter von zwei Jahren ausscheiden.

Der typische Hautausschlag ist immunologisch bedingt und korreliert mit der Entwicklung von spezifischen Antikörpern. Die Virämie kann bereits ein bis zwei Wochen vorher nachgewiesen werden und endet innerhalb weniger Tage nach Beginn des Ausschlags.

Generell ist der Rötelnvirus nicht zytotoxisch. Er erlaubt den befallenen Zellen weiterzuleben, jedoch wachsen sie langsamer und haben eine verkürzte

Lebensdauer. Durch chromosomale Schädigungen kommt es zur Hemmung der Mitose. Zusätzlich werden Gewebnekrosen ohne Entzündungen in vielen verschiedenen Organen beobachtet. Diese Veränderungen auf zellulärer Ebene führen dazu, dass sich der Fetus nicht mehr normal entwickeln kann.

1.3.5 Diagnose

Die klinische Diagnosestellung bei konnatal erworbenen Röteln kann schwer fallen, da sie oft klinisch asymptomatisch verlaufen. Im Routinelabor zeigen sich lediglich eine Leukopenie und atypische Lymphozyten.

Indirekte, serologische Verfahren

- Der am häufigsten eingesetzte Test ist *ELISA* (Enzyme-linked Immunosorbent assay) für IgG- und IgM-Antikörper, wobei der IgG-Titer von der Akutphase bis zur Rekonvalenszenz um mindestens das Vierfache angestiegen sein muss [118].

- Für eine präzise Diagnostik ist die zusätzliche Bestimmung der *IgG-Avidität* von Vorteil. Sie dient dazu zwischen einer akuten Infektion und anderen Prozessen (z.B. Reinfektion, abgelaufene Infektion oder Zustand nach Impfung) zu unterscheiden [119].

- Auch der Nachweis von Röteln-spezifischen IgM-Antikörpern durch einen *Enzym-immunoassay (EIA)* ist möglich, kann jedoch sowohl falsch-negativ als auch falsch-positiv sein [120].

Die eindeutige Diagnose für ein CRS wird anhand der Isolation von IgM-Antikörpern und/oder durch den Nachweis der Persistenz von speziellen Rötelantikörpern über das erste Lebensjahr hinaus gestellt. Die Diagnose gilt auch als gesichert bei einem Antikörper-Titeranstieg im ersten Lebensjahr ohne Rötelnimpfung.

Direkter Erregernachweis

Die Isolation von Rötelnviren aus Rachenspülflüssigkeit, Urin und anderen Sekreten ist schwierig, aber besonders beim Verdacht auf CRS gerechtfertigt.

Es können auch Gewebeproben, Blut oder Liquor zum Nachweis von Rötelnantikörpern mittels monoklonaler Antikörper oder zu Ermittlung der Virus-RNS mittels In-situ-Hybridisierung und Polymerasekettenreaktion verwendet werden [121].

Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten eröffnen der Ultraschall und die invasiven Verfahren Amniozentese, Chordozentese und Chorionzottenbiopsie. Der Ultraschall hat den Vorteil nicht-invasiv zu sein, allerdings weisen nicht alle Feten mit CRS im Ultraschall eindeutige Zeichen für eine Infektion auf [117]. Mithilfe der invasiven Techniken gewonnene Gewebe- und Blutproben ermöglichen einen direkten Nachweis des Virus bzw. Virusgenoms oder aber spezifischer Rötelnantikörper. Dies ist jedoch frühestens 6 bis 8 Wochen nach der Infektion der Mutter möglich [122]. Zu bedenken ist, dass die pränatalen invasiven Untersuchungsmethoden selbst im Zusammenhang stehen mit Fehlgeburten und frühzeitigen Beendigungen von Schwangerschaften [123].

1.3.6 Therapie

Es existiert keine spezifische Therapie der Rötelninfektion. Fieber, Arthralgien und Arthritis werden symptomatisch behandelt. Bei einer maternalen Infektion wurde die Gabe von hochdosiertem Immunglobulin versucht. Dies verhinderte jedoch nicht die Virämie bei der Mutter und wird nicht weiter angewandt [117].

1.3.7 Prävention

Primäre Prävention [124]

In der Primärprävention der Rötelninfektion hat die Impfung die größte Bedeutung. Wirksame Hygienemaßnahmen zur Verhütung von Rötelninfektionen existieren nicht [124]. Den Lebendimpfstoff gibt es seit 1969 in den USA. In Deutschland (BRD) wurde die Rötelnimpfung 1974 eingeführt. Sie wird seit 1980 als Kombinationsimpfung (mit Masern und Mumps) empfohlen und führt bei über 95% zu einer Serokonversion [33].

Erst wenn Impfraten von über 90% der Kleinkinder im Laufe des 2. Lebensjahres erreicht werden, können auch in Deutschland die konnatalen Röteln ausgerottet werden. Die WHO hatte das Ziel formuliert, das kongenitale Rötelsyndrom (CRS) in Europa bis zum Jahre 2010 zu eliminieren.

Die Röteln-Schutzimpfung wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut empfohlen. Sie sollte mit einer trivalenten Vakzine gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR-Impfstoff) durchgeführt werden. Die Impfung soll in der Regel zwischen dem 11. und dem 14. Lebensmonat, möglichst bis zum Ende des 2. Lebensjahres erfolgen, um den frühestmöglichen Impfschutz zu erreichen. Zur Erfassung von Nonrespondern (etwa 5%) und damit zur Schließung von Immunitätslücken empfiehlt die STIKO generell eine 2. MMR-Impfung. Diese kann frühestens vier Wochen nach der 1. MMR-Impfung erfolgen; sie sollte möglichst bereits im 2. Lebensjahr, spätestens aber vor der Aufnahme in eine Kindereinrichtung durchgeführt werden. Aus epidemiologischer Sicht ist die Schuleingangsuntersuchung der späteste Zeitpunkt, die 2. MMR-Impfung zu veranlassen. Sollte auch dieser Termin versäumt worden sein, kann die 2. MMR-Impfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nachgeholt werden; bei Frauen im gebärfähigen Alter auch später, damit der unverzichtbare Schutz vor einer Rötelnembryopathie gesichert ist.

Seit Juli 2006 ist in Deutschland ein Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff verfügbar, der in zwei Dosen gegeben werden soll; in Anlehnung an die Impfempfehlung für MMR möglichst mit der ersten Dosis im Alter von 11–14 Monaten und der zweiten Dosis im Alter von 15–23 Monaten.

Das in Deutschland gegenwärtig zu lösende Problem besteht darin, die vorhandenen Impfempfehlungen erfolgreich umzusetzen. Während die 1. MMR-Impfung noch eine vergleichsweise hohe Akzeptanz besitzt (erreichte Impfquote bei Schulanfängern 2008 95%), ist die Impfquote der 2. MMR-Impfung bei Schulanfängern immer noch unbefriedigend (2008: 88,7%).

Zur Immunitätslage in Deutschland liegen Seroprävalenzstudien aus den Jahren 1990 bis 1998 vor: Selektive Impfungen von jungen Mädchen und Frauen ab dem 13. Lebensjahr haben in der weiblichen Bevölkerung erreicht, dass die bei der natürlichen Durchseuchung noch bestehenden Immunitätslücken im jungen Erwachsenenalter zunehmend besser geschlossen wurden. Dennoch kommt es in Deutschland immer noch zu konnatalen Rötelnkrankungen. Im Jahr 1999 wurden vier, im Jahr 2000 fünf Fälle gemeldet; es gibt Hinweise auf eine erhebliche Untererfassung. Auf Basis von Laborbefunden wird geschätzt, dass die Zahl der Erkrankungen möglicherweise um den Faktor 10 höher liegt. Nach

Einführung der Meldepflicht für konnatale Rötelninfektionen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahre 2001 wurden in den Jahren 2001 und 2002 je eine Rötelnembryopathie gemeldet.

Die endemische Viruszirkulation hält an und gefährdet die Frauen in der Frühschwangerschaft, die Hauptzielgruppe der Rötelnprophylaxe [124].

Sekundäre Prävention

Das Screening für Röteln ist in den deutschen Mutterschaftsrichtlinien enthalten und wird somit von den Krankenkassen als Leistung übernommen und flächendeckend durchgeführt. Bei jeder schwangeren Frau soll zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Röteln-Hämagglutinationshemmtest (Röteln-HAH) durchgeführt werden. Ist die Rötelnimmunität nicht gewährleistet, sollte in der 16.-17. Schwangerschaftswoche ein zweiter Test stattfinden, um eine mögliche Serokonversion innerhalb dieses Zeitraumes auszuschließen [4].

Beide dargestellte Krankheiten ähneln sich in der Ausprägung des klinischen Bildes, wenn es zu einer konnatalen Infektion des Feten kommt. Eingesetzte serologische Untersuchungen sind in der Lage diese Infektionen zu erkennen und ermöglichen es Therapieschritte frühzeitig einzuleiten. In Deutschland wird ein flächendeckendes Screening für Rötelninfektionen bei schwangeren Frauen angeboten und von der Krankenkasse bezahlt. Ein Screening für Toxoplasmoseinfektionen wird jedoch nicht als Leistungen von den Krankenkassen angeboten. Uns stellte sich daher die Frage ob soziale und ökonomische Gründe eine Rolle bei der Teilnahme am Screening für Toxoplasmose spielen. Um festzustellen ob es zu einer höheren Teilnahme am Screening kommt, wenn soziale und ökonomische Faktoren keine Rolle spielen haben wir die Daten vom flächendeckend durchgeführten Rötelnscreening zum Vergleich herangezogen. Gesondert betrachtet haben wir dabei die Faktoren Alter, Familienstand, feste Partnerschaft, Bildungsabschluss, Erwerbstätigkeit und Einkommen der Mütter im Bezug zur Teilnahme am Screening für Röteln und Toxoplasmose.

2 Material und Methoden

2.1 Die SNIp-Studie [125]

Im Rahmen der Community Medicine, ein Schwerpunkt der Universität Greifswald, entstand in Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendmedizin, sowie der Geburtshilfe die SNIp-Studie. Sie widmet sich dem Thema „Surveillance of Neonates in Pomerania“, kurz SNIp.

Ziel dieser Studie ist es, Informationen über die Neugeborenenengesundheit, -morbidity und -mortality zu sammeln. Diese detaillierten Informationen sollen dazu genutzt werden, Prävalenzen für Neugeborenenenerkrankungen und ihre Risikofaktoren zu bestimmen. Gleichzeitig dient die SNIp-Studie zur Kontrolle der Qualität der Schwangeren- und Neugeborenenbetreuung und gegebenenfalls zu deren Verbesserung.

In einer einjährigen Pilotphase von Mai 2002 bis Februar 2003 wurden die umfangreichen Erhebungsinstrumente entwickelt und ständig verbessert. Dazu wurden die Interviewer speziell geschult, die Logistik und die Techniken der Gewinnung des Biomaterials wurden verbessert. Es wurde ein effizientes Datenmanagement eingeführt und eine Bio-Daten-Bank aufgebaut.

Die Studienphase begann am 1. März 2003 und endete am 30. November 2008. In diesem Zeitraum wurden in Greifswald und im Landkreis Ostvorpommern laut Statistischem Landesamt 7.220 Kinder geboren, von denen ca. 95% in der Studie erfasst wurden, bei ca. 75% der erfassten Geburten erklärten sich die Befragten bereit, über die Standarderhebung hinaus auch an der weiteren Studie teilzunehmen. Diese beinhaltete Datenerhebungen aus der Krankenakte, dem Mutterpass, einem persönlichen Arztgespräch und einem persönlich auszufüllenden Fragebogen. Zusätzlich wurden Proben des Nabelschnurbluts und der Plazenta, sowie bei einem Teil der Mütter eine Probe der Mundschleimhaut gewonnen. Diese wurden in eine Bio-Material-Bank (BMB) für Neugeborenen-DNA, Nabelschnurblut, Plazentaprobe und seit 2007 auch DNA der mütterlichen Mundschleimhaut aufgenommen.

Für die vorliegende Analyse werden Daten aus der Krankenakte und aus dem selbst auszufüllenden Fragebogen verwendet.

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

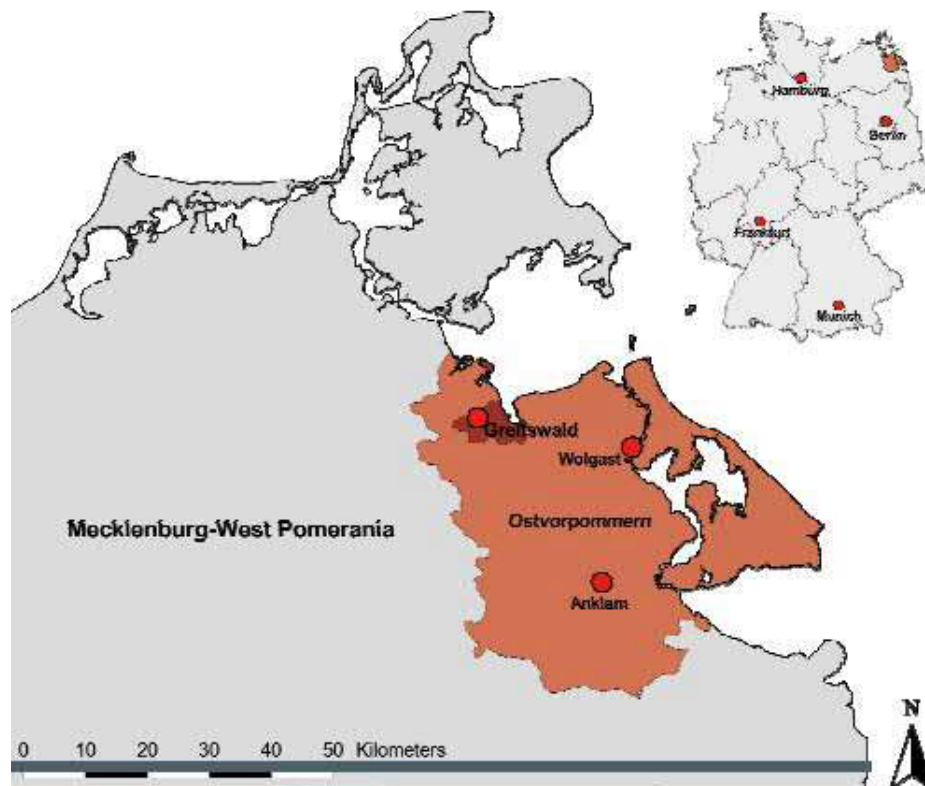
Die SNIIP-Studie ist eine prospektive populationsbasierte Untersuchung, in der inklusive der Pilotphase Daten von Schwangeren zwischen 2002 bis 2008 gesammelt wurden. Die vorliegende Studie wertet retrospektiv die Daten der Krankenakten und des Fragebogens zum Thema Toxoplasmose- und Rötelnimmunisierung in Zusammenhang mit sozioökonomischen Einflussfaktoren aus. Die sozioökonomischen Daten und der jeweilige Immunstatus der Frauen wurden in drei verschiedenen Analysen untersucht (vgl. Datenauswertung).

Eine erste Analyse prüft den Immunstatus der Frauen hinsichtlich Toxoplasmose bzw. Röteln. Eine zweite Analyse erfasst die Teilnahme bzw. Nicht-Teilnahme an den Screenings für Toxoplasmose bzw. Röteln und setzt diese in Bezug zu den erfassten sozioökonomischen Daten. Die dritte Analyse untersucht die Teilnahme an einem zweiten Toxoplasmose-Screening ebenfalls in Abhängigkeit von den sozioökonomischen Faktoren. Diese Untersuchung fand nur in der Pilotphase der Studie statt.

2.2.2 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, musste die Geburt im Studienzeitraum stattgefunden haben und der Teilnehmer muss in der Region Ost-Vorpommern mit den Postleitzahlen (PLZ) 17389-17999 oder in den Orten Karlshagen, Neuendorf und Wietstock mit dem Bereich der PLZ 17379 seinen festen Wohnsitz haben. Darüber hinaus wurden Neugeborene, die aus anderen Einzugsgebieten kamen und in das Perinatalzentrum der Universität Greifswald verlegt wurden, mit Frühgeburtlichkeit, großen Fehlbildungen und der Diagnose Small for Gestational Age in die Studie eingeschlossen.

Abb. 5: Einzugsbereich der SNIIP-Studie [126]



Beteiligte Einrichtungen

a) Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Greifswald

Direktor: Prof. Dr. med. Straube (em.)

b) Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Greifswald, Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin.

Leitung.: Prof. Dr. med. Ch. Fusch

c) Kreiskrankenhaus Wolgast Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: CHA. Dr. med. Gürtler,

d) Kreiskrankenhaus Wolgast Abteilung für Kinderheilkunde

CHÄ Dr. med. Würfel

e) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Lukas- Hospitals Anklam

Direktor: ChA. DM Michel

f) Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin des Lukas- Hospitals Anklam

Leitung: Prof. Dr.Ch. Fusch der Universitätskinderklinik Greifswald.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren sprachliche Verständigungsprobleme, nicht volljährige Mütter ohne Einverständniserklärung der Eltern, Fehlgeburt, früher Kindstod, Kinder die zur Adoption freigegeben wurden und andere Kriterien welche ein Interview unmöglich machten (psychologischer Status, Kognitive Fähigkeiten).

Bei Müttern die die Teilnahme verweigert haben oder bei denen es nicht möglich war eine Einwilligung zu bekommen wurden lediglich minimale anonyme Daten über den Gesundheitszustand des Neugeborenen erhoben. Bei diesen Kindern wurde auch kein Biomaterial entnommen.

Die hier durchgeführten Analysen beruhen auf populationsbasierten Zahlen, so dass Geburten die von außerhalb der Studienregion stammen, ausgeschlossen wurden. In dem Zeitraum von Mai 2002 bis November 2008 wurden somit insgesamt 5403 Schwangerschaften für unsere Analysen verwertet.

2.2.4 Patienten und Methode

Jeder potenzielle Teilnehmer bekam eine Aufklärungsbroschüre und wurde zusätzlich von Hebammen und Studienärzten zum Ziel und Ablauf der Studie aufgeklärt.

Nachdem eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben worden war, wurden die Mütter in einem direkten Interview von geschulten Studienärzten befragt. Im Anschluss daran bekam jeder Teilnehmer einen Fragebogen, den er selbst ausfüllen musste. Zusätzlich sammelte der Interviewer Daten aus dem Mutterpass und der Krankenakte.

Von jedem Teilnehmer wurden persönliche Daten, medizinische Akten, das Interview der vom Teilnehmer ausgefüllte Fragebogen erhoben, sowie das Biomaterial entnommen [126].

2.2.5 Datenschutz

In Deutschland unterliegt das Sammeln von personenbezogenen Daten und von menschlicher DNA strengen Gesetzen (u.a. BDSG). Die Studie wurde im Einklang mit den internationalen Richtlinien zur ethischen Datenerhebung und basierend auf der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die SNiP-Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Greifswald und vom Datenschutzbeauftragten des Landes Mecklenburg-Vorpommern geprüft und bestätigt.

2.2.6 Datenauswertung

Für die Analysen I und II wurden die Daten der Pilot- und Hauptphase der Studie gemeinsam ausgewertet, da sich die Führung und Auswertung der Krankenakten und die verwendeten Bausteine des Fragebogens von der Pilot- zu Hauptphase der Studie nicht veränderten.

Die unterschiedlichen Gesamtheiten der Frauen bei den jeweils untersuchten Kriterien ergeben sich daraus, dass jeweils ein Teil der Fragebogeneinträge bzw. Auszüge der Krankenakte fehlte oder z. B. wegen Widersprüchlichkeit nicht verwertbar war.

Analyse I: Die Screening-Daten zur Immunität gegenüber Toxoplasmose (n= 5402 (99,98%)) und Röteln (n= 4685 (86,71%)) wurden von 5403 Müttern im Zeitraum Mai 2002 bis November 2008, also in der Pilot- und Hauptphase der Studie, erhoben.

Analyse II:

Um die Bereitschaft zur Teilnahme am Toxoplasmose- (n= 5402 (99,98%)) und Röteln-Screening (n= 4685 (86,71%)) zu untersuchen, wurden die Frauen in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Frauen, die ein Toxoplasmose und/oder Röteln-Screening durchgeführt haben,
2. Frauen, die kein Toxoplasmose und/oder Röteln-Screening durchgeführt haben.

Diese Daten wurden mittels statistischer Verfahren in Beziehung zu folgenden sozioökonomischen Daten gesetzt: Alter, Familienstand, feste Partnerschaft, Bildungsabschluss, Erwerbstätigkeit und Einkommen.

Analyse III: Zusätzlich wurde im Zeitraum der Pilotphase von Mai 2002 bis März 2003 im Falle einer nicht vorhandenen Immunität gegen Toxoplasmose beim ersten Screening der Schwangeren noch die Durchführung eines Zweitscreenings erfasst (n = 653) und in Relation zu sozioökonomischen Faktoren und den Immunstatus gesetzt.

2.2.7 Statistische Verfahren

Die erhobenen soziodemografischen Variablen werden je nach Art der Information durch deskriptive Statistiken in Form von Mittelwerten, Standardabweichungen, Range oder Prozentangaben dargestellt.

Die gesammelten Daten wurden in einer Datenbank von Microsoft Access gespeichert. Nach einer durchgeführten Datennutzungsanzeige bei der Studienleitung wurden die Daten in einer statistischen Analyse nach Steel und Torrie unter Nutzung eines Computerprogramms (SPSS/ PC + TM 18.0, Base Manual for the IBM PC/XT/AT an PS/2V, Release 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA, 2004) mit dem Chi-Quadratstest nach Pearson sowie nach Fisher's exact Test analysiert ($p < 0,05$) [125].

Die *erste Analyse* untersucht die Frauen nach ihrem Immunitätsstatus für Toxoplasmose/Röteln.

Kategorien: positiver Immunitätsstatus, negativer Immunitätsstatus, Hinweis für eine akute Infektion, keine Teilnahme am Screening.

In der *zweiten Analyse* wurde dann die jeweilige Teilnahme am Screening-Verfahren (Toxoplasmose/Röteln) mit den folgenden soziodemographischen Variablen in Bezug gesetzt:

1. Alter
2. Familienstand, Kategorien: verheiratet und mit Ehepartner zusammenlebend, verheiratet ohne Ehepartner zusammenlebend, ledig, geschieden, verwitwet
3. Feste Partnerschaft, Kategorien: ja/nein
4. Bildungsanamnese, Kategorien: Abitur, Fachhochschulabschluss, Realschulabschluss, Hauptschulabschluss, ohne Abschluss, noch in Schule
5. Erwerbsgrad, Kategorien: erwerbslos, angestellt, anderes (Erziehungsurlaub, Auszubildende)

6. Einkommen, Kategorien: niedrig (<1000 €), mittel (1000-2500 €), hoch (>2500 €)

In der *dritten Analyse* wird die Teilnahme an einem zweiten Toxoplasma-Screening und der Immunitätsstatus für Toxoplasma untersucht für den Zeitraum der Pilotphase der Studie (Mai 2002 bis März 2003).

Kategorien: positiver Immunitätsstatus, negativer Immunitätsstatus, Hinweis für eine akute Infektion, keine Teilnahme am Screening.

2.2.8 Qualitätssicherung, Finanzierung und Ethikkommission [125]

Die erhobenen Daten wurden nach Pseudonymisierung durch einen medizinischen Dokumentar in einer Access-Datenbank eingegeben. Zur Sicherung der Richtigkeit der Dateneingabe erfolgte eine Doppeleingabe von 10% der Daten in einer zweiten Access-Datenbank durch einen Studienarzt. Alle 4 Monate erfolgte ein Abgleich der eingegebenen Daten, um eventuelle Unstimmigkeiten zu entdecken und zu beheben. Diese zweite Datenbank wird gesondert von den übrigen Daten gesichert und hat keine Verbindung zu einem Netzwerk.

Die Finanzierung erfolgte durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als NBL3-Projekt (Förderung der klinischen Forschung in den neuen Bundesländern, Stufe 3).

Für die Durchführung der Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Greifswald vor.

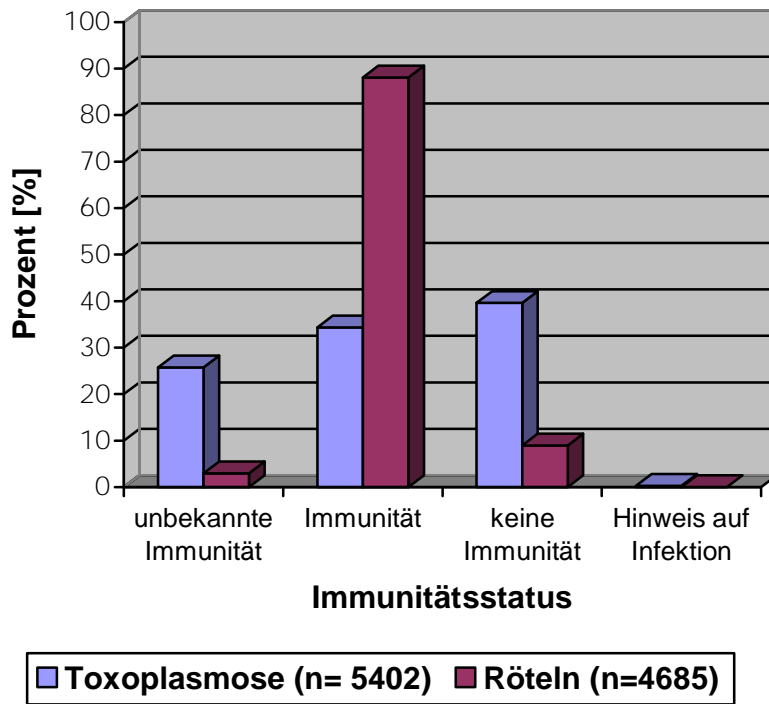
3. Ergebnisse

3.1 Analyse I: Untersuchung des Immunitätsstatus beim Screening für Toxoplasmose und Röteln im Zeitraum Mai 2002 bis November 2008

Die Untersuchung des Immunstatus gegenüber Toxoplasmose ergibt bei den erfassten schwangeren Frauen (Grundgesamtheit n = 5403; Zeitraum Mai 2002 bis November 2008) folgendes Bild: Es wird bei 1856 Frauen (34,36% von n= 5402) eine Immunität gegenüber Toxoplasmose gefunden. Keine Immunität gegenüber Toxoplasmose liegt bei 2140 (39,61% von n= 5402) der Mütter vor. Außerdem zeigen sich bei 15 (0,28% von n= 5402) der schwangeren Frauen Hinweise auf eine gerade akut ablaufende Toxoplasmoseinfektion während der Schwangerschaft. Keine Daten zum Toxoplasmose-Immunitätsstatus liegen bei 1391 Schwangeren (25,75%) vor.

Die Untersuchung des Immunstatus gegenüber Röteln ergibt bei den erfassten Frauen (Grundgesamtheit n = 5403; Zeitraum Mai 2002 bis November 2008) eine Immunität bei 4128 Frauen (88,11% von n= 4685) gegenüber Röteln. Keine Immunität gegenüber Röteln bei 419 (8,94% von n= 4685) der Mütter und es findet sich kein Hinweis für eine akut ablaufende Rötelninfektion. Zum Röteln-Immunitätsstatus fehlen die Daten bei 138 (2,95% von n= 4685) der Teilnehmerinnen.

Abbildung 6: Immunitätsstatus der Schwangeren gegenüber Toxoplasmose und Röteln in Prozent [%] beim 1. Toxoplasmose-Screening



3.2 Analyse II: Teilnahme am 1. Toxoplasmose- und Röteln-Screening im Zeitraum Mai 2002 bis November 2008

Die Teilnahme an einem ersten Toxoplasmose-Screening als individuelle Gesundheitsleistung wurde von Mai 2002 bis November 2008 von 74,25% (n=4011 von 5402) der in die Studie eingeschlossenen Frauen (n=5403) genutzt. Im selben Zeitraum nahmen 97,05% (n=4547 von 4685) an einem frühen Röteln-Screening als standardisierte Gesundheitsleistung der Krankenkassen im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien teil. Mithin nahmen 22,8% mehr Frauen am Röteln-Screening als am Toxoplasmose-Screening teil.

Nicht teil nahmen 25,75% (n=1391 von 5402) der Frauen am Toxoplasmose-Screening und 2,95% (138 von 4685) am Röteln-Screening.

Tabelle 4: Teilnahme schwangerer Frauen am 1. Screening für Toxoplasmose und Röteln in Prozent [%]

	Teilgenommen [%]	Nicht teilgenommen [%]
Toxoplasmose-Screening ^a	74,25	25,75
Röteln-Screening ^b	97,05	2,95

^a 1. Toxoplasmose-Screening n= 5402

^b Röteln-Screening n= 4685

3.2.1 Zusammenhang des Einflussfaktors „Alter“ auf die Teilnahme am Screening

In einer Korrelation zwischen der Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening und dem Alter der Mütter, zeigt sich, dass die Mütter, die am Screening für Toxoplasmose teilgenommen haben, 0,51 Jahre älter sind als die nicht teilnehmenden Mütter (n= 5397, p= 0,003). Dieser Altersunterschied ist somit statistisch signifikant (p<0,01)

Kein statistisch signifikanter Altersunterschied konnte bei der Teilnahme bzw. nicht Teilnahme am Röteln-Screening festgestellt werden (n= 4680, p= 0,648).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Alter in Jahren [J] und Teilnahme am 1.Toxoplasmose- bzw. Röteln-Screening; *p<0,01

	Durchschnittliches Alter der teilnehmenden Frauen [J]	Durchschnittliches Alter bei Frauen, die nicht teilnehmen [J]
Toxoplasmose-Screening ^a	27,62*	27,11*
Röteln-Screening ^b	27,53	27,32

^a 1. Toxoplasmose-Screening n= 5397

^b Röteln-Screening n= 4680

* p<0,01

3.2.2 Zusammenhang des Einflussfaktors „Familienstand“ auf die Teilnahme am Screening

Bezüglich des möglichen Zusammenhangs zwischen einer Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening und dem Familienstand der schwangeren Frauen, stellt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang dar (n= 3399, p< 0,000). Dabei weisen Mütter die verheiratet sind und mit dem Ehepartner zusammenleben, mit 74,5% eine höhere Teilnahmerate am Toxoplasmose-Screening auf, als mit 60% jene Mütter, die vom Ehepartner getrennt leben oder geschieden sind. Ledige Mütter nehmen mit 75,5% ebenfalls deutlich häufiger an einem 1. Toxoplasmose-Screening teil als getrennt lebende Verheiratete (60,0%) oder geschiedene Mütter (59,8%).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Familienstand und Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening in Prozent [%]

Familienstand ^a	Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening [%] **	Keine Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening [%]
Verheiratet	74,5	25,5
Verheiratet, von Partner getrennt	60,0	40,0
Ledig	75,5	24,5
Geschieden	59,8	40,2
Verwitwet	100	0,0

^a n = 3399 (62,91%) von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen

**p <0,001

Bei der Teilnahme am Röteln-Screening in Abhängigkeit vom Familienstand ist kein statistischer signifikanter Zusammenhang darzustellen (n= 3399, (62,91% von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen, p= 0,042). Verheiratete Frauen nehmen zu 97,3% und verheiratete und vom Partner getrennt lebende Frauen zu 91,1% am Röteln-Screening teil. Auch die Gruppen der ledigen (97,9%), der geschiedenen (98,3%) und der verwitweten (100%) Frauen weisen eine durchgehend hohe Teilnahme am Röteln-Screening auf.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Familienstand und Teilnahme am Röteln-Screening in Prozent [%]

Familienstand ^a	Teilnahme am Röteln-Screening [%]*	Keine Teilnahme am Röteln-Screening [%]
Verheiratet	97,3	2,7
Verheiratet, von Partner getrennt	91,1	8,9
Ledig	97,9	2,1
Geschieden	98,3	1,7
Verwitwet	100	0,0

^a n= 3399 (62,91%) von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen

* p= 0,042

3.2.3 Zusammenhang des Einflussfaktors „feste Partnerschaft“ auf die Teilnahme am Screening

Die Untersuchung des möglichen Einflussfaktors „feste Partnerschaft“ für die Teilnahme am Toxoplasmose-Screening ergibt eine signifikante höhere Teilnahme bei Müttern die in fester Partnerschaft leben (76%) gegenüber Müttern die ohne festen Partner leben (67,1%) (n= 4779 (88,47% von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen), p<0,001).

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Partnerschaft und Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening in Prozent [%]

Partnerschaft ^a	Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening [%] **	Keine Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening [%]
Feste Partnerschaft	76,0%	24,0%
Ohne feste Partnerschaft	67,1%	32,9%

^a n= 4779 (88,47%) von n= 5403 in die Analyse einbezogener Frauen

** p<0,001

Im Gegensatz dazu gibt es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Faktor „feste Partnerschaft“ und der Teilnahme am Röteln-Screening. 97,4% der Frauen die am Röteln-Screening teilnehmen leben in einer festen Partnerschaft und auch von den Frauen ohne feste Partnerschaft nehmen 95,7% am Röteln-Screening teil (n= 4102 (75,92% von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen) p=0,088)

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Partnerschaft und Teilnahme am Röteln-Screening in Prozent [%]

Partnerschaft ^a	Teilnahme am Röteln-Screening [%]*	Keine Teilnahme am Röteln-Screening [%]
Feste Partnerschaft	97,4%	2,6%
Ohne feste Partnerschaft	95,7%	4,3%

^a n= 4102 (75,92%) von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen

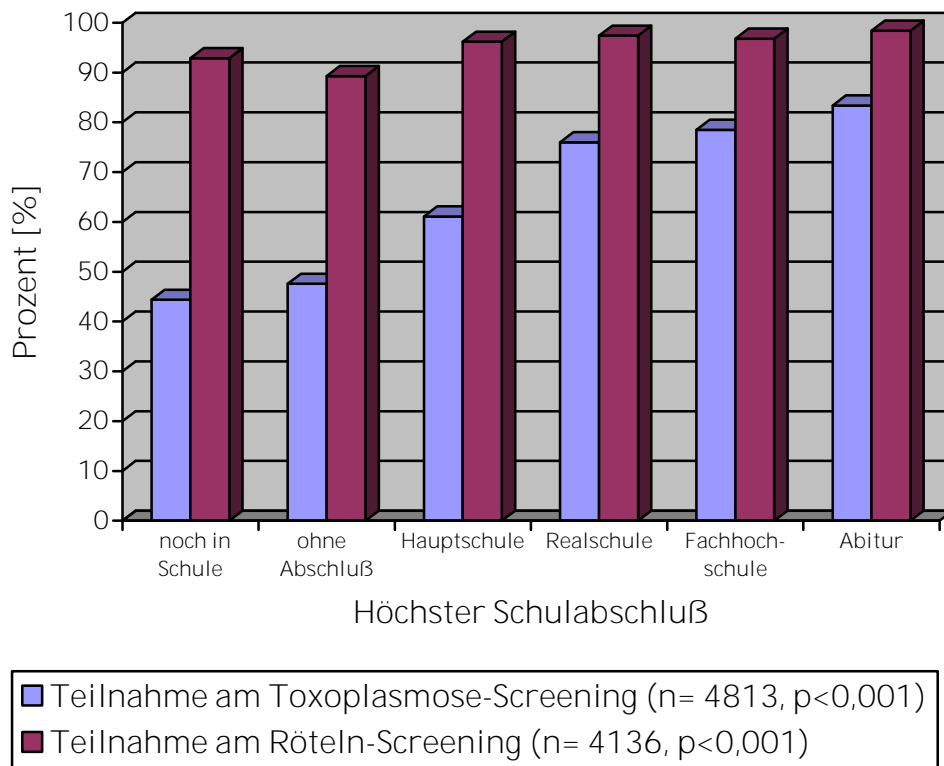
* p= 0,088

3.2.4 Zusammenhang des Einflussfaktors „Bildungsanamnese“ auf die Teilnahme am Screening

Unsere Untersuchung des Verhältnisses zwischen der Bildungsanamnese und der Teilnahme an den Screeningverfahren für Toxoplasmose und Röteln eröffnet deutliche Zusammenhänge: Je höher der Bildungsabschluss desto höher die Teilnahme an beiden Screeningprogrammen. Besonders deutlich und statistisch signifikant ist der positive Einfluss der Bildung jedoch auf die Teilnahme am Toxoplasmose-Screening (n= 4813 (89,08% von n= 5403 in die Analyse einbezogener Frauen, $p < 0,000$). Es nehmen deutlich mehr Mütter mit Abitur (83,40%), Fachhochschulabschluss (78,50%) und Realschulabschluss (76%) am Toxoplasmose-Screening teil, als Mütter mit Hauptschulabschluss (61,10%), ohne Abschluß (47,6%) und Mütter die noch zur Schule gehen (44,4%).

Bei der Untersuchung der Teilnahme am Röteln-Screening (n = 4136 (76,55% von n= 5403 in die Analyse einbezogener Frauen), $p < 0,000$) ist hingegen eine durchweg hohe Inanspruchnahme am Screening zu erkennen (Hauptschulabschluß 96,2%, Realschulabschluß 97,4%, Fachhochschulreife 96,8%, Abitur 98,4%) Nur bei den Müttern die noch zur Schule gehen (92,9%) und ohne Schulabschluß (89,3%) ist eine geringere Teilnahme am Röteln-Screening zu sehen. Die sich jedoch im Vergleich zur Teilnahme am Toxoplasmose-Screening immer noch hoch darstellt.

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen der Bildungsanamnese und der Teilnahme am 1. Toxoplasmose- und am Röteln-Screening in Prozent [%]

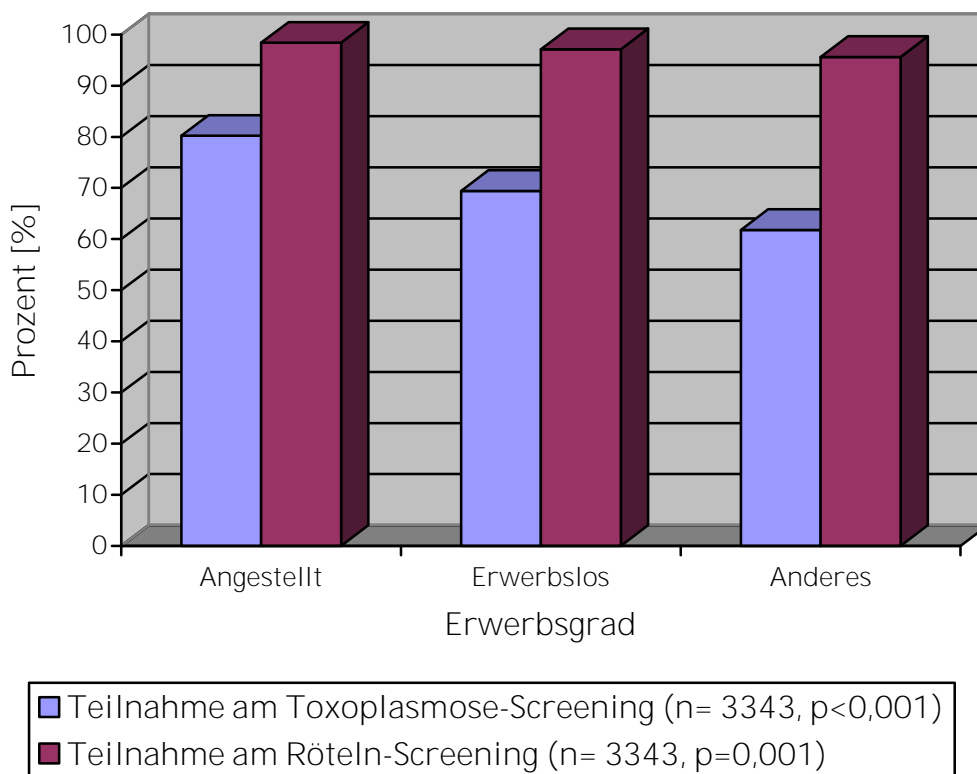


3.2.5 Zusammenhang des Einflussfaktors „Erwerbsgrad“ auf die Teilnahme am Screening

Der Einfluss des Erwerbgrades auf die Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening (n= 3343 (61,87% von n= 5403 in die Analyse einbezogener Frauen) $p < 0,000$) gibt zu erkennen, dass Mütter, die vor der Geburt ihres Kindes in einem Angestelltenverhältnis (80,2%) waren, deutlich häufiger ein Toxoplasmose-Screening durchführen als Frauen die erwerbslos (69,4%) oder anderes erwerbstätig (61,8%) sind.

Der Einflussfaktor des Erwerbgrades zeigt beim Röteln-Screening (n= 3343 (61,87% von n= 5403 in die Analyse einbezogener Frauen), $p = 0,001$) eine gleichmäßige Verteilung (Angestellt 98,4%, Erwerbslos 97,1% Anderes 95,6%), d.h. die Mütter nehmen unabhängig von ihrem Erwerbsgrad am Screeningverfahren für Röteln teil.

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem Erwerbsgrad und der Teilnahme am 1. Toxoplasmose- und am Röteln-Screening in Prozent [%]



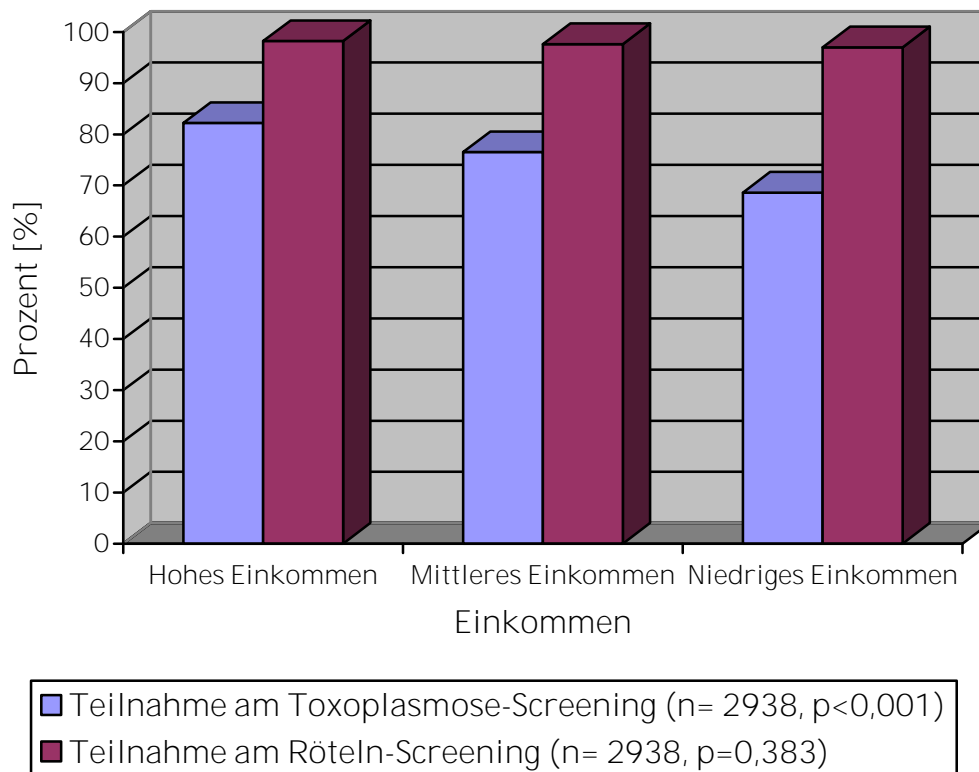
3.2.6 Zusammenhang des Einflussfaktors „Einkommen“ auf die Teilnahme am Screening

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigt sich auch zwischen der Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening und dem Einkommen der werdenden Mütter (n= 2938 (54,38% von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen), $p < 0,000$):

Je höher das Einkommen desto höher die Teilnahme am Toxoplasmose-Screening (Hohes Einkommen 82,9%, Mittleres Einkommen 76,5%, Niedriges Einkommen 68,6%)

Für die Teilnahme am Röteln-Screening (n=2938 (54,38% von n=5403 in die Analyse einbezogener Frauen), $p = 0,383$) lässt sich in dieser ausgeprägten Form eine Teilnahme in Abhängigkeit vom Einkommen dagegen nicht feststellen (Hohes Einkommen 98,2%, Mittleres Einkommen 97,6%, Niedriges Einkommen 97,0%).

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem Einkommen und der Teilnahme am 1. Toxoplasmose- und am Röteln-Screening in Prozent [%]



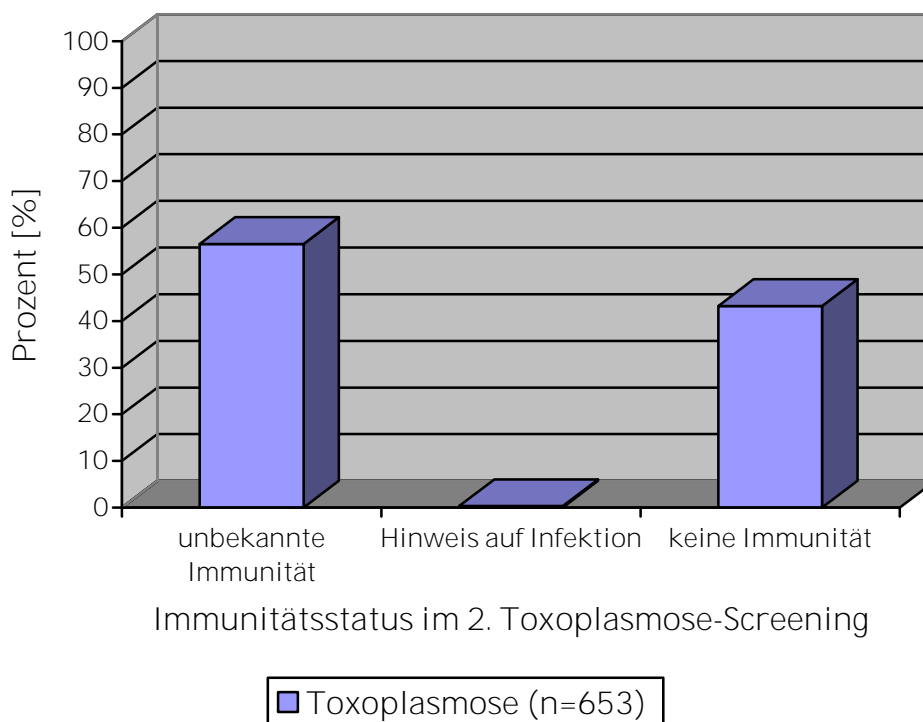
3.3 Analyse III: Untersuchung der Teilnahme von Frauen an einem 2. Toxoplasmose-Screening in der Pilotphase der Studie

In der Pilotphase der SNiP-Studie, von Mai 2002 bis März 2003, wurde darüber hinaus 653 Frauen, die bei einem ersten Toxoplasmose-Screening negativ gescreent worden waren, auch die Teilnahme an einem zweiten Toxoplasmose-Screening erhoben.

An keinem 2. Toxoplasmose-Screening nahmen 369 (56,6% von n= 653) der befragten Teilnehmerinnen teil. 284 (43,2% von n= 653) der befragten Frauen ließen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft ein 2. Toxoplasmose-Screening durchführen.

Bei 282 (43,2% von n= 653) dieser Frauen war im 2. Toxoplasmose-Screening das Ergebnis weiterhin negativ, während bei 2 (0,31% von n= 653) Frauen eine Serokonversion, als Hinweis für eine abgelaufene Infektion, stattgefunden hatte.

Abbildung. 10: Immunitätsstatus gegenüber Toxoplasmose von Frauen die im Pilotzeitraum der Studie (Mai 2002 bis März 2003) an einem 2. Toxoplasmose-Screening teilgenommen haben (n= 653) in Prozent [%]



4 Diskussion

Die Leistung des Toxoplasrose-Screenings in der Schwangerschaft wurde nicht in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen und ist somit in Deutschland eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) [87].

Das kongenitale Rötelsyndrom (CRS), eine Infektion mit dem Rötelnvirus in der Schwangerschaft, gehört zu demselben konnatalen Infektionskomplex wie die Toxoplasrose, wird im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien jedoch flächendeckend gescreent [4].

Eine populationsbasierte Untersuchung in den Jahren 2004 bis 2007 im Rahmen des „Survey of the Neonates in Pomerania“ (SNiP) zeigte, dass erstgebärende Mütter jünger sind als im Bundesdurchschnitt und 20% der Mütter mit weniger als 1000€ Haushaltsnettoeinkommen pro Monat auskommen müssen. Der Bildungsstand der Mütter und Väter ist zur Hälfte „Mittlere Reife“, 27% haben das Abitur. Vor der Schwangerschaft arbeiteten 42% der Mütter Vollzeit, 28% waren nicht erwerbstätig [6].

Es stellte sich daher die Frage, wie viele Schwangere das Toxoplasrose-Screening als IGe-Leistung im Vergleich zum Röteln-Screening wahrnehmen und welchen Einfluss darauf sozioökonomische Faktoren haben. Darüber hinaus sollten diese Ergebnisse vor dem Hintergrund des parallel dazu erhobenen Immunstatus der Schwangeren gewichtet werden.

Unsere Untersuchung zeigt deutliche Zusammenhänge sowohl zwischen der Teilnahme am Röteln-Screening als Gesundheitsleistung im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien als auch insbesondere der Teilnahme am Toxoplasrose-Screening als individueller Gesundheitsleistung (IGeL) und den sozioökonomischen Einflussfaktoren.

An einem 1. Toxoplasrose-Screening haben 74,25% der schwangeren Frauen teilgenommen und 97,05% am Röteln-Screening. Generell lässt sich eine um 22,8% höhere Teilnahme am Röteln-Screening als standartisierte Kassenleistung gegenüber der Teilnahme am 1. Toxoplasrose-Screening feststellen.

Eine Evaluation der Teilnahme am standardisierten Toxoplasmose-Screening in Oberösterreich von den Jahren 2000 bis 2005 ergab, dass 29,8% der seronegativen schwangeren Frau mindestens drei Mal in der Schwangerschaft untersucht worden sind, 56,4% zwei Mal in der Schwangerschaft und 13,8% nur ein Mal untersucht worden sind. Somit deckt das fest eingeführte Screening in Oberösterreich nicht alle Schwangerschaften ab, wodurch auch nicht alle Erstinfektionen mit Toxoplasmose serologisch erfasst werden [127].

Die sozioökonomischen Einflussfaktoren Bildungsanamnese, Erwerbsanamnese und Einkommen wirken sich dabei besonders statistisch signifikant auf die Teilnahme am Toxoplasmose-Screening aus. Wie erwartet nehmen Mütter mit einer besseren Bildungsanamnese (Realschulabschluss 76%, Fachhochschulabschluss 78,5%, Abitur 83,4%), im Angestelltenverhältnis (80,2%) arbeitend und mit einem höherem Einkommen (82,2%) vermehrt das Toxoplasmose-Screening war, als Mütter mit einer schlechteren Bildungsanamnese (Hauptschulabschluss 61,1%, ohne Abschluss 47,6%, noch in der Schule 44,4%), arbeitslos (69,4%) und mit niedrigem Einkommen (68,6%).

Beim Röteln-Screening stellt sich ein anderes Bild dar: Auch hier zeigt sich, dass ein Bildungsabschluss der Mutter die Teilnahme am Röteln-Screening positiv beeinflusst (Abitur 98,4%, Fachhochschulabschluss 96,8%, Realschulabschluss 97,4%, Hauptschulabschluss 96,2%). Im Gegensatz zum Toxoplasmose-Screening (ohne Schulabschluss 47,6%) ist jedoch die Teilnahme der Mütter am Röteln-Screening ohne Schulabschluss mit 89,3% vergleichsweise hoch.

Anders als beim Toxoplasmose-Screening (Angestellt 80,2%, Erwerbslos 69,4%, Anderes 61,8%) erscheint die Teilnahme am Röteln-Screening unabhängig vom Erwerbsgrad (Angestellt 98,4%, Erwerbslos 97,1%, Anderes 95,6%) und es stellt sich kein Zusammenhang zum Einkommen der Mutter dar (hohes Einkommen 98,2%, mittleres Einkommen 97,6%, niedriges Einkommen 87%).

Betrachtet man die Situation der Immunitäten im Bezug auf Röteln und Toxoplasmose bei den untersuchten schwangeren Frauen, wird deutlich, dass das Risiko für eine mögliche Toxoplasmoseinfektion während der Schwangerschaft höher ist als bei Röteln. Mehr als doppelt so viele Frauen

weisen im Röteln-Screening einen positiven Immunitätsstatus (Röteln 88,11%, Toxoplasmose 34,36%) auf und sind somit gegenüber einer möglichen Rötelninfektion in der Schwangerschaft geschützt.

Dem gegenüber stehen die Frauen mit einem negativen Immunitätsstatus. Sie sind für eine Erstinfektion in der Schwangerschaft gefährdet. Die Unterschiede zwischen Toxoplasmose (39,61%) und Röteln (8,94%) sind hier besonders deutlich. Potentiell gefährdet sind auch jene schwangeren Frauen welche an keinem Screening teilgenommen haben und ihr Risiko für eine Erstinfektion nicht kennen. Dies wären beim Toxoplasmose-Screening zusätzlich 25,75% und beim Röteln-Screening 2,95% der schwangeren Frauen, d.h. insgesamt sind 65,36% potentiell für eine Toxoplasmoseinfektion gefährdet.

Die hohe Immunitätslage bei Röteln liegt sicherlich an der flächendeckend in Deutschland durchgeführten Impfung gegen Röteln, welche einen hohen Infektionsschutz in der gesamten Bevölkerung zur Folge hat. Da die MMR-Impfung in den neuen Bundesländern erst viel später (1991) eingeführt wurde, sind die Frauen im gebärfähigen Alter hier schlechter geschützt als in den alten Bundesländern. Dagegen liegt der Impfschutz bei Schulkindern in den neuen Bundesländern um ca. 10% höher als in den alten Bundesländern. [128].

Eine wirksame Primärprävention durch Impfung gibt es für Toxoplasmoseinfektionen nicht. An einer möglichen Impfung gegen Toxoplasmose wird jedoch geforscht. Es gibt drei Ansätze, die Infektionsraten zu senken: 1. Die Impfung von Nutztieren, um die Bildung von Gewebezysten im Fleisch zu verhindern. 2. Die Impfung von Katzen, um die Übertragung über den Hauptwirt zu verhindern. 3. Die Impfung des Menschen. Bis zum heutigen Zeitpunkt existiert jedoch lediglich ein zugelassener Impfstoff für Ziegen und Schafe [129, 130].

Dies spiegelt sich auch in den um fast vierfach erhöhten negativen Immunitätsstatus für Toxoplasmose im Vergleich zum negativen Rötelnimmunitätsstatus (39,61% vs. 8,94%) in unserer Studie wieder. Ein fehlender Infektionsschutz stellt ein Risiko für eine mögliche Infektion mit Toxoplasmose in der Schwangerschaft dar.

Ein anderes Bild stellt sich in einer retrospektiven Analyse an der Ludwig-Maximilians-Universität München [131] dar: Zwischen den Jahren 2001 und 2008 wurde bei 15856 Entbindungen anhand des Vermerks im Mutterpass, auf ein durchgeführtes Toxoplasmose-Screening hin untersucht. Bei 60,01% der Frauen wurde keine Toxoplasmose-Serologie durchgeführt. Bei 39,99% der Frauen wurde eine Toxoplasmose-Serologie durchgeführt, von denen waren 62,47% seronegativ und 13,02% der Frauen seropositiv. Bei 0,14% der Frauen konnte eine Serokonversion festgestellt werden und eine errechnete Inzidenz von <0,057%.

Dieses andere Bild der Immunitätslage lässt sich durchaus mit dem urbanen Patientenklientel der LMU erklären, während die Teilnehmerinnen der SNIIP-Studie zum Flächenland Mecklenburg-Vorpommern gehören. Dieses ist sehr landwirtschaftlich geprägt, womit die Frauen viel eher den Risikofaktoren für eine mögliche Toxoplasmoseinfektion ausgesetzt sind (seropositiv: SNIIP 34,36% vs. LMU 13,02%; seronegativ: SNIIP 39,61% vs. LMU 62,47%).

Die durchschnittlich erwartete Übertragungsrate von der Mutter auf das ungeborene Kind bei einer akuten Toxoplasmoseinfektion liegt bei ca. 40% [132]. Die in unserer Studie errechnete populationsbasierte Prävalenz von 0,28% für eine Toxoplasmoseinfektion während der Schwangerschaft ergibt eine Rate von ca. 11/10.000 Neugeborenen, die unter einer konnatalen Toxoplasmose leiden. Da das Screening auf Toxoplasmose jedoch in Deutschland nicht in das Programm der Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen wurde, fehlen valide Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der konnatalen Toxoplasmose für Deutschland. Obwohl die konnatale Toxoplasmose zwar gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut nicht-namentlich (anonym) gemeldet werden muss, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Denn im Jahr 2010 wurden nur 11 Fälle einer manifesten konnatalen Toxoplasmose gemeldet. Ein mathematisches Modell, mit Werten aus unserer Studie, ergibt jedoch eine viel höhere Zahl: Ausgehend von einer jährlichen Geburtenzahl von ca. 760.000 und einer von uns berechneten Serokonversionsrate von 0,28% (15 Infektionsfälle von n= 5402) müsste mit mindestens 2128 Erstinfektionen während der Schwangerschaft

gerechnet werden. Davon führen ca. 40% zu einer konnatalen Toxoplasmose, sodass von 851 Fällen pro Jahr ausgegangen werden muss.

Auch andere Berechnungen ergeben viel höhere Zahlen von Fällen konnataler Toxoplasmose in Deutschland als tatsächlich gemeldet [20]. Die hohe Dunkelziffer der nicht gemeldeten konnatalen Toxoplasmosefälle lässt sich teilweise allerdings durch die sich erst im Erwachsenenalter manifestierenden Spätschäden bei zur Geburt klinisch unauffälligen Kindern erklären [19]. Hinzu kommt die schwierige Situation der Diagnosestellung. Die Diagnosestellung einer ersten Toxoplasmoseinfektion ist in den verschiedenen Stadien mit Schwierigkeiten verbunden: während der Schwangerschaft, beim Feten und beim neugeborenen Kind. Die hohe Prävalenz und lebenslange Persistenz von Toxoplasmose-spezifischen IgG-Antikörpern unter gesunden Menschen lässt eine Titerbestimmung zur Infektionsbestimmung nicht zu. Die mangelnde Zuverlässigkeit von Toxoplasmose-spezifischen IgM-, IgA- oder IgE-Antikörpern, um eine akute von älteren Infektionen zu unterscheiden, vergrößert das Problem. Erschwerend hinzu kommen die pränatale und postnatale Therapie, die eine serologische Diagnosesicherung nochmals verändern [133].

Leicht fällt die Diagnose einer frischen Infektion, wenn es zwischen zwei Tests zu einer Serokonversion kommt. Schwierig ist die Interpretation von Toxoplasmose-spezifischen IgM-Antikörpern bei schwangeren Frauen. Sie sind ein Zeichen für eine akute Infektion, da sie direkt nach der Infektion erscheinen und dann für eine unbestimmte Zeitspanne persistieren. Je nach Sensitivität des Tests für IgM lassen sich diese IgM-Antikörper kürzer oder länger nachweisen. Normalerweise steigt dann auch der IgG-Titer. Bei schwangeren Frauen kann dieses jedoch ausbleiben. Weitere Tests sind dann nötig [134].

Von den Kindern mit konnataler Toxoplasmose haben im Durchschnitt 10% bei der Geburt schwere klinische Symptome, wie generalisierte Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie, Petechien, Thrombozytopenie, Anämien, Hydrozephalus, Mikrozephalus, intrakranielle Kalzifizierungen, Chorioretinitis, Strabismus, Blindheit, Epilepsie, psychomotorische und mentale Retardierung [81, 108]. Die Hälfte der Kinder mit konnataler Toxoplasmose ist bei Geburt klinisch unauffällig, entwickelt aber, wenn sie nicht frühzeitig behandelt

wird, bis zum frühen Erwachsenenalter sog. Spätschäden, insbesondere eine Retinochorioiditis [135].

Nach wie vor gibt es keine randomisierte klinische Studie, welche die Wirksamkeit einer Spiramycin oder Pyrimethamin/Sulfadiazin-Therapie auf die Transmission oder das klinische Outcome belegt. Beobachtende Studien weisen auf positive klinische Effekte durch eine pränatale Therapie hin, zeigen jedoch keine Wirkung auf die Transmission. Dies kann auch an einer zu spät gestarteten Therapie liegen [136, 137]. Die Interpretation der vorhandenen Studien ist schwierig, da die Behandlungsstrategien selbst in Ländern mit einem pränatalen Screening-Programm wie in Frankreich von Zentrum zu Zentrum verschieden sind [138].

Der ideale Wirkstoff für eine pränatale Behandlung sollte gut plazentagängig sein und eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration innerhalb der Plazenta aufbauen können, um eine Transmission des Erregers eventuell zu verhindern. Zusätzlich muss das Medikament eine hohe Wirksamkeit gegenüber allen Stadien der Toxoplasmoden aufweisen und somit die Infektion im Feten gut bekämpfen. Gleichzeitig darf der Wirkstoff keine teratogenen Effekte besitzen und sollte in allen Stadien der Schwangerschaft eingesetzt werden können. Dieser Wirkstoff wurde bis jetzt jedoch nicht gefunden.

Zu den folgenden derzeit eingesetzten Wirkstoffen gibt es nur wenige Daten:

- Spiramycin als Vertreter der Makrolide scheint gut verträglich zu sein, und es liegen Daten zu Konzentrationen im Fetus und zur transplazentaren Passage vor. Es wird bei einer festgestellten Serokonversion gegeben und soll die Transmission verhindern [89].
- Pyrimethamin wirkt nur auf die Tachyzoiten selber und ist auch nur oberhalb einer bestimmten Konzentration wirksam. Es wird eingesetzt in Kombination mit Sulfonamiden und Folinsäure bei Vorliegen einer nachgewiesenen Infektion im Feten im zweiten oder dritten Trimenon. Schwierigkeiten bereiten die individuellen Schwankungen der Serumkonzentration und die Knochenmarkstoxizität. Obwohl es auch zu dieser Therapie nur wenige Daten gibt, scheint die Wirksamkeit auf eine Toxoplasmoseinfektion doch belegt [139].
- Zu Atavaquon liegen keine Daten zur Nutzung in der Schwangerschaft vor [140].

Auch die postnatale Behandlung ist nicht einheitlich geregelt und variiert stark im Einsatz von Medikamenten, der Dosierung und der Länge der Therapie. Bei einer Behandlung mit Pyrimethamin/Sulfadiazin über ein Jahr weisen Studien auf einen positiven Effekt auf die Entstehung von Läsionen des Auges hin. Da jedoch neue Läsionen des Auges bis ins Jugendalter hinein auftreten können, bleibt unklar, wie lange eine postnatale Therapie notwendig ist [141].

Da es gegen eine mögliche Toxoplasmoseinfektion in der Schwangerschaft kein derartig effizientes Mittel gibt wie bei Röteln die Impfung, ist die Untersuchung des Toxoplasmose-Immunitätsstatus besonders wichtig. Im Falle eines negativen Immunitätsstatus sollten die werdenden Mütter über ihr Infektionsrisiko und mögliche präventive Maßnahmen, u. a. Hygienemaßnahmen, intensiv aufgeklärt werden [93, 96].

Derzeit wird der Toxoplasmose-Immunistatus von schwangeren Frauen jedoch nicht ausreichend untersucht, was ein erhöhtes Risiko für eine Toxoplasmoseinfektion während der Schwangerschaft beinhaltet, denn laut unseren Daten ist bei ca. 65% der schwangeren Frauen der Immunstatus negativ oder nicht bekannt.

Bei negativem Immunstatus ist die Gefahr für eine Toxoplasmoseinfektion hoch, sodass die werdende Mutter im Laufe der Schwangerschaft möglichst drei weitere Untersuchungen ihres Immunitätsstatus vornehmen lassen sollte, um eine Serokonversion möglichst früh festzustellen und ggf. eine Therapie einzuleiten. Eine solche Screeningstrategie führte in Frankreich zur Reduktion der Fälle von konnataler Toxoplasmose um den Faktor 10 [105].

Während die Teilnahme am 1. Toxoplasmose-Screening mit 74% in unserer Studie noch als relativ gut zu bewerten ist, sinkt sie beim 2. Toxoplasmose-Screening auf 43% der Frauen mit einem negativen Immunstatus im ersten Toxoplasmose-Screening. Hinzuzurechnen sind die 26% der Frauen, die weder am ersten noch am zweiten Toxoplasmose-Screening teilgenommen haben und somit als genauso gefährdet gelten müssen. Die Daten für das 2. Toxoplasmose-Screening wurden in der Pilotphase der Studie über 10 Monate erhoben, und schon in diesem Zeitraum konnten 2 Fälle einer Serokonversion festgestellt

werden. Im gesamten Zeitraum der Studie fanden wir 15 Fälle mit einer akuten Toxoplasmoseinfektion.

In unserer Untersuchung üben insbesondere die sozioökonomischen Faktoren Bildungsanamnese, Erwerbsanamnese und Einkommen einen Einfluss auf die Teilnahme am Screening aus. Das Röteln-Screening als Teil der Mutterschaftsrichtlinien weist eine um 22,8% höhere Teilnahme auf als das Toxoplasmose-Screening, eine individuelle Gesundheitsleistung, die von der Mutter selbst getragen werden muss.

Die bei Toxoplasmose im Vergleich zu Röteln fehlende Präventionsmöglichkeit durch eine Impfung und die Schwierigkeiten der Diagnostik und der Therapie machen angesichts der Schwere und Chronizität der konnatalen Toxoplasmose eine Konzentration auf allgemeine Hygiene-Präventionsmaßnahmen erforderlich. Die Feststellung eines negativen Immunstatus kann der Aufklärung der Schwangeren einen besonderen Nachdruck verleihen. Die Durchführung eines zweiten und dritten Screenings bei negativem Erstbefund ermöglicht einen zeitnahen Beginn der Therapie. Da nach unseren Daten derzeit ein großer Teil der Schwangeren nicht an einem Toxoplasmose-Screening teilnimmt, erscheint eine Aufnahme des Screenings in die Mutterschaftsrichtlinien, d.h. die Aufnahme als generelle Kassenleistung sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Ziel der Dissertation war die Analyse der Effizienz des derzeitigen Toxoplasmose-Screenings als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) während der Schwangerschaft im Vergleich zum Röteln-Screening als standardisierte Kassenleistung. Im Rahmen der Survey of Neonates in Pommerania (SNiP), einer prospektiven, populationsbasierten Studie wurden im Zeitraum zwischen Mai 2002 und November 2008 detaillierte Informationen zur Prävalenz und Inzidenz neonataler Morbiditätsfaktoren gesammelt. Davon wurden insgesamt 5403 schwangere Frauen in unsere Analyse aufgenommen. Wir stellten fest, dass das Röteln-Screening als Teil der Mutterschaftsrichtlinien eine um 22,8% höhere Teilnahme aufweist als das Toxoplasmose-Screening, eine individuelle Gesundheitsleistung, die von der Mutter selbst getragen werden muss. In unserer Untersuchung nehmen Mütter mit einer besseren Bildungsanamnese, im Angestelltenverhältnis arbeitend und mit einem höherem Einkommen vermehrt das Toxoplasmose-Screening war. Beim Röteln-Screening zeigt sich, dass die Teilnahme am Screening unabhängig vom Erwerbsgrad und vom Einkommen der Mutter ist. Mehr als doppelt so viele Frauen weisen im Röteln-Screening (88,11%) gegenüber dem Toxoplasmose-Screening (34,36%) einen positiven Immunitätsstatus auf und sind somit gegenüber einer möglichen Infektion in der Schwangerschaft geschützt. Deutlich sind die Unterschiede zwischen Toxoplasmose (39,61%) und Röteln (8,94%). Die bei Toxoplasmose im Vergleich zu Röteln fehlende Präventionsmöglichkeit durch eine Impfung und die Schwierigkeiten der Diagnostik und der Therapie machen angesichts der Schwere und Chronizität der konnatalen Toxoplasmose eine Konzentration auf allgemeine Hygiene-Präventionsmaßnahmen und Früherkennungsmethoden erforderlich. Da nach unseren Daten derzeit ein großer Teil der Schwangeren nicht an einem Toxoplasmose-Screening (25,75%) teilnimmt und nur 43,49% an einem zweiten Screening teilnehmen, dies jedoch eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung ermöglichen könnte, erscheint eine Aufnahme des Screenings in die Mutterschaftsrichtlinien, d.h. die Aufnahme als generelle Kassenleistung sinnvoll.

Abstract

The objective of this retrospective dissertation was to analyse the efficiency of toxoplasmosis-screening as an individualized medical healthcare service during pregnancy in comparison to a rubella-screening as a standard healthcare service. Data was collected in the context of the survey of neonates in pommerania (SNiP), a prospective population-based study in north-east Germany providing detailed information about neonatal health, morbidity and mortality during May 2002 and November 2008. We included 5403 pregnant woman during this period in our analysis.

We conclude that the rubella-screening, as part of the so called “mother-guidelines”, has a 22,8% higher attendance in comparison to the toxoplasmosis-screening, as an individualized healthcare service. Furthermore, we observed in our analysis a higher attendance for the toxoplasmosis-screening of mothers who have a higher graduation level, are employed and have a higher income. In contrast the attendance of the rubella-screening is independent of the mother’s graduation level and income. More than twice the numbers of the women have a positive immune status at the rubella-screening (88,11%) in comparison to the toxoplasmosis-screening (34,36%). As a consequence they are protected against an infection during pregnancy. Women who screened negatively are vulnerable for an primary infection during pregnancy. There are obviously differences between toxoplasmosis (39,61%) and rubella (8,94%) immune status.

Compared to rubella, there is a lack of possibilities to prevent a toxoplasmosis infection. In addition to difficulties in diagnosis and therapy there is no vaccine for toxoplasmosis. So, there are many reasons to concentrate on an early detection and on hygienic-prevention to avoid this severe and chronic disease.

As our data show that there is a lack of women who do not screen for toxoplasmosis (25,75%) and only 43,49% make a second screening it would be sensible to include the toxoplasmosis-screening during pregnancy into the “mother guidelines” so they become a standard medical healthcare service and therefore a screening for toxoplasmosis is able to make an early diagnosis and therapy initiation.

7. Literatur

1. Bundesgesundheitsministerium, *Pressemitteilung Nr. 58 Eine flächendeckende bedarfsgerechte medizinische Versorgung bleibt auch in Zukunft in ganz Deutschland gesichert*, Bundesgesundheitsministerium, Editor. 2011: Berlin.
2. Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e. V. 2011; Available from: www.gesundheitszeile.de.
3. (BMG), B.f.G. and Albrecht, K.I.u.R.L.K.C. *Früherkennung und Vorsorge*. 2011; Available from: www.bmg.bund.de.
4. (G-BA), G.B. *Mutterschafts-Richtlinien*. 2007; Available from: www.g-ba.de.
5. Bundesarbeitsgemeinschaft der freien Wohlfahrtspflege e.V., B.f.g.A.B. *Pränataldiagnostik - Information über Beratung und Hilfen bei Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen*. April 2008; Available from: www.bzga.de.
6. Thyrian, J.R., Lange, A., Lingnau, M.L., Fusch, C., Hoffmann, W., Zygmunt, M., and Haas, J.P., [*Sociodemography of primiparae and multiparae in a population-based survey--the Survey of Neonates in Pomerania (SNiP)*]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 214(1): p. 15-23.
7. Stauber, M.W., Thomas, *Gynäkologie und Geburtshilfe Duale Reihe*. Vol. 3. Auflage. 2007: Georg Thieme Verlag KG.
8. Schaefer, C.W.-S., C., *Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2005. 102(37): p. 2480-2489.
9. May, P.A. and Gossage, J.P., *Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary*. *Alcohol Res Health*, 2001. 25(3): p. 159-67.
10. Spagnolo, A., *Teratogenesis of alcohol*. *Ann Ist Super Sanita*, 1993. 29(1): p. 89-96.
11. Hackshaw, A., Rodeck, C., and Boniface, S., *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls*. *Hum Reprod Update*. 17(5): p. 589-604.
12. Montoya, J.G. and Liesenfeld, O., *Toxoplasmosis*. *Lancet*, 2004. 363(9425): p. 1965-76.
13. Dubey, J.P., Miller, N.L., and Frenkel, J.K., *The Toxoplasma gondii oocyst from cat feces*. *J Exp Med*, 1970. 132(4): p. 636-62.

14. Dubey, J.P., *Toxoplasma gondii* oocyst survival under defined temperatures. J Parasitol, 1998. 84(4): p. 862-5.
15. Janitschke, K., *Toxoplasmosis*. Med Monatsschr Pharm, 1999. 22(5): p. 142-5.
16. Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C., and Gilbert, R., *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling*. Lancet, 1999. 353(9167): p. 1829-33.
17. Wilson, C.B., Remington, J.S., Stagno, S., and Reynolds, D.W., *Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection*. Pediatrics, 1980. 66(5): p. 767-74.
18. Tenter, A., Heckeroth, A.R., and Weiss, L.M., *Toxoplasma gondii: from animals to humans*. International Journal for Parasitology, 2000. 30: p. 1217-1258.
19. Groß, U., *Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose*. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, 2004. 47: p. 692-697.
20. Cristoph, J., Kattner, E., Seitz, H.M., and Reiter-Owona, I., *Strategien zur Diagnostik und Behandlung der pränatalen Toxoplasma-Infektion - ein aktueller Überblick*. Z Geburtshilfe Neonatologie, 2004. 208: p. 10-16.
21. Dollfus, H., Dureau, P., Hennequin, C., Uteza, Y., Bron, A., and Dufier, J.L., *Congenital toxoplasma chorioretinitis transmitted by preconceptionally immune women*. Br J Ophthalmol, 1998. 82(12): p. 1444-5.
22. Chemla, C., Villena, I., Aubert, D., Hornoy, P., Dupouy, D., Leroux, B., Bory, J.P., and Pinon, J.M., *Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis*. Clin Diagn Lab Immunol, 2002. 9(2): p. 489-90.
23. Robert-Koch-Institut, *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2007*. 2009.
24. Rorman, E., Zamir, C.S., Rilkis, I., and Ben-David, H., *Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection*. Reprod Toxicol, 2006. 21(4): p. 458-72.
25. Hof, H. and Dörries, R., *Medizinische Mikrobiologie*. Vol. 3. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

26. Gay-Andrieu, F., Marty, P., Pialat, J., Sournies, G., Drier de Laforte, T., and Peyron, F., *Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up*. Prenat Diagn, 2003. 23(7): p. 558-60.
27. Crino, J.P., *Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection*. Clin Obstet Gynecol, 1999. 42(1): p. 71-80; quiz 174-5.
28. Lebech, M., Joynson, D.H., Seitz, H.M., Thulliez, P., Gilbert, R.E., Dutton, G.N., Ovlisen, B., and Petersen, E., *Classification system and case definitions of Toxoplasma gondii infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring*. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996. 15(10): p. 799-805.
29. Jones, J.L., Lopez, A., Wilson, M., Schulkin, J., and Gibbs, R., *Congenital toxoplasmosis: a review*. Obstet Gynecol Surv, 2001. 56(5): p. 296-305.
30. Vutova, K., Peicheva, Z., Popova, A., Markova, V., Mincheva, N., and Todorov, T., *Congenital toxoplasmosis: eye manifestations in infants and children*. Ann Trop Paediatr, 2002. 22(3): p. 213-8.
31. Safadi, M.A., Berezin, E.N., Farhat, C.K., and Carvalho, E.S., *Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil*. Braz J Infect Dis, 2003. 7(5): p. 325-31.
32. Koppe, J.G., Loewer-Sieger, D.H., and de Roever-Bonnet, H., *Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis*. Lancet, 1986. 1(8475): p. 254-6.
33. Dietel, M., Suttorp, N., and Zeitz, M., *Harrisons Innere Medizin*. 2005, Berlin. 1334-1339.
34. Rothova, A., *Ocular involvement in toxoplasmosis*. Br J Ophthalmol, 1993. 77(6): p. 371-7.
35. Kodjikian, L., Wallon, M., Fleury, J., Denis, P., Binguet, C., Peyron, F., and Garweg, J.G., *Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. 244(1): p. 14-21.
36. Rosenkranz, T., *Moderne Diagnostik und Therapie opportunistischer Infektionen bei AIDS*. Nervenheilkunde, 2008. 27: p. 903-911.
37. Porter, S.B. and Sande, M.A., *Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1992. 327(23): p. 1643-8.

38. Bonnet, F., Lewden, C., May, T., Heripret, L., Jouglu, E., Bevilacqua, S., Costagliola, D., Salmon, D., Chene, G., and Morlat, P., *Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France*. Scand J Infect Dis, 2005. 37(6-7): p. 482-7.
39. Hoffmann, C., Ernst, M., Meyer, P., Wolf, E., Rosenkranz, T., Plettenberg, A., Stoehr, A., Horst, H.A., Marienfeld, K., and Lange, C., *Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses*. Clin Microbiol Infect, 2007. 13(5): p. 510-5.
40. Carruthers, V.B., *Host cell invasion by the opportunistic pathogen Toxoplasma gondii*. Acta Trop, 2002. 81(2): p. 111-22.
41. Barragan, A. and Sibley, L.D., *Migration of Toxoplasma gondii across biological barriers*. TRENDS in Microbiology, 2003. 11(9): p. 426-430.
42. Frenkel, J.K., Dubey, J.P., and Miller, N.L., *Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts*. Science, 1970. 167(3919): p. 893-6.
43. Dubey, J.P., Miller, N.L., and Frenkel, J.K., *Toxoplasma gondii life cycle in cats*. J Am Vet Med Assoc, 1970. 157(11): p. 1767-70.
44. Barragan, A. and Sibley, L.D., *Transepithelial migration of Toxoplasma gondii is linked to parasite motility and virulence*. J Exp Med, 2002. 195(12): p. 1625-33.
45. ParaDiag, D.P.J.L., *Development of Toxoplasma gondii*, in <http://www.roche.com/pages/facets/2/toxoplasmosis.htm>. 1997: Bern.
46. Gubbels, M.-J., Lehmann, M., Muthalagi, M., Jerome, M.E., Brooks, C.F., Szatanek, T., Flynn, J., Parrot, B., Striepen, B., and White, M.W., *Forward genetic analysis of the apicomplexan cell division cycle in Toxoplasma gondii*. PLoS Pathogens, 2008. 4(2): p. 1.
47. Black, M.W. and Boothroyd, J.C., *Lytic cycle of Toxoplasma gondii*. Microbiol Mol Biol Rev, 2000. 64(3): p. 607-23.
48. Lyons, R.E., McLeod, R., and Roberts, C.W., *Toxoplasma gondii tachyzoite-bradyzoite interconversion*. Trends Parasitol, 2002. 18(5): p. 198-201.
49. Dubey, J.P., Lindsay, D.S., and Speer, C.A., *Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts*. Clin Microbiol Rev, 1998. 11(2): p. 267-99.

50. Lainson, R., *Observations on the development and nature of pseudocysts and cysts of Toxoplasma gondii*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1958. 52(5): p. 396-407.
51. Werk, R., *How does Toxoplasma gondii enter host cells?* Rev Infect Dis, 1985. 7(4): p. 449-57.
52. Sibley, L.D., *Intracellular parasite invasion strategies*. Science, 2004. 304(5668): p. 248-53.
53. Jacobs, L., Remington, J.S., and Melton, M.L., *The resistance of the encysted form of Toxoplasma gondii*. J Parasitol, 1960. 46: p. 11-21.
54. Mineo, J.R. and Kasper, L.H., *Attachment of Toxoplasma gondii to host cells involves major surface protein, SAG-1 (P30)*. Exp Parasitol, 1994. 79(1): p. 11-20.
55. Sitzmann, F.C., *Pädiatrie*. Duale Reihe. 2002, Stuttgart: Thieme Verlag.
56. Hegab, S.M. and Al-Mutawa, S.A., *Immunopathogenesis of toxoplasmosis*. Clin Exp Med, 2003. 3(2): p. 84-105.
57. Roberts, F., Roberts, C.W., Ferguson, D.J., and McLeod, R., *Inhibition of nitric oxide production exacerbates chronic ocular toxoplasmosis*. Parasite Immunol, 2000. 22(1): p. 1-5.
58. Wilson, C.B. and Remington, J.S., *Activity of human blood leukocytes against Toxoplasma gondii*. J Infect Dis, 1979. 140(6): p. 890-5.
59. Groß, U., *Toxoplasmosis in der Schwangerschaft*. Deutsches Ärzteblatt, 2001. 98(49).
60. Denkers, E.Y., Sher, A., and Gazzinelli, R.T., *CD8+ T-cell interactions with Toxoplasma gondii: implications for processing of antigen for class-I-restricted recognition*. Res Immunol, 1993. 144(1): p. 51-7.
61. Suzuki, Y. and Remington, J.S., *Dual regulation of resistance against Toxoplasma gondii infection by Lyt-2+ and Lyt-1+, L3T4+ T cells in mice*. J Immunol, 1988. 140(11): p. 3943-6.
62. Runday, M.J., Ongkosuwito, J.V., Rothova, A., and Kijlstra, A., *Intraocular anti-Toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis*. Am J Ophthalmol, 1999. 127(3): p. 294-300.

63. Karim, K.A. and Ludlam, G.B., *The relationship and significance of antibody titres as determined by various serological methods in glandular and ocular toxoplasmosis*. J Clin Pathol, 1975. 28(1): p. 42-9.
64. Norrby, R. and Eilard, T., *Recurrent toxoplasmosis*. Scand J Infect Dis, 1976. 8(4): p. 275-6.
65. Pinon, J.M., Chemla, C., Villena, I., Foudrinier, F., Aubert, D., Puygauthier-Toubas, D., Leroux, B., Dupouy, D., Quereux, C., Talmud, M., Trenque, T., Potron, G., Pluot, M., Remy, G., and Bonhomme, A., *Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies*. J Clin Microbiol, 1996. 34(3): p. 579-83.
66. Foudrinier, F., Marx-Chemla, C., Aubert, D., Bonhomme, A., and Pinon, J.M., *Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995. 14(7): p. 585-90.
67. Robert-Koch-Institut. *Toxoplasmosis*. 2009; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasmosis.html?nn=2374512#doc2390224bodyText8.
68. Sabin, A.B. and Feldman, H.A., *Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (Toxoplasma)*. Science, 1948. 108(2815): p. 660-663.
69. Walton, B.C., Benchoff, B.M., and Brooks, W.H., *Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to Toxoplasma gondii*. Am J Trop Med Hyg, 1966. 15(2): p. 149-52.
70. Balsari, A., Poli, G., Molina, V., DAVIS, M., Petruzzelli, E., Boniolo, A., and Roller, E., *ELISA for toxoplasma antibody detection: a comparison with other serodiagnostic tests*. J Clin Pathol, 1980. 33(7): p. 640-3.
71. Liesenfeld, O., Montoya, J.G., Kinney, S., Press, C., and Remington, J.S., *Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory*. J Infect Dis, 2001. 183(8): p. 1248-53.

72. Montoya, J.G., Liesenfeld, O., Kinney, S., Press, C., and Remington, J.S., *VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women*. J Clin Microbiol, 2002. 40(7): p. 2504-8.
73. Lappalainen, M., Koskela, P., Koskiniemi, M., Ammala, P., Hiilesmaa, V., Teramo, K., Raivio, K.O., Remington, J.S., and Hedman, K., *Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG*. J Infect Dis, 1993. 167(3): p. 691-7.
74. Hedman, K., Lappalainen, M., Seppä, I., and Makela, O., *Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG*. J Infect Dis, 1989. 159(4): p. 736-40.
75. Jenum, P.A., Stray-Pedersen, B., and Gundersen, A.G., *Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity*. J Clin Microbiol, 1997. 35(8): p. 1972-7.
76. Dannemann, B.R., Vaughan, W.C., Thulliez, P., and Remington, J.S., *Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol, 1990. 28(9): p. 1928-33.
77. Naot, Y., Desmots, G., and Remington, J.S., *IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection*. J Pediatr, 1981. 98(1): p. 32-6.
78. Liesenfeld, O., Press, C., Montoya, J.G., Gill, R., Isaac-Renton, J.L., Hedman, K., and Remington, J.S., *False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test*. J Clin Microbiol, 1997. 35(1): p. 174-8.
79. Roberts, A. and Hedman, K., *Multicenter Evaluation of Strategies for Serodiagnosis of Primary Infection with Toxoplasma gondii* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. 20(7): p. 467-74.
80. Montoya, J.G., *Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis*. J Infect Dis, 2002. 185 Suppl 1: p. S73-82.
81. McAuley, J., Boyer, K.M., Patel, D., Mets, M., Swisher, C., Roizen, N., Wolters, C., Stein, L., Stein, M., Schey, W., and et al., *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients*

- with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis, 1994. 18(1): p. 38-72.*
82. Pinon, J.M., Dumon, H., Chemla, C., Franck, J., Petersen, E., Lebech, M., Zufferey, J., Bessieres, M.H., Marty, P., Holliman, R., Johnson, J., Luyasu, V., Lecolier, B., Guy, E., Joynson, D.H., Decoster, A., Enders, G., Pelloux, H., and Candolfi, E., *Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. J Clin Microbiol, 2001. 39(6): p. 2267-71.*
 83. Guerina, N.G., Hsu, H.W., Meissner, H.C., Maguire, J.H., Lynfield, R., Stechenberg, B., Abrams, I., Pasternack, M.S., Hoff, R., Eaton, R.B., and et al., *Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. N Engl J Med, 1994. 330(26): p. 1858-63.*
 84. Buffolano, W., Beghetto, E., Del Pezzo, M., Spadoni, A., Di Cristina, M., Petersen, E., and Gargano, N., *Use of recombinant antigens for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. J Clin Microbiol, 2005. 43(12): p. 5916-24.*
 85. Sorensen, T., Spenter, J., Jaliashvili, I., Christiansen, M., Norgaard-Pedersen, B., and Petersen, E., *Automated time-resolved immunofluorometric assay for Toxoplasma gondii-specific IgM and IgA antibodies: study of more than 130,000 filter-paper blood-spot samples from newborns. Clin Chem, 2002. 48(11): p. 1981-6.*
 86. Gras, L., Gilbert, R.E., Wallon, M., Peyron, F., and Cortina-Borja, M., *Duration of the IgM response in women acquiring Toxoplasma gondii during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. Epidemiol Infect, 2004. 132(3): p. 541-8.*
 87. Chemotherapie, P.-E.-G.f. *Toxoplasmose und Schwangerschaft: Wie effektiv ist eine Therapie? 2007; Available from: www.p-e-g.org.*
 88. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Ruth, P., and Schäfer-Körting, M., *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Vol. 9. 2008, Stuttgart.*

89. Wallon, M., Liou, C., Garner, P., and Peyron, F., *Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy*. *BMJ*, 1999. 318(7197): p. 1511-4.
90. Couvreur, J., Thulliez, P., Daffos, F., Aufrant, C., Bompard, Y., Gesquiere, A., and Desmonts, G., *In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine*. *Fetal Diagn Ther*, 1993. 8(1): p. 45-50.
91. Villena, I., Aubert, D., Leroux, B., Dupouy, D., Talmud, M., Chemla, C., Trenque, T., Schmit, G., Quereux, C., Guenounou, M., Pluot, M., Bonhomme, A., and Pinon, J.M., *Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997*. *Reims Toxoplasmosis Group*. *Scand J Infect Dis*, 1998. 30(3): p. 295-300.
92. Elsheikha, H.M., *Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action*. *Journal of the royal institute of public health*, 2007. 122: p. 335-353.
93. Elsheikha, H.M., *Safer food for pregnant women: Practices and risks*. *Journal of the royal institute of public health*, 2008. Article in Press.
94. Breugelmans, M., Naessens, A., and Foulon, W., *Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years*. *J Perinat Med*, 2004. 32(3): p. 211-4.
95. Pawlowski, Z.S., Gromadecka-Sutkiewicz, M., Skommer, J., Paul, M., Rokossowski, H., Suchocka, E., and Schantz, P.M., *Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland*. *Health Educ Res*, 2001. 16(4): p. 493-502.
96. Gollub, E.L., Leroy, V., Gilbert, R., and all, e., *Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of serokonversion in pregnancy*. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology*, 2008. 136: p. 137-145.
97. Fiedler, K., Hulsse, C., Straube, W., and Briese, V., *[Toxoplasmosis-antibody seroprevalence in Mecklenburg-Western Pomerania]*. *Zentralbl Gynakol*, 1999. 121(5): p. 239-43.

98. Smith, J.L., *Foodborne infections during pregnancy*. J Food Prot, 1999. 62(7): p. 818-29.
99. Jenum, P.A., Kapperud, G., Stray-Pedersen, B., Melby, K.K., Eskild, A., and Eng, J., *Prevalence of Toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway*. Epidemiol Infect, 1998. 120(1): p. 87-92.
100. Lappin, M.R., *Feline toxoplasmosis: interpretation of diagnostic test results*. Semin Vet Med Surg (Small Anim), 1996. 11(3): p. 154-60.
101. Cook, A.J., Gilbert, R.E., Buffolano, W., Zufferey, J., Petersen, E., Jenum, P.A., Foulon, W., Semprini, A.E., and Dunn, D.T., *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. BMJ, 2000. 321(7254): p. 142-7.
102. Dubey, J.P., *Toxoplasmosis*. J Am Vet Med Assoc, 1994. 205(11): p. 1593-8.
103. Dubey, J.P., Kotula, A.W., Sharar, A., Andrews, C.D., and Lindsay, D.S., *Effect of high temperature on infectivity of Toxoplasma gondii tissue cysts in pork*. J Parasitol, 1990. 76(2): p. 201-4.
104. Binquet, C., Wallon, M., Quantin, C., Gadreau, M., and Peyron, F., *[Evaluation of prevention strategies for congenital toxoplasmosis: a critical review of medico-economic studies]*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2002. 50(5): p. 475-87.
105. Ambroise-Thomas, P., Schweitzer, M., Pinon, J.M., and Thiebaugeorges, O., *[Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up]*. Bull Acad Natl Med, 2001. 185(4): p. 665-83; discussion 684-8.
106. Aspöck, H. and Pollak, A., *Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria*. Scand J Infect Dis Suppl, 1992. 84: p. 32-7.
107. Schmidt, D.R., Høgh, B., Andersen, O., Fuchs, J., Fledelius, H., and Petersen, E., *The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002*. Arch Dis Child, 2006. 91(8): p. 661-5.

108. Swisher, C.N., Boyer, K., and McLeod, R., *Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group*. Semin Pediatr Neurol, 1994. 1(1): p. 4-25.
109. Webster, W.S., *Teratogen update: congenital rubella*. Teratology, 1998. 58(1): p. 13-23.
110. Cooper, L.Z. and Krugman, S., *Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella*. Arch Ophthalmol, 1967. 77(4): p. 434-9.
111. Forrest, J.M., Menser, M.A., and Burgess, J.A., *High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella*. Lancet, 1971. 2(7720): p. 332-4.
112. Arnold, J.J., McIntosh, E.D., Martin, F.J., and Menser, M.A., *A fifty-year follow-up of ocular defects in congenital rubella: late ocular manifestations*. Aust N Z J Ophthalmol, 1994. 22(1): p. 1-6.
113. Duszak, R.S., *Congenital rubella syndrome--major review*. Optometry, 2009. 80(1): p. 36-43.
114. Miller, E., *Rubella in the United Kingdom*. Epidemiol Infect, 1991. 107(1): p. 31-42.
115. Grillner, L., Forsgren, M., Barr, B., Bottiger, M., Danielsson, L., and De Verdier, C., *Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation*. Scand J Infect Dis, 1983. 15(4): p. 321-5.
116. Frey, T.K., Abernathy, E.S., Bosma, T.J., Starkey, W.G., Corbett, K.M., Best, J.M., Katow, S., and Weaver, S.C., *Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997*. J Infect Dis, 1998. 178(3): p. 642-50.
117. De Santis, M., Cavaliere, A.F., Straface, G., and Caruso, A., *Rubella infection in pregnancy*. Reprod Toxicol, 2006. 21(4): p. 390-8.
118. Tang, J.W., Aarons, E., Hesketh, L.M., Strobel, S., Schalasta, G., Jauniaux, E., Brink, N.S., and Enders, G., *Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy*. Prenat Diagn, 2003. 23(6): p. 509-12.
119. Weber, B., *[Current developments in the laboratory diagnosis of rubella]*. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb, 1997. 134(2): p. 31-41.
120. Almeida, J.D. and Griffith, A.H., *Viral infections and rheumatic factor*. Lancet, 1980. 2(8208-8209): p. 1361-2.

121. Bosma, T.J., Corbett, K.M., Eckstein, M.B., O'Shea, S., Vijayalakshmi, P., Banatvala, J.E., Morton, K., and Best, J.M., *Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella*. J Clin Microbiol, 1995. 33(11): p. 2881-7.
122. Revello, M.G., Baldanti, F., Sarasini, A., Zavattoni, M., Torsellini, M., and Gerna, G., *Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR*. J Clin Microbiol, 1997. 35(3): p. 708-13.
123. d'Ercole, C., Shojai, R., Desbriere, R., Chau, C., Bretelle, F., Piechon, L., and Boubli, L., *Prenatal screening: invasive diagnostic approaches*. Childs Nerv Syst, 2003. 19(7-8): p. 444-7.
124. Robert-Koch-Institut. *Röteln*. 2010; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Roeteln.html?nn=2374512.
125. Lange, A., *Populationsbasierte Studie zu Prädispositionsfaktoren und Häufigkeit der Hüftgelenksdysplasie*. 2007.
126. Ebner, A., Thyrian, J.R., Lange, A., Lingnau, M.L., Scheler-Hofmann, M., Rosskopf, D., Zygmunt, M., Haas, J.P., Hoffmann, W., and Fusch, C., *Survey of Neonates in Pomerania (SNIIP): a population-based birth study--objectives, design and population coverage*. Paediatr Perinat Epidemiol. 24(2): p. 190-9.
127. Sagel, U.M., R.T., *Toxoplasmose Screening in Oberösterreich 2000-2005, in PDF*. 2005.
128. Robert-Koch-Institut (2004) *Epidemiologisches Bulletin*.
129. Innes, E.A., *Vaccination against Toxoplasma gondii: an increasing priority for collaborative research?* Expert Rev Vaccines. 9(10): p. 1117-9.
130. Bhopale, G.M., *Development of a vaccine for toxoplasmosis: current status*. Microbes Infect, 2003. 5(5): p. 457-62.
131. Mylonas, I. Schmidt, M.K., F., *Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft: retrospektive Analyse an einer Universitätsfrauenklinik*. Chemotherapie Journal, 2005. 17(5): p. 235-236.
132. Christoph, J., Kattner, E., Seitz, H.M., and Reiter-Owona, I., *[Strategies for the diagnosis and treatment of prenatal toxoplasmosis - a survey]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2004. 208(1): p. 10-6.

133. Remington, J.S., Thulliez, P., and Montoya, J.G., *Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis*. J Clin Microbiol, 2004. 42(3): p. 941-5.
134. Sensini, A., *Toxoplasma gondii infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis*. Clinical Microbiology and Infection Diseases, 2006. 12: p. 504-512.
135. Pleyer, U., Torun, N., and Liesenfeld, O., [*Ocular toxoplasmosis*]. Ophthalmologie, 2007. 104(7): p. 603-15, quiz 616.
136. Gilbert, R. and Gras, L., *Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondii*. BJOG, 2003. 110(2): p. 112-20.
137. Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., and Gilbert, R., *Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data*. Lancet, 2007. 369(9556): p. 115-22.
138. Chene, G. and Thiebaut, R., *Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. 104(2): p. 299-304.
139. Foulon, W., Villena, I., Stray-Pedersen, B., Decoster, A., Lappalainen, M., Pinon, J.M., Jenum, P.A., Hedman, K., and Naessens, A., *Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 180(2 Pt 1): p. 410-5.
140. Derouin, F., *Anti-toxoplasmosis drugs*. Curr Opin Investig Drugs, 2001. 2(10): p. 1368-74.
141. Wallon, M., Kodjikian, L., Biquet, C., Garweg, J., Fleury, J., Quantin, C., and Peyron, F., *Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis*. Pediatrics, 2004. 113(6): p. 1567-72.

7. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

gez. Friederike Schalhorn

9. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Lode möchte ich für die Überlassung des Themas und die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Studien danken.

Genau so danke ich Prof. Dr. med. Hoffmann zur Bereitstellung der Daten der SNiP-Studie, wodurch meine Arbeit erst ermöglicht wurde.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Haas für den gedanklichen Anstoß zu meiner Arbeit und bei der Hilfe die ersten Ideen um zu setzen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Anja Lange, für die zahlreichen Hinweise bei der Bearbeitung des Themas und die langjährige Hilfe und Unterstützung bei der Auswertung der Daten und bei der Abfassung der Arbeit.

Meinem Dank gilt auch PD Dr. René Thyrian, für die Hilfe beim Auswerten der umfangreichen Daten der SNiP-Studie.

Auch Danke ich Frau Dr. Brigitte Schalhorn beim Korrektur lesen und für letzte, wichtige redaktionelle Hinweise.

Zum Schluss danke ich meinem Mann Gregor Schalhorn für seine Geduld und Zeit, die es mir erst ermöglicht hat diese Dissertation zu verfassen.