

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. S. Clemens)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Rezidivverhalten bei Chorioretinitis durch Toxoplasmose
Eine retrospektive Analyse**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2014

vorgelegt von:
Katharina Anna Heile
geb. am: 24.4.1985
in Paderborn

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Clemens

2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Richard

Ort, Raum: Seminarraum E 0.45 der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Tag der Disputation: 26.1.2015

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Der Parasit <i>Toxoplasma gondii</i>	3
1.2 Infektionsquellen	4
1.3 Epidemiologie	6
1.4 Klinik der akuten Toxoplasmoseinfektion	7
1.5 Klinik der Toxoplasmose-Chorioretinitis	8
1.6 Zystenbildung und –ruptur	12
1.7 Rezidivverhalten.....	13
1.8 Diagnostik von Rezidiven.....	15
1.9 Therapie der Toxoplasmose-Chorioretinitis	16
1.10 Pathogenitätsfaktoren von <i>T. gondii</i>	20
1.11 Immunreaktion auf <i>T. gondii</i>	21
1.12 Impfung.....	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Patienten.....	25
2.2 Erhobene Daten	25
2.2.1 Beschreibung des Rezidivs	26
2.2.2 Mikrobielle Diagnostik	26
2.2.3 Therapie.....	27
2.2.4 Therapievergleiche in Kleingruppen mit vergleichbarer Topographie.....	28
2.2.5 Einflussfaktoren auf das Rezidiv	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Patienten.....	29
3.2 Ersterkrankungen.....	29
3.3 Lokalisationen von Narben und Rezidiv	29
3.4 Rezidivverhalten.....	34
3.5 Mikrobielle Diagnostik	38
3.6 Therapie.....	39
3.7 Therapievergleiche in Kleingruppen mit vergleichbarer Topographie	44
3.8 Einflussfaktoren	53

4. Diskussion	55
4.1 Lokalisation von Narben und Rezidiven	56
4.2 Rezidivverhalten.....	58
4.3 Mikrobielle Diagnostik	64
4.4 Therapie.....	69
4.4.1 Größenverringerng der Netzhautläsion unter Therapie.....	69
4.4.2 Visusentwicklung unter Therapie	72
4.5 Einflussfaktoren	73
5. Zusammenfassung.....	76
6. Literaturverzeichnis	77

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

1. Einleitung

Infektionen durch *Toxoplasma gondii* treten weltweit häufig auf. In Deutschland liegt die durchschnittliche Durchseuchung bei 45-72% [20]. In den Vereinigten Staaten konnte gezeigt werden, dass mehr als jeder fünfte US-Amerikaner über 12 Jahren seropositiv für Toxoplasmose-IgG ist [19].

Schätzungsweise zwei Prozent der Infizierten entwickeln eine Toxoplasmose-Chorioretinitis. Die Bedeutung der Erkrankung zeigt sich darin, dass die Mehrzahl der posterioren Uveitiden auf Infektionen mit *Toxoplasma gondii* zurückgeführt werden kann [4].

Diese Erkenntnis geht auf Beobachtungen von Helenor Campbell Wilder Foerster zurück. Sie wies 1952 erstmals in Rosetten und Pseudozysten liegende Parasiten in der Netzhaut erwachsener Uveitispatienten mikroskopisch nach. Dafür griff sie auf die Bulbi von 53 Patienten zurück, die aufgrund von Schmerzen oder Blindheit enukleiert worden waren. Die Verdachtsdiagnose war Uveitis durch Tuberkulose gewesen. Wilder konnte damit zeigen, dass die Ursache der posterioren Uveitis, im Gegensatz zur damaligen Lehrmeinung, nicht hauptsächlich Tuberkulose, sondern Toxoplasmose war [46].

Die genaue Prävalenz der okulären Toxoplasmose lässt sich allerdings nur schwer ermitteln, da viele Entzündungen asymptomatisch verlaufen. Dies konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, bei denen 53 bis 72% der Patienten mit erster symptomatischer Toxoplasmose-Chorioretinitis bereits Narben aufwiesen [17, 9, 1].

Dennoch können mit akuten Läsionen massive Einschränkungen einhergehen. Komplikationsraten von 44% wurden beobachtet, am häufigsten durch anhaltende Glaskörpertrübungen, Katarakt sowie präretinale Membranen. Bei nahezu jedem vierten der symptomatischen Patienten verringert sich der korrigierte Visus des betroffenen Auges im Verlauf der Erkrankung auf 0,1 oder weniger [1].

Eine besondere Problematik der okulären Toxoplasmose stellen immer wiederkehrende Entzündungsschübe dar, die abhängig von der Dauer der Verlaufsbeobachtung 49% bis 79% der Patienten betreffen [9, 3, 1].

Ziel dieser Arbeit soll es sein, das Rezidivverhalten bei Toxoplasmose-Chorioretinitis bezüglich beeinflussender Faktoren, erregerspezifischer und frühzeitig hinweisender Diagnostik sowie erfolgreicher Therapiestrategien zu untersuchen.



Augenhintergrund eines Patienten nach mehreren parazentralen Rezidiven
[Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Greifswald]

1.1 Der Parasit *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii ist ein weltweit verbreiteter, obligat intrazellulärer Parasit. Er gehört zu den Apicomplexa (Sporentierchen), zu denen auch der Malaria-Erreger *Plasmodium* gezählt wird.

Toxoplasma gondii kommt in mehreren Zustandsformen vor. Im Rahmen der akuten Infektion treten zunächst die Tachyzoiten (Trophozoiten) auf. Es handelt sich hierbei um die proliferativen Formen, die sich in den Wirtszellen durch ungeschlechtliche Vermehrung (Endodyogenie) teilen. Dieser Vorgang kann in allen Geweben ablaufen, vorzugsweise aber in den Zellen des retikuloendothelialen Systems. Durch massive Vermehrung der Parasiten entstehen in den Wirtszellen die Pseudozysten. Schließlich platzt die Wirtszelle und die freien Tachyzoiten können neue Zellen befallen.

Für die Chronifizierung der Infektion sind die Bradyzoiten verantwortlich, die zu Tausenden in Gewebezysten überdauern, nachdem das Immunsystem des Wirts gegen die Toxoplasmoseinfektion aktiv geworden ist [20]. Stimulus für die Differenzierung der schnell proliferierenden Tachyzoiten zu Bradyzoiten ist Stress innerhalb der Wirtszelle, wie er im Rahmen von Temperaturerhöhungen (43 °C), Änderungen des pH-Wertes (6.6-6.8 oder 8.0-8.2) oder Nährstoffmangel (z.B. Argininmangel) auftreten kann. Die Bradyzoitendifferenzierung ist dabei untrennbar mit dem Zellzyklus verbunden. Bedingungen, die die Replikation der Tachyzoiten verlangsamen (wie oben genannte intrazelluläre Stresssituationen), sie aber nicht komplett stoppen, lösen automatisch eine Differenzierung zu Bradyzoiten aus. Initial kann in Gewebezysten noch häufig die Endodyogenie der Parasiten beobachtet werden. Der Übergang von Tachyzoiten zu Bradyzoiten, charakterisiert durch Veränderungen der Oberflächenantigene, ist dabei fließend. In reifen Gewebezysten gibt es kaum noch Endodyogenie [35]. Die Bradyzoiten weisen jetzt eine reduzierte Stoffwechselsituation [4] auf und sind in reifen Gewebezysten nicht mehr teilungsfähig, da sie in die G₀-Phase des Zellzyklus eintreten [35]. Beide Eigenschaften erschweren die medikamentöse Therapie dieser Zustandsform des Parasiten.

Gewebezysten entstehen hauptsächlich in der Retina, dem Gehirn sowie der Skelett- und Herzmuskulatur. Ihre Größe variiert zwischen 5 µm bei unreifen Zysten,

durchschnittlich 50-70 μm bei reifen Zysten im Hirngewebe und 100 μm im Muskel [35].

Wichtig sind die Bradyzoiten auch im Kontext der erworbenen Toxoplasmoseinfektion. Über die Nahrung aufgenommen, werden sowohl komplette Zysten als auch einzelne Tachyzoiten von den Verdauungsenzymen zerstört. Bradyzoiten hingegen sind resistent und stellen somit eine bedeutende Infektionsquelle über die Nahrungsaufnahme dar.

Angekommen im Darmlumen gelangen die Parasiten in Enterozyten und vermehren sich. Die Enterozyten sezernieren Chemokine und locken Leukozyten an. *Toxoplasma gondii* kann nun zum Beispiel in dendritische Zellen eindringen, überlebt dort und verteilt sich mit ihrer Hilfe im gesamten Körper [35].

Es zeigte sich, dass Toxoplasmen alle CD11c+ und CD11b+ Zellen als Transportvehikel nutzen können. Zu diesen zählen zum Beispiel Monozyten, Makrophagen, NK-Zellen, neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen [21].

Denkbar ist auch die direkte Fortbewegung im Blut. Toxoplasmen sind frei beweglich und überleben im Serum mehrere Stunden, obwohl sie obligat intrazelluläre Erreger sind [32].

Die dritte Lebensform kommt ausschließlich bei den Katzen (Felidae) vor, die in Mitteleuropa vor allem durch die Hauskatze repräsentiert werden. Denn nur im Katzendarm entstehen die sexuellen Formen des Parasiten. Auf abgelegenen Inseln ohne Katzen findet sich daher auch kein *Toxoplasma gondii*. Ausschließlich Katzen können die sogenannten Oozysten mit dem Kot ausscheiden. Der Parasit verbreitet sich dabei sehr effektiv: Katzen können nach Aufnahme einer einzigen Bradyzoite Millionen von Oozysten ausscheiden. Schweine und Mäuse können sich durch Aufnahme einer einzigen Oozyste infizieren [35].

1.2 Infektionsquellen

In einer Studie in sechs europäischen Großstädten konnten als wichtigste Risikofaktoren für eine Toxoplasmoseinfektion folgende ermittelt werden: Genuss von rohem oder zu wenig erhitztem Lamm-, Rind- oder anderem Fleisch (verantwortlich für bis zu 63% der Infektionen), Kontakt mit Erdboden (verantwortlich für 17% der Infektionen) und Reisen außerhalb Europas, den USA und Kanada. Der Kontakt zu Katzen, auch Katzenjungen oder Katzenkot konnte nicht als Risikofaktor

bestätigt werden. Da Katzen nur bei Erstinfektion in einem Zeitraum von etwa 14 Tagen Oozysten ausscheiden, diese dann innerhalb von 1-5 Tagen infektiös werden, länger als ein Jahr bleiben können und mit dem Oberflächenwasser verteilt werden, tragen Katzen eher zur Kontamination von Erde oder Wasser bei als zur direkten Infektionsquelle [12].

Wie lange die Oozysten in der Umwelt überleben können, ist wenig untersucht worden. Bei Außentemperaturen zwischen 6 und 36 °C in Texas blieben Oozysten in Katzenkot 46 Tage unbedeckt und 334 Tage zugedeckt lebensfähig. Vergraben in der Erde in einer Tiefe von 3-9 cm, überdauerten die Oozysten bis zu 18 Monaten. Oozysten sind resistent gegen Desinfektion, können aber bei Temperaturen über 60 °C abgetötet werden. Grundsätzlich bevorzugen Katzen weichen, feuchten Boden um ihren Kot zu verbuddeln. Es findet sich aber auch Kot in Getreide, Heu, auf Wiesen sowie auf Fußgängerwegen. Durch Oozysten, die an Schuhen anhaften, ist die Kontamination von Wohnräumen denkbar [49].

Katzen selbst können durch alle Lebensformen des Parasiten infiziert werden. Das Zeitintervall bis zur Ausscheidung von Oozysten variiert allerdings. Nach Aufnahme von Gewebezysten (Bradyzoiten) sind die ersten Oozysten innerhalb von 3-5 Tagen nachweisbar, bei Tachyzoiten nach 7-10 Tagen und bei Oozystenaufnahme nach 20-24 Tagen. Nicht alle Lebensformen induzieren im Katzendarm die Oozystenexkretion gleichermaßen, obwohl die Katzen infiziert werden. Nach Gewebezystenaufnahme bilden Katzen häufiger Oozysten als nach Tachyzoiten- oder Oozystenaufnahme [38].

Grund dafür ist einerseits, dass Gewebezysten resistent gegenüber den Verdauungsenzymen sind, Tachyzoiten hingegen werden von Pepsin und Trypsin im Magen-Darm-Trakt der Katze abgetötet. Durch Zysten geschützte Parasiten haben deshalb bessere Chancen, im Darm Infektionen zu initiieren.

Die Wand der Oozysten wird langsamer durch die Verdauungsenzyme abgebaut als die Gewebezystenwand. Deshalb ist es möglich, dass Oozysten unverändert im Stuhl der Katzen wieder ausgeschieden werden und keine Infektion auslösen.

Schließlich kommt möglicherweise auch eine evolutionäre Komponente zum Tragen. *Toxoplasma gondii* kann sich so an die Verbreitung via Gewebezysten im Zwischenwirt adaptiert haben, dass die Infektion durch Tachyzoiten und Oozysten weniger effektiv geworden ist [38].

Nach Erstinfektion mit Oozystenbildung entwickeln die meisten Katzen eine starke intestinale Immunität, die die erneute Oozystenbildung verhindert. Die Immunreaktion ist hauptsächlich zell-vermittelt, während die Antikörperbildung von untergeordneter Bedeutung am Katzendarm ist [35].

Neben der Katze als Haustier sind vor allem Nutztiere als Infektionsquelle bedeutsam. Schafe sind zwar häufiger infiziert als Rinder, jedoch wird ihr Fleisch bei uns vornehmlich gut durchgegart verzehrt. Rindfleisch hingegen wird auch als rohes Tatar konsumiert und stellt somit eine relevantere Infektionsquelle dar. Neben dem Erhitzen werden die Zysten im Fleisch auch durch Pökeln und Einfrieren (bei Temperaturen unter -21 °C) zerstört [20].

In einer großen epidemiologischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Seroprävalenz bei geringem Bildungsniveau, Armut und beengten Wohnverhältnissen höher liegt. Das Halten von Katzen hingegen zeigte keinen Einfluss auf die Infektionsraten [19].

Im Rahmen von Toxoplasmose-Epidemien hat sich wiederholt verseuchtes Trinkwasser als ursächlich erwiesen. Prädestiniert für Kontamination sind oberflächliche Wasserreservoirs und Brunnen, welche vor allem in den Entwicklungsländern genutzt werden. In der westlichen Welt werden durch die Wasseraufbereitung eventuell vorhandene Oozysten aus dem Trinkwasser entfernt [4]. Ganz verhindern lassen sich Ausbrüche aber nicht. So wurde ein Wasserreservoir in British Columbia durch einen Puma mit Oozysten verunreinigt, worauf ein großer Ausbruch der Toxoplasmose folgte. Sogar Infektionen durch Inhalation von Oozysten wurden beobachtet. So erkrankten in einem Reitstall 35 von 37 Reiterinnen an klinisch manifester Toxoplasmose mit Kopfschmerz, Lymphadenopathie, Fieber und Aborten [49].

1.3 Epidemiologie

Die Durchseuchung mit *Toxoplasma gondii* ist in allen Teilen der Erde unterschiedlich groß und variiert auch innerhalb von Bevölkerungsgruppen eines Landes. So wurde in der NHANES-III-Studie des amerikanischen Gesundheitsministeriums bei über 17.000 US-Amerikanern die Seroprävalenz gegenüber *Toxoplasma gondii* ermittelt. Bei 22,5% der amerikanischen Bevölkerung wurden Antikörper gefunden. Frauen im gebärfähigen Alter wiesen eine

Seroprävalenz von 15% auf. Auch innerhalb der USA wurden Unterschiede festgestellt. Die höchste Seroprävalenz fand sich im Nordosten der USA, die niedrigste im Westen. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, in denen in warmen, trockenen Regionen sowie in Höhenlagen eine geringere Durchseuchung festgestellt wurde [19].

Besonders in Südamerika ist die Durchseuchung mit Toxoplasmose hoch. Im südlichen Brasilien wurde selbst bei Kindern zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr schon eine Seroprävalenz von 98% festgestellt.

Die alleinige Bestimmung der Infektionsraten in verschiedenen Bevölkerungen gibt noch keinen Aufschluss über die Bedeutung der Toxoplasmose-Chorioretinitis. Auf Basis der Seroprävalenz und des Auftretens chorioretinaler Narben, die auf Toxoplasmose zurückzuführen sind, konnte errechnet werden, dass etwa zwei Prozent aller seropositiven Menschen eine okuläre Toxoplasmose entwickeln müssten. In den Vereinigten Staaten müsste somit von 1,26 Millionen Menschen mit Toxoplasmose-Chorioretinitis ausgegangen werden [4].

Auch für Deutschland liegen Zahlen über die Durchseuchung vor. In Mecklenburg-Vorpommern wurde bei schwangeren Probandinnen eine Seroprävalenz von 68,2 % festgestellt. Gerade schwangere Frauen stellen eine Risikogruppe dar, in Anbetracht der Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung der Toxoplasmose. Ein Drittel aller Schwangeren sind demnach bei uns empfänglich für eine Infektion. Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr steigt die Seroprävalenz pro Jahr um ein Prozent [24].

1.4 Klinik der akuten Toxoplasmoseinfektion

Grundsätzlich kann die Toxoplasmoseinfektion angeboren oder während des Lebens erworben sein. Der Großteil der akuten Toxoplasmoseinfektionen läuft asymptomatisch oder unter dem Bild einer leichten Grippe ab. Schwere Krankheitsbilder kommen vornehmlich bei kongenitaler Infektion und beim immunsupprimierten Patienten vor.

Die erworbenen Infektionen werden, wenn überhaupt, dann am häufigsten als Lymphadenopathie im Halsbereich symptomatisch. Neben dieser Form, die häufig von grippalen Symptomen begleitet ist, wurden drei weitere Manifestationen der erworbenen akuten Toxoplasmoseinfektion beschrieben: eine exanthematische Form mit atypischer Pneumonie, Meningoenzephalitis oder Myokarditis, die Chorioretinitis

und schließlich die Infektion des Zentralnervensystems, welche vor allem bei immunsupprimierten Patienten von Bedeutung ist.

Auch nach kongenitaler Infektion sind die Neugeborenen oftmals asymptomatisch. Besonders schwere Krankheitsbilder werden beobachtet, je früher die Infektion der Mutter während der Schwangerschaft stattfindet. Demgegenüber steigt die Wahrscheinlichkeit der diaplazentaren Übertragung, je weiter die Schwangerschaft fortgeschritten ist. Liegt sie im ersten Trimenon unter 25%, so ist die Übertragungsrage im dritten Trimenon bis zu 65%. Möglich sind bei diaplazentarer Infektion des Kindes Hydrocephalus oder Microcephalie, röntgenpositive intrazerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis, welche zu dauerhafter Beeinträchtigung der Kinder führen [25].

Ein möglicher Grund für das mit der Dauer der Schwangerschaft ansteigende Infektionsrisiko des Fötus wird in der zunehmenden Größe der plazentaren Austauschfläche gesehen. Aber auch das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Immunreaktionen kann eine Rolle spielen. So gibt es die Theorie, dass zu Beginn der Schwangerschaft eine starke pro-inflammatorische Antwort durch Toxoplasma ausgelöst wird, die zu den schweren Krankheitsbildern des Fötus führt. Im weiteren Verlauf bilden sich hormonelle und immunologische schwangerschaftsbedingte Veränderungen aus, da eine pro-inflammatorische TH1-Immunantwort gegenüber paternalen Antigenen eine erfolgreiche Schwangerschaft verhindern würde. Diese schwangerschaftsbedingte Unterdrückung der Immunantworten macht zwar die Übertragung wahrscheinlicher, die Schäden des Fötus durch überschießende Immunreaktionen aber verringern sich [7].

1.5 Klinik der Toxoplasmose-Chorioretinitis

Die Diagnose der Toxoplasmose-Chorioretinitis beruht in erster Linie auf den typischen Fundusläsionen. Es handelt sich um weißliche retinale Herde, im Falle eines Rezidivs kombiniert mit hyperpigmentierten Narben vorangegangener Entzündungen. Das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen Toxoplasma gondii wird dagegen von vielen Autoren nicht als diagnostisch wertvoller Parameter angesehen in Anbetracht der hohen Durchseuchung der Bevölkerung [1, 9].

Typisch für das klinische Bild der Toxoplasmose-Chorioretinitis ist, dass bei immunkompetenten Patienten typischerweise immer nur ein aktiver

Entzündungsherd gefunden wird, auch wenn multiple Narben vorhanden sein können. Mehrere Läsionen kommen vornehmlich bei immunsupprimierten Patienten vor. Der typische Entzündungsherd liegt am hinteren Pol und hat eine Größe unter 1000 μ m im Durchmesser. Er heilt auch ohne medikamentöse Therapie unter Bildung einer hyperpigmentierten Narbe ab.



Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis nasal der Papille



Gleicher Patient 6 Wochen später

[Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Greifswald]

Eine Sonderform der okulären Toxoplasmose stellt die Chorioretinitis juxtapapillaris dar. Beobachtet wird sie überwiegend im Zusammenhang mit gerade erworbener systemischer Toxoplasmoseinfektion. Die Papillitis entsteht durch direkte Infektion des Sehnerven oder der die Papille umgebenden Retina [26].



Juxtapapilläre Toxoplasmosenarbe

[Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Greifswald]

In Abhängigkeit von der Lokalisation auf der Retina kann die Entzündung für den Patienten asymptomatisch ablaufen. So wurden bei einem erheblichen Teil der Patienten mit erster symptomatischer Toxoplasmose-Chorioretinitis Narben vorher unbemerkt abgelaufener Infektionen gefunden. Der Anteil dieser Patienten machte in verschiedenen Patientengruppen mit Toxoplasmose-Chorioretinitis von 53% über 69% bis zu 72% aus [17, 9, 1].

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis ist ein Auge betroffen. Beidseitige Läsionen sind häufiger bei kongenitaler Toxoplasmose. Hierbei kommt es auch vermehrt zur Beteiligung der Makula.

Die Aktivität der Entzündungsherde scheint vom Alter des Patienten abzuhängen. Aktive chorioretinale Läsionen werden vornehmlich bei jüngeren Patienten beobachtet. So lag bei Untersuchungen in den Niederlanden das Durchschnittsalter bei erster symptomatischer Erkrankung bei 75% der Patienten vor dem 35. Lebensjahr [1].

Patienten, die eine okuläre Toxoplasmose während der akuten Phase der systemischen Toxoplasmoseinfektion erleiden, weisen allerdings ein höheres Alter auf. In dieser Gruppe liegt der Erkrankungsbeginn zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [1, 3].

Ein Grund hierfür könnte die verminderte Funktion der zell-vermittelten Immunität im höheren Alter sein, welche die okuläre Beteiligung bei systemischer Toxoplasmoseinfektion wahrscheinlicher macht [1].

Nach der Erstbeschreibung von Augenveränderungen bei Neugeborenen mit angeborener Toxoplasmose im Jahr 1923 sowie der Erstbeschreibung der okulären Toxoplasmose bei Erwachsenen 1952, ging man lange Zeit davon aus, dass die Mehrzahl der Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis bereits kongenital infiziert werden.

Zwar ist die Wahrscheinlichkeit der Augenbeteiligung bei angeborener Toxoplasmoseinfektion größer, zahlenmäßig überwiegen aber die erworbenen Infektionen. Deshalb kann heute ein erheblicher Teil der Toxoplasmose-Chorioretinitiden auf postnatal erworbene Toxoplasmose zurückgeführt werden.

Die Toxoplasmose-Chorioretinitis kann bei kongenitaler Toxoplasmose bereits bei der Geburt als aktiver Entzündungsfokus oder als Narbe erkennbar sein. Es ist aber, genau wie bei der postnatal erworbenen Toxoplasmose, auch möglich, dass erst Jahre später die ersten Symptome auftreten [4].

Auch gibt es keinerlei serologische Marker anhand derer man zwischen erworbenen und diaplazentar übertragenen Infektionen unterscheiden kann, solange nicht eine frisch erworbene Infektion mit Toxoplasma-spezifischem IgM vorliegt [4].

So konnten Bosch-Driessen et al. aus einem Patientenkollektiv mit aktiver okulärer Toxoplasmose nur 8% als kongenitale und 11% als erworbene Infektionen sicher zuordnen und stufen die verbleibenden 81% als unbekannt ein. Unabhängig von serologischen Parametern galt in dieser Untersuchung ein Patient als sicher kongenital infiziert, wenn chorioretinale Narben bereits vor dem zweiten Lebensjahr gesehen wurden [1].

Unumstritten ist jedoch die Tatsache, dass im Verlauf der Toxoplasmose-Chorioretinitis Komplikationen auftreten können. Beschrieben wurden Netzhautablösungen, Gefäßverschlüsse der Retina, choroidale Neovaskularisationen, Makulaödeme und epiretinale Membranen. Nach langjährigen

schweren Entzündungsverläufen kann es zur Phthisis bulbi kommen oder eine E nukleation nötig werden [26].

1.6 Zystenbildung und –ruptur

Grundlage der chronischen Toxoplasmoseinfektion ist die Zystenbildung. Rezidive basieren auf der Ruptur von Zysten.

Um die Persistenz der Infektion zu verstehen, wurden die Zysten mikroskopisch untersucht. Sie befinden sich nicht extrazellulär, sondern entziehen sich dem Immunsystem des Wirts, indem sie sich in dessen eigenen Zellen, umgeben von einem schmalen Zytoplasmasaum, entwickeln. Hauptsächlich Neurone wurden als zystenhaltige Zellen gefunden. Solange die Zyste von einer intakten Wirtszelle umgeben ist, löst sie keine Immunreaktion aus. Im Fall der Beschädigung der Zellwand werden die Antigene in der Zystenwand dem Immunsystem zugänglich. Schließlich rupturiert die Zyste, die frei werdenden Bradyzoiten werden aktiviert zu Tachyzoiten und lösen eine zell-vermittelte Immunantwort unter Mitwirkung von Makrophagen, Neutrophilen und Monozyten aus [36].

Der Mechanismus, der initialer Auslöser der oben beschriebenen Kaskade ist, konnte noch nicht endgültig geklärt werden.

In Frage kommt zunächst die mechanische Ruptur aufgrund der zunehmenden Zahl an Bradyzoiten innerhalb der Zysten im Verlauf der Infektion. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Zysten nicht nur vitale, sondern mit zunehmender Zeit auch degenerierte Bradyzoiten enthalten. Insgesamt sinkt mit dem Alter der Zyste die Zahl der enthaltenen Parasiten. Möglicherweise setzen die degenerierten Bradyzoiten lytische Enzyme frei, die zur Schwächung und Ruptur der Zystenwand führen. Vielleicht haben sie aber auch eine definierte Lebensspanne und rupturieren beständig. Aus der Beobachtung, dass die Verdauungsenzyme Trypsin und Pepsin die Zystenwand lysieren, entstand eine weitere Theorie. Auch durch Entzündungszellen produzierte Enzyme könnten für die Zerstörung der Zystenwand ursächlich sein [37]. Andere Autoren halten den Zelltod der Wirtszelle mit Freiwerden der Toxoplasmenantigene für den initialen Faktor der Zystenruptur [36].

An Mäusen mit zerebraler Toxoplasmose wurde der Vorgang der Zystenruptur untersucht. Es zeigte sich, dass es sich um ein insgesamt seltenes Geschehen handelt. Von den 750 Gewebezysten, die bei immunkompetenten, chronisch

infizierten Mäusen im Hirngewebe gefunden wurden, befanden sich nur zwei im Stadium der Ruptur. Dabei erwies sich die Zystenruptur als unabhängig sowohl vom Alter des infizierten Tiers als auch der seit Infektion vergangenen Zeit [36].

Spielt sich die Reaktivierung der Entzündungsreaktion auf der Retina ab, imponiert sie möglicherweise als symptomatisches Rezidiv. Da die Gewebszysten in Narben sowie in gesunden Retinaanteilen vorkommen, können Rezidive am Narbenrand oder frei liegend auftreten. Ein Problem in der heutigen pharmakologischen Therapie stellt die Unempfindlichkeit der Zysten gegenüber vielen verfügbaren Medikamenten dar [8]. Neuere Antibiotika, wie zum Beispiel Atovaquon, zeigten sich im Tiermodell zystenwirksam und sind Gegenstand von Untersuchungen zur Reduktion der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis [30].

1.7 Rezidivverhalten

Sowohl die angeborene als auch die erworbene Toxoplasmose-Chorioretinitis neigen zu Rezidiven. Oftmals entstehen diese am Rande von Narben, beobachtet wurden aber auch Rezidive in gesunden Anteilen der Retina entfernt von alten Narben.

Das heutige Verständnis des Rezidivverhaltens basiert auf den Erkenntnissen über die Gewebezystenbildung des Parasiten. Allgemein wird die Ruptur von Zysten mit nachfolgender Aktivierung der Bradyzoiten zu Tachyzoiten als Auslöser angenommen [4, 35]. Bis heute wurde allerdings nie die Ruptur einer Zyste in der menschlichen Retina direkt nachgewiesen [37].

Da Zysten in der Retina vornehmlich nachgewiesen wurden unter Bedingungen einer aktiven Chorioretinitis, bezweifeln einige Autoren ihre dauerhafte Präsenz in der Retina. Wenn sie persistieren, lösen sie zumindest keine nachweisbare Immunreaktion aus. Weder konnten Lymphozyteninfiltrate noch erhöhte Zytokinkonzentrationen in der chronischen Phase der Toxoplasmose-Chorioretinitis gefunden werden. Entsteht das Rezidiv nicht primär in der Retina, dann kommt eine Aktivierung beispielsweise im Skelettmuskel mit anschließender hämatogener Streuung in die Retina als ursächlich in Frage. Auch ein Rezidiv durch Neuinfektion wäre denkbar, konnte bisher beim Menschen aber nicht eindeutig bewiesen werden [32, 4].

Es gibt jedoch einzelne Fallbeschreibungen über Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose, die von immunkompetenten Müttern in der chronischen Phase der

Toxoplasmeninfektion geboren wurden. Diese Beobachtung brachte Brandão et al. zu folgenden Versuchen: zwei verschiedene Stämme von Mäusen wurden zunächst mit einem avirulenten Stamm von *Toxoplasma gondii* infiziert und 45 Tage später mit verschiedenen virulenten Stämmen von *Toxoplasma gondii* reinfiziert. Dabei zeigte sich, dass Mäuse mit einer geringeren Immunantwort auf die Erstinfektion anfälliger für Reinfektion waren. Die geringere Immunantwort zeigte sich in einem niedrigeren Level von IL-10 und IFN- γ . Auch die Schwere der Erkrankung durch Reinfektion war dramatischer bei Mäusen mit geringerer Immunantwort. Umgekehrt induzierte die starke Immunantwort auf den avirulenten Stamm einen gewissen Schutz vor den virulenten Toxoplasmen (geringere Mortalität). Das Vorliegen zweier verschiedener *Toxoplasma*-Stämme konnte an diesen Mäusen auch in Hirnzysten nachgewiesen werden. Reinfektion ist also zumindest im Tiermodell möglich und abhängig von der Immunantwort auf Erstinfektion und vom Genotyp von *Toxoplasma gondii* bei Reinfektion (unterschiedliche Virulenz einzelner Genotypen von *Toxoplasma*) [51].

Sowohl hämatogene Streuung der Erreger als auch Neuinfektion könnten erklären, warum bei einigen Patienten Jahre nach der Erstinfektion auf einer vormals gesunden Retina plötzlich chorioretinitische Infiltrate entstehen und warum sich manche Rezidive entfernt von vorhandenen Narben auf scheinbar gesunder Retina entwickeln. Neben der Aktivierung extraokulärer Toxoplasmosezysten und der Neuinfektion kommt als Ursache dieser Beobachtung das Vorhandensein von Zysten in bisher entzündungs- und narbenfreier Retina in Frage [4].

Während des Rezidivs kommt es zu Nekrosen der Retina, welche aktiv durch den Parasiten verursacht werden. Die begleitende Entzündungsreaktion entsteht als Hypersensitivitätsreaktion gegenüber den Antigenen von *Toxoplasma gondii*.

Nicht zwangsläufig muss ein Rezidiv eine Läsion auf der Retina aufweisen. Glaskörperinfiltrationen oder Iridozyklitis sind als Manifestation eines Rezidivs ebenfalls beschrieben.

Ausgehend von der Beobachtung, dass sich bei manchen Patienten alle Rezidive ausschließlich an einer Narbe abspielen, kann man vermuten, dass Zysten nicht gleichmäßig über alle Ränder einer Narbe verteilt sind und dass nicht alle Narben zwangsläufig vitale Zysten enthalten müssen. Möglicherweise gibt es auch lokale Faktoren, die die Reaktivierung an manchen Narben begünstigen. Die Vorstellung, dass Zysten untergehen können, wird auch durch die Beobachtung unterstützt, dass bei manchen Patienten nach Jahren ohne erkennbaren Grund die Rezidive sistieren.

Über die Auslöser eines Rezidivs gibt es viele Vermutungen aber wenig Beweise. Verdächtig werden zum Beispiel Traumata, Veränderungen im Hormonhaushalt oder in der Immunabwehr, Alterung der Gewebssysteme, die die Ruptur auslösen oder Katarakt-Operationen. Schwere Verläufe werden bei immunkompromittierten Patienten beobachtet. Ob die Immunsuppression aber das Rezidiv triggert, ist bisher ungeklärt [4].

1.8 Diagnostik von Rezidiven

In einer Umfrage unter Mitgliedern der Sektion Uveitis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft konnte der aktuelle Stand der in der Praxis relevanten Diagnostik ermittelt werden. Es zeigte sich, dass jeder fünfte Ophthalmologe die Diagnose Toxoplasmose-Chorioretinitis ausschließlich aufgrund des klinischen Bildes erhebt. Antikörperkonzentrationen gegen *Toxoplasma gondii* im Serum nutzen 72% der Befragten zur Bestätigung ihrer Diagnose. Herangezogen werden vornehmlich IgM und IgG während IgA die geringste Bedeutung in der Praxis hat. Die Möglichkeit der invasiven Diagnostik im Sinne einer Vorderkammerpunktion nutzen 38% der Befragten. Der Nachweis der Infektion erfolgt dann überwiegend als direkter Erregernachweis durch PCR, während der Antikörpernachweis im Kammerwasser geringere praktische Bedeutung hat [27].

Grundsätzliche Anforderungen an die Rezidivdiagnostik sind hohe Spezifität und Sensitivität, vor allem aber die möglichst frühzeitige Entdeckung des erneuten Aufflackerns der Entzündung, im Idealfall noch bevor es zu Schäden der Netzhaut und damit zur Ausbildung des typischen klinischen Bildes kommen kann.

Antikörperkonzentrationen können keine der oben genannten Anforderungen erfüllen. Ihre Aussagekraft bei okulärer Toxoplasmose wird auch von vielen Experten weltweit in Anbetracht der hohen Durchseuchung der Bevölkerung in Zweifel gezogen. In vielen Studiendesigns werden Antikörperkonzentrationen gar nicht mehr erhoben [1, 9].

In Fällen, in denen das klinische Bild nicht typisch ist oder aufgrund einer massiven Glaskörperinfiltration nicht erhoben werden kann, stehen invasive diagnostische Methoden zur Verfügung. Diese Laboruntersuchungen können die klinische Diagnose in bis zu 60-90% aller Fälle unterstützen. Toxoplasmen-DNA kann zum einen direkt mittels PCR nachgewiesen werden. Dieses Verfahren zeigt die höchste

Sensitivität in Glaskörperproben, welche aber wegen möglicher Punktionskomplikationen nicht routinemäßig zur Verfügung stehen. Leichter gewinnen lässt sich Kammerwasser, das aber in der PCR eine geringere Sensitivität aufweist. Gelegentlich gelingt auch der DNA-Nachweis im Blut, was auf eine systemische Komponente der okulären Toxoplasmose hinweist.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit des indirekten Erregernachweises durch lokale Antikörperproduktion. Diese wird über den Antikörperindex oder Goldmann-Witmer-Koeffizient ermittelt, bei dem Toxoplasma-spezifisches IgG im Kammerwasser und Serum ins Verhältnis gesetzt werden zum Gesamt-IgG im Kammerwasser und Serum. Allgemein akzeptiert wird heute ein positiver Cutoff bei 3. Lokale Antikörperproduktion bedeutet, dass ein aktiver Entzündungsprozess im Auge vorliegt. Erweist sich der Koeffizient als negativ, dann liegt möglicherweise eine systemische Infektion vor, der Zeitpunkt der Diagnostik war zu früh gewählt um eine Immunantwort nachzuweisen, die Blut-Retina-Schranke ist gestört oder es liegt eine Antikörperabsorption durch den Entzündungsprozess vor. Der qualitative Nachweis von spezifischen Antikörpern der Klassen IgG, IgA oder IgE ist durch Immunoblotting möglich sowohl in Kammerwasser als auch im Serum. Die Kombination aus beidem erhöht die Treffsicherheit [34].

Als weitere diagnostische Möglichkeit bei reaktivierter Toxoplasmose steht die Untersuchung von Tränenflüssigkeit zur Verfügung. In einer vergleichenden Studie wurden Toxoplasma-spezifisches sIgA in der Tränenflüssigkeit und IgA im Serum bestimmt. Bei allen Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis wurde IgA im Serum, bei 84% zusätzlich sIgA in Tränenflüssigkeit nachgewiesen. In der Kontrollgruppe lagen die Raten bei nur 12% für IgA und 22% für sIgA. Es konnte ein starker Zusammenhang zwischen sIgA und Toxoplasmose-Chorioretinitis gezeigt werden (Odds ratio = 18). Die Möglichkeit der komplikationslosen Gewinnung der Tränenflüssigkeit mittels Filterpapier im Unterlid macht sIgA zu einem hilfreichen Parameter für die Diagnose [14].

1.9 Therapie der Toxoplasmose-Chorioretinitis

Die Therapie der Ersterkrankung wie auch der Rezidive der Toxoplasmose-Chorioretinitis basiert auf der Gabe von Antibiotika und Glukokortikoiden.

Bereits seit den 1950er Jahren wird die Kombination aus Sulfadiazin und Pyrimethamin eingesetzt. In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts kam mit der Einführung von Clindamycin die Hoffnung auf, Gewebezysten zerstören zu können. Nach ersten experimentellen Erfolgen zeigte sich allerdings beim Menschen keine Verringerung der Rezidivhäufigkeit. Im folgenden Jahrzehnt erweiterten Azithromycin und Atovaquon die Gruppe der gegen *Toxoplasma gondii* wirksamen Antibiotika. Beide genießen aber noch keine weite Verbreitung in der Praxis. Auch Cotrimoxazol als Kombination aus Sulfonamid und Dihydrofolatreduktase-Inhibitor steht für die Therapie zur Verfügung.

Um die Entzündungsreaktion zu begrenzen, werden Glukokortikoide mit den antimikrobiell wirksamen Medikamenten kombiniert. Die alleinige Gabe von Glukokortikoiden verbietet sich, da sie eine überschießende Proliferation der Parasiten auslöst und zu fulminanter Endophthalmitis führen kann [29].

Die medikamentöse Therapie verfolgt vor allem drei Ziele: die Größenverringern der entstehenden Narbe und damit die Verringerung der Visusminderung, das Mildern der Symptome der Entzündung in Dauer und Schwere und schließlich das Verhindern von Rezidiven [28].

Bei der Behandlung der okulären Toxoplasmose steht der Ophthalmologe allerdings vor einer Reihe von Problemen. Zum einen kann die akute Entzündung auch ohne Antibiotika sistieren. Hier stellt sich die Frage nach der grundsätzlichen Notwendigkeit einer Therapie. Zusätzlich beeinflusst die selbst-limitierende Natur der Erkrankung die Auswertbarkeit von Therapiestudien, welche Grundlage der Behandlungsstrategie des Ophthalmologen sind [9].

Die Toxoplasmose-Chorioretinitis weist diese Selbstlimitierung nur im immunkompetenten Wirt auf, bei dem auch ohne Therapie die aktiven Entzündungsherde binnen sechs bis acht Wochen ausheilen können [32].

Immunsupprimierte Patienten entwickeln hingegen große retinale Entzündungsherde, die nur durch antimikrobielle Therapie heilen und bei Absetzen der Antibiotika sofort reaktiviert werden [4, 26]. Bei diesen Patienten dominiert die Schädigung der Retina durch proliferierende Toxoplasmen, während die Entzündungsreaktion von untergeordneter Bedeutung ist. Aus diesem Grund werden bei immunsupprimierten Patienten keine Glukokortikoide eingesetzt. Die antimikrobielle Therapie hingegen zeigt gute Erfolge und wird dauerhaft eingenommen [26,37].

Bei immunsupprimierten Patienten kommt es nicht zur granulomatösen Entzündung und damit Abkapselung der Parasiten, so dass sie für antimikrobielle Substanzen leichter zugänglich bleiben. Dies könnte den schnellen Therapieerfolg bei Patienten mit HIV-Infektion erklären [32]. Im Umkehrschluss macht die Immunsuppression aber eine dauerhafte antimikrobielle Prophylaxe notwendig. Diese schützt nicht nur vor Rezidiven der Toxoplasmose-Chorioretinitis, sondern auch vor der gefürchteten zerebralen Toxoplasmose, die bei 6-12% der HIV-Infizierten mit positivem Toxoplasmose-IgG auftritt und damit die häufigste Manifestation der Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten darstellt [37, 50]. Empfohlen werden zur Rezidivprophylaxe der zerebralen Toxoplasmose 480-960mg Trimethoprim-Sulfamethoxazol täglich. Vorteil dieser Kombination ist die gleichzeitige Wirksamkeit gegen *Pneumocystis jirovecii*. Die Prophylaxe wird lebenslang oder bis zur Erholung des Immunsystems (6 Monate konstant >200 CD4+ Zellen/ μ l) durchgeführt [50]. Die Standardtherapie zur Behandlung der aktiven zerebralen Toxoplasmose besteht aus einer sechswöchigen Therapie mit Sulfadiazin 4x15mg/kg Körpergewicht täglich, Pyrimethamin 200mg als Aufsättigung und danach 75mg täglich (50mg täglich bei einem Körpergewicht unter 60kg) plus Folsäure. Die Alternative zum Standardregime besteht aus 4x300mg Clindamycin plus Pyrimethamin. Atovaquon (2x1500mg pro Tag) plus Sulfadiazin oder Pyrimethamin sowie die Trimethoprim-Sulfamethoxazol Monotherapie gelten als effektiv, sind aber bisher in Studien nicht ausreichend getestet worden [50].

Unabhängig vom Immunstatus des Patienten sind die vorhandenen Wirkstoffe vornehmlich gegen Tachyzoiten effektiv. Bisher konnte für kein Medikament die Bradyzoitenwirksamkeit am Menschen nachgewiesen werden. Die Umwandlung von Tachyzoiten zu Bradyzoiten kann aber innerhalb von Tagen erfolgen. Gewebszysten entstehen bei immunkompetenten Patienten innerhalb von 2 Wochen. Zum Zeitpunkt der Arztkonsultation durch den symptomatischen Patienten dominiert möglicherweise schon die Entzündungsreaktion, während die Parasiten sich in schützende Zysten zurückgezogen haben. In diesem Fall könnte es vorteilhaft sein, neuere Wirkstoffe wie Atovaquon oder Azithromycin einzusetzen, die sich im Tiermodell als effektiv gegen Bradyzoiten und Zysten gezeigt haben. Studien, die dies auch beim Menschen belegen, stehen jedoch noch aus [28].

Selbst unter Uveitisspezialisten in Deutschland gibt es keinen Goldstandard in der Behandlung der Toxoplasmose-Chorioretinitis. In der oben genannten Befragung von

Mitgliedern der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zeigte sich ein heterogenes Bild von Behandlungsindikationen und bevorzugten Therapieschemata. So behandelt nahezu jeder zweite Ophthalmologe jeden Patienten mit akuter Toxoplasmose-Chorioretinitis auch bei peripheren Netzhautläsionen. Andere wägen die Notwendigkeit einer Therapie aufgrund von Lokalisation und Größe des Netzhautfokus sowie begleitender Glaskörperbeteiligung ab. Konsens besteht einzig bei visusbedrohender Entzündung, welche für alle Befragten einer Therapie bedarf. Beinahe die Hälfte der Befragten bevorzugt in der Therapie die Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin. An zweiter Stelle steht Clindamycin. Immerhin noch jeder zehnte Befragte setzt Cotrimoxazol ein. Azithromycin und Atovaquon spielen in der Praxis keine Rolle, nur je drei Prozent der Befragten wenden diese Medikamente an.

Etwa ein Drittel der Ophthalmologen setzt grundsätzlich immer Glukokortikoide ein. Andere machen den Einsatz von Glaskörperinfiltration oder visusbedrohender Läsion abhängig.

Nichtmedikamentöse Therapien wie die Photokoagulation oder die Kryotherapie werden von weniger als jedem zehnten Befragten angewendet [27].

Erschwerend kommt bei der Wahl der richtigen medikamentösen Therapie hinzu, dass sie in nicht unerheblichem Maße zu Nebenwirkungen führt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen konnten bei bis zu 40% der behandelten Patienten festgestellt werden. Vor allem Hautausschläge durch Sulfadiazin und Clindamycin sowie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Magenschmerzen und Blutungen durch Clindamycin dominierten. Über 90% der Nebenwirkungen führten zum Abbruch der Therapie. Der häufig bevorzugte Einsatz von Sulfadiazin musste bei mehr als jedem fünften Patienten wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt werden. Die höchsten Raten an Nebenwirkungen zeigte Atovaquon mit 30%, die niedrigste Pyrimethamin mit 12,1% [6].

Atovaquon ist aus der Behandlung der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie bei HIV-Patienten schon lange bekannt und steht bezüglich der Toxoplasmose in dem Ruf, besser verträglich zu sein als die Standardtherapie mit Sulfadiazin und Pyrimethamin. Auch in Wirksamkeitsstudien traten bei etwa 30% der Patienten Nebenwirkungen auf, welche jedoch in Form von Juckreiz oder Hautausschlag das Fortsetzen der Therapie nicht gefährdeten. Atovaquon inhibiert den mitochondrialen Elektronentransport sowohl in Protozoen als auch im Pilz *Pneumocystis jirovecii* und

hemmt so die ATP- und Nukleinsäuresynthese. In Tiermodellen zeigte es sich wirksam gegen Zysten [30].

Auch Azithromycin soll weniger unerwünschte Wirkungen auslösen und ist in vitro und in vivo zystenwirksam, wenn es länger als vier Wochen gegeben wird. Es überschreitet die Blut-Hirn-Schranke und verteilt sich gut im Hirngewebe. Bekannt ist es als Prophylaxe vor disseminierter Mycobakterium-avium-Komplex-Infektion bei HIV-Patienten. In einer kleinen Patientengruppe mit Toxoplasmose-Chorioretinitis, die 5 Wochen mit Azithromycin behandelt wurde, traten keine Nebenwirkungen auf [10].

Gesondert muss die Therapie der während der Schwangerschaft erworbenen Toxoplasmose betrachtet werden. Als Mittel der Wahl stehen Spiramycin und die Kombination aus Sulfadiazin und Pyrimethamin zur Verfügung. Abzuwägen ist allerdings die relativ geringe Übertragungsrate auf das Kind gegenüber einer monatelangen prä- und postnatalen Therapie der Schwangeren und des Säuglings [29].

1.10 Pathogenitätsfaktoren von *Toxoplasma gondii*

Für eine erfolgreiche Therapie der Infektion mit *T. gondii* ist möglicherweise nicht nur die Zustandsform des Parasiten, sondern auch sein Genotyp entscheidend.

Drei Genotypen von *T. gondii* sind bekannt. Sie weichen nur in einem Prozent der DNA-Sequenz voneinander ab [32]. Alle sind für den Menschen infektiös. In Europa und Nordamerika wurde vor allem Typ II nachgewiesen, Typ III und der rekombinante Typ I/III dominieren in Südamerika. In Mäusen erwies sich Typ I als hochvirulent, Typ II nonvirulent und Typ III intermediär. Auch beim Menschen vermutet man die unterschiedliche Virulenz einzelner Genotypen, da bei Patienten mit Infektionen durch Typ I oder rekombinante Typen häufiger schwere Fälle von Toxoplasmose festgestellt wurden [18].

Den Einfluss der unterschiedlichen genetischen Ausstattung auf die medikamentöse Therapie untersuchten Meneceur et al. Es zeigte sich, dass weder Pyrimethamin noch Sulfadiazin oder Atovaquon in vitro Unterschiede in der Wirksamkeit gegenüber verschiedenen genetischen Strämmen von *Toxoplasma gondii* aufwiesen. Für Pyrimethamin konnte allerdings gezeigt werden, dass die Wirkung mit steigender Wachstumsrate des Parasiten zunahm. Weder gegenüber Pyrimethamin noch

Atovaquon wurden Resistenzen festgestellt. Bei Sulfadiazin hingegen gab es stärkere Schwankungen in der benötigten Hemmkonzentration, so dass von Genmutationen mit Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung ausgegangen wurde [18].

Mittlerweile konnte die unterschiedliche Virulenz der Genotypen durch variierende Enzymausstattung erklärt werden. 90% der Virulenz von *Toxoplasma gondii* gehen von den beiden Proteinkinasen ROP18 und ROP16 aus. Diese werden in die Wirtszellen sezerniert und stören den Stoffwechsel derselben. Genotyp II transkribiert 10000fach mehr mRNA für ROP18 als Genotyp III. Beide Kinasen befinden sich in den Rhoptrien, welche charakteristische, enzymenthaltende Organellen der Apicomplexa darstellen. Sie beeinflussen verschiedene Transkriptionswege der Wirtszellen, die die intrazelluläre Proliferation der Toxoplasmen begünstigen. Die Kinase ROP16 kann außerdem Interleukin 12 induzieren. Sie kommt nur bei Toxoplasmen des Genotyps II vor. Die Identifikation von Kinasen als Pathogenitätsfaktoren von *Toxoplasma gondii* birgt für die Zukunft die Hoffnung, Kinasehemmstoffe zu entwickeln, welche in der Tumorthherapie heute bereits genutzt werden [33, 32].

1.11 Immunreaktion auf *T. gondii*

Die Immunantwort des Körpers auf die Infektion mit *Toxoplasma gondii* besteht aus einem Wechselspiel verschiedener zellulärer Bestandteile des Immunsystems, die miteinander über Zytokine kommunizieren.

Ausgelöst wird die gesamte Kaskade zunächst durch Rezeptoren auf Immunzellen, die Merkmale des Parasiten erkennen. Besonders wichtig für die Erkennung von *Toxoplasma gondii* sind die Toll-Like-Rezeptoren 2 und 11 (TLR 2 und 11) sowie der CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5 (CCR5). Über diese Rezeptoren werden Makrophagen, neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen zur Produktion von Interleukin 12 (IL-12) angeregt. Wobei die bedeutendsten IL-12 Produzenten die dendritischen Zellen sind. IL-12 stimuliert seinerseits die T-Lymphozyten zur Sekretion von Interferon- γ (IFN- γ). Als Kofaktoren für die IFN- γ Bildung dienen Interleukin 2 (IL-2) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Dem von CD4+ und CD8+ T-Zellen produzierten Interferon- γ kommt die Rolle des Hauptmediators im Schutz vor *Toxoplasma gondii* zu. IFN- γ löst über Zwischenschritte verschiedene antimikrobielle

Mechanismen aus. Zum einen induziert es eine Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), welche dann die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen in Makrophagen katalysiert. Über diese Sauerstoffradikale können die Parasiten direkt bekämpft werden. Im Tiermodell konnte mit der Hochregulierung von GTPasen (p47 Guanosin Triphosphatasen) ein weiterer, von IFN- γ abhängiger Weg, beschrieben werden. Diese sind beteiligt an Signaltransduktionsketten, die in der Zerstörung von Parasitenvakuolen in infizierten Wirtszellen und anschließender Autophagie enden. Ein weiteres essentielles Zytokin für die Immunantwort auf *Toxoplasma gondii* ist Interleukin 10 (IL-10). Es wird produziert von Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen sowie B- und T-Zellen und mindert die proinflammatorische Zytokinproduktion, wodurch es indirekt die Aktivierung von T-Zellen hemmt. Außerdem hindert es Makrophagen daran, Toxoplasmen zu phagozytieren. Nach der Entdeckung, dass *Toxoplasma gondii* die IL-10-Bildung induzieren kann, wurde zunächst vermutet, dass es einzig dem Parasiten selbst diene bei der ungestörten Vermehrung. Später stellte sich heraus, dass IL-10 unbedingt notwendig ist, um die Immunreaktion innerhalb der Gewebe zu begrenzen. Ohne IL-10 kommt es bei der Toxoplasmoseinfektion zur überschießenden Immunantwort mit Gewebeerstörung bis hin zum Tod der Versuchstiere.

Ebenfalls die Immunantwort auf Toxoplasmen begrenzen kann Interleukin 27 (IL-27). Es wirkt proinflammatorisch, wenn nur wenig IL-12 vorhanden ist. Wie oben erläutert, induziert die Infektion mit Toxoplasmen aber hohe IL-12 Werte unter welchen IL-27 die Immunantwort supprimiert [21].

Der Ablauf der Immunantwort speziell am Auge wurde an Mäusen erarbeitet. Bei der erworbenen Toxoplasmose-Chorioretinitis sind ebenfalls vor allem CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen beteiligt. Besonders die experimentelle Antagonisierung von IFN- γ , TNF- α und iNOS führt zu schweren Entzündungen und verstärkter Parasitenvermehrung. Mäuse, denen IFN- γ gänzlich fehlt, zeigten sich besonders empfänglich für Chorioretinitis durch Toxoplasmose [35].

Unterschiede zwischen okulärer und systemischer Toxoplasmose bestehen bezüglich der die Immunantwort auslösenden Antigene. Bei systemischer Toxoplasmose handelt es sich um das Oberflächenmolekül SAG1, während am Auge die Antikörperreaktion gegenüber dem Gra-2-Antigen dominiert. Letzteres wird sowohl von Tachyzoiten als auch von Bradyzoiten exprimiert. Die Immunantwort am Auge kann somit als Reaktion auf rupturierte Gewebssysteme gedeutet werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass auch eine autoimmune Komponente bei der Toxoplasmose-Chorioretinitis eine Rolle spielt. So wurden bei der Mehrzahl der Patienten anti-retinale Antikörper nachgewiesen und Antikörperkonzentrationen gegen Photorezeptoren lagen signifikant höher als in gesunden Kontrollpopulationen. Auch konnte bei Patienten eine besondere Empfindlichkeit der Lymphozyten gegenüber retinalem S-Antigen gezeigt werden. Es wäre denkbar, dass durch eine Toxoplasmose-Chorioretinitis große Mengen dieses Antigens, welches Autoimmunuveitiden auslöst, in der Retina entstehen [32].

Während der Schwangerschaft verändern sich die Immunreaktionen grundlegend im Sinne einer zunehmenden Toleranz gegenüber Fremdartigen wie der paternalen Antigene. Hierdurch werden erst die Implantation der Plazenta und die gesunde Entwicklung des Fötus möglich. Einfluss nimmt das Progesteron, welches die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) bremst, die IL-10 Bildung durch dendritische Zellen fördert und die Bildung von IL-12, TNF und NO durch Makrophagen hemmt. Dadurch wird die Immunantwort in Richtung TH2-Immunantwort verschoben, da eine pro-inflammatorische TH1-Immunantwort der Entwicklung einer Schwangerschaft entgegensteht. Gleichzeitig erleichtert diese Situation aber die Proliferation von Erregern wie *Toxoplasma gondii* [7].

1.12 Impfung

Mit dem Wissen über die ablaufenden Immunantworten gegenüber Toxoplasmen, wächst die Hoffnung, zukünftig Impfstoffe, die einer Erstinfektion vorbeugen, entwickeln zu können. Schutz gegen eine Zweitinfektion bieten im immunkompetenten Wirt vor allem die CD8+ T-Zellen. Eine Impfung müsste also diese T-Zellen gegen Parasitenantigene sensibilisieren [21].

Eine Impfung gegen die Toxoplasmeninfektion könnte an mehreren Stellen der Infektionskette wirksam sein: zum einen im Schutz des Menschen vor Erstinfektion oder zumindest vor der Ausprägung klinischer Symptome, ferner in der Verhütung von Infektionen bei Nutztieren, um die Verbreitung des Parasiten über die Nahrungsaufnahme zu verhindern und schließlich durch Immunisierung von Katzen, um die Ausscheidung von Oozysten und damit die Kontamination der Umwelt zu verhindern. Ein effektiver Impfstoff, der alle drei Kriterien erfüllt, müsste sich also gegen sexuelle und asexuelle Lebensformen von *Toxoplasma gondii* richten. Dies

wird erschwert durch die stadienabhängig variierende Proteinausstattung des Parasiten [23].

In Mäusen konnte gezeigt werden, dass sich auch bei bereits infizierten Tieren ein besonders virulenter Genotyp von *Toxoplasma gondii* im Sinne einer Zweitinfektion etablieren kann. Beim Menschen ist dies noch nicht nachgewiesen worden, weshalb im Moment davon ausgegangen wird, dass die Erstinfektion lebenslangen Schutz sowohl vor erneuter Infektion als auch vor kongenitaler Übertragung bietet. Somit wäre Immunität gegenüber *Toxoplasma gondii* und als Konsequenz daraus die Entwicklung eines Impfstoffes möglich. Theoretisch denkbar wäre aber auch beim Menschen, wie im Tiermodell, eine zweite Infektion zum Beispiel durch Aufnahme sehr hoher Parasitenzahlen oder durch besonders virulente Stämme. Gegen das Konzept der völligen Immunität gegenüber allen Stadien des Parasiten spricht auch das erneute Aufflackern der Chorioretinitis im immunkompetenten Patienten [23].

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden retrospektiv alle Befunde von Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2003-2007 in der Augenklinik der Universität Greifswald mit einer Chorioretinitis verursacht durch *Toxoplasma gondii* behandelt wurden. Es handelt sich um 71 Patienten, von denen 43 weiblich und 28 männlich sind.

Von diesen 71 Patienten hatten 56 im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens ein Rezidiv einer Chorioretinitis durch Toxoplasmose, 24 Patienten erlitten mehr als ein Rezidiv. Insgesamt wurden die Daten von 104 Rezidiven ausgewertet. Bei den 15 weiteren Patienten handelt es sich um 7 Ersterkrankungen sowie 8 Patienten, die sich mit einer inaktiven Narbe vorstellten, zum Beispiel im Rahmen augenärztlicher Gutachten oder Verlaufskontrollen im Rahmen anderer Augenerkrankungen. Die Daten dieser Patienten konnten daher nur unter dem Gesichtspunkt der Lokalisation der chorioretinalen Läsionen beziehungsweise Narben sowie zum Teil bei der Auswertung der Ersterkrankungen einbezogen werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt des ersten beobachteten Rezidivs beträgt 32,4 Jahre mit einer Spanne von 14 bis 75 Jahren.

Die Toxoplasmeninfektion konnte nur bei 6 Patienten eindeutig als konnatal eingestuft werden.

2.2 Erhobene Daten

Anhand verschiedener Parameter wurde in der betrachteten Patientengruppe das Rezidivverhalten der Chorioretinitis untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die Diagnostik des Rezidivs, seine Lokalisation, die Therapie vor beziehungsweise nach der Diagnosestellung, die Entwicklung von Visus und Größe der chorioretinalen Läsion unter Therapie sowie Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines Rezidivs gelegt.

2.2.1 Beschreibung des Rezidivs

Anhand der in der Augenklinik erhobenen Befunde sowie der Fotos des Augenhintergrundes wurden die Läsionen bei Vorhandensein von Narben als Rezidiv eingestuft, andernfalls als Primärerkrankung einer Chorioretinitis toxoplasmotica. Es wurden die Lokalisation und Größe der Rezidive auf der Retina sowie ihre Lage im Bezug zu vorhandenen Narben festgehalten. Um die Lokalisation bestimmen zu können, wurde der Augenhintergrund in 4 Quadranten eingeteilt: oben nasal, unten nasal, oben temporal, unten temporal sowie in ein zentrales Areal. Letzteres wurde als Läsion in der Makula sowie in geringerem Abstand als ein Papillendurchmesser von der Makula entfernt definiert.

Eine vergleichbare Definition wurde von der „Early Treatment Diabetic and Retinopathy Study Group (ETDRS)“ für das klinisch signifikante Makulaödem entwickelt. Veränderungen im Umkreis von 500 µm sowie eines Papillendurchmessers um die Fovea centralis herum werden als klinisch signifikantes Makulaödem beschrieben [22].

Die Größe der Läsion wurde als Papillen- oder Gefäßdurchmesser angegeben. Des Weiteren wurde erhoben, ob das Rezidiv direkt am Rand einer alten Narbe beziehungsweise weniger als 0,5 Papillendurchmesser davon entfernt lag oder ob es sich in größerem Abstand von vorhandenen Narben entwickelte. Bei der Lokalisation wurde zwischen zentralem und peripherem Rand der Narbe differenziert. Auch ein begleitendes Infiltrat des Glaskörpers wurde separat erhoben.

Um das Rezidivverhalten zu charakterisieren wurde zunächst erhoben, wie viele Rezidive pro Patient beobachtet wurden und bei wiederholten Entzündungsprozessen in welchen Zeitabständen diese auftraten. Besonderes Augenmerk lag auf den ersten 12 Monaten, die auf eine aktive Netzhautläsion folgten, in Anlehnung an Holland et al. [2].

2.2.2 Mikrobielle Diagnostik

Erfasst wurden alle Laborverfahren, die in der Augenklinik angewendet werden, um Rezidive einer Toxoplasmose-Chorioretinitis zu diagnostizieren. Die Antikörperkonzentrationen des Immunglobulin G gegen *Toxoplasma gondii* wurden im ELISA ermittelt. Die Ausnahme bilden zwei länger zurückliegende Krankheitsfälle,

bei denen die Antikörpertiter im Sabin-Feldmann-Test ermittelt worden waren. Die Höhe der Antikörperkonzentrationen, sowie falls vorhanden, deren Änderung unter bestimmten Therapien wurden ausgewertet. Eine Änderung der Konzentration um mehr als 10 IU/ml wurde als Anstieg bzw. Abfall gewertet. Die Werte für Immunglobulin M waren bei allen Patienten negativ.

Von den 56 Patienten mit einem Rezidiv stehen 50 Antikörperkonzentrationen gegen *Toxoplasma gondii* zur Verfügung. Davon konnten in 17 Fällen Änderungen des Wertes unter den erfolgten Therapien nachvollzogen werden.

Patienten mit negativer oder nicht ermittelter Infektionsserologie wurden eingeschlossen bei bekannter Vorgeschichte einer Toxoplasmose-Chorioretinitis mit klinisch eindeutigem Bild.

In einem Fall wurde zusätzlich zur Serologie eine Liquoruntersuchung auf Immunglobuline gegen *Toxoplasma gondii* durchgeführt. Des Weiteren wurde bei einem Patienten zusätzlich zum IgM und IgG auch IgA im Serum bestimmt.

2.2.3 Therapie

Die Therapie der einzelnen Rezidive wurde erfasst und im Hinblick auf die Verringerung der Größe des aktiven Herdes sowie der Fernvisusentwicklung des Patienten verglichen. Die Größenverringerung zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Ende der Therapie wurde anhand von Fotos und Befunderhebungen bewertet.

Der Fernvisus bei Diagnosestellung wurde verglichen mit dem Fernvisus nach Therapieende. Eine Veränderung des Wertes um eine Dezimalstelle wurde als Anstieg beziehungsweise Abfall des Visus gewertet. Der Fernvisus wurde ermittelt mithilfe der Sehzeichenprojektionsmethode bei einer Entfernung von 5-6 Metern.

Die in der Augenklinik verordneten Antibiotika zur Behandlung aktiver chorioretinitischer Läsionen wurden in 7 Gruppen eingeteilt:

1. Pyrimethamin, Sulfadiazin und Clindamycin (+ Metronidazol)
2. Clindamycin
3. Doxycyclin
4. Pyrimethamin und Sulfadiazin
5. Erythromycin
6. Clindamycin und Pyrimethamin oder Sulfadiazin

7. andere (z.B. Ciprofloxacin, Prednisolon Monotherapie, Minocyclin)
Patienten der Gruppen 1 bis 6 erhielten stets eine Kombination aus Antibiotikum und Prednisolon.

2.2.4 Therapievergleiche in Kleingruppen mit vergleichbarer Topographie

Es wurden schematische Darstellungen des Augenhintergrundes aller Rezidive und Narben einzelner Patienten angefertigt um Patientengruppen mit vergleichbarer Topographie sowie Größe der Läsion aufzudecken. Innerhalb der so entstehenden Kleingruppen wurden eventuell auftretende Unterschiede im Therapieansprechen beschrieben. In den Darstellungen 1 bis 3 aus Kapitel 3.3 und 3.6 wurden alle Netzhautnarben und frischen Infiltrate als Ringsegmente, übertragen auf einen rechten Fundus, gezeigt. Hierfür wurde das Grafikprogramm CorelDraw X5 benutzt.

2.2.5 Einflussfaktoren auf das Rezidiv

Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt des Rezidivs oder Faktoren, die das Auftreten des Rezidivs beeinflussen könnten, wurden erhoben. Sie ergaben sich entweder aus der Anamnese oder aus mikrobiologischen Befunden. Sie wurden zu 4 Gruppen zusammengefasst:

1. Infektionen (bakteriell, viral oder mykotisch)
2. Immunsuppression
3. Schwangerschaft/Stillzeit
4. besondere psychische Belastungen

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden insgesamt 71 Patienten betrachtet, von denen 56 mindestens ein Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis erlitten. 24 Patienten hatten mehr als ein Rezidiv. Insgesamt konnten 104 Rezidive ausgewertet werden.

3.2 Ersterkrankungen

Bei 16 Patienten wurde die Ersterkrankung beobachtet oder konnte anamnestisch erhoben werden. Als Ersterkrankung galt die erste symptomatische Toxoplasmose-Chorioretinitis in Abwesenheit chorioretinaler Narben. Durchschnittlich lag das Alter der Patienten bei 29 Jahren und variierte zwischen 13 und 63 Jahren. Für zehn Patienten wurde zum Zeitpunkt der Ersterkrankung das Immunglobulin M bestimmt. Alle Patienten wiesen negative Werte auf, erlitten also die Augenbeteiligung in der chronischen Phase der systemischen Toxoplasmose-Infektion. Bei neun Patienten flackerte die Entzündung im gleichen Auge nach der beobachteten Ersterkrankung als Rezidiv erneut auf. Durchschnittlich geschah dies nach 48 Monaten mit einer Variation von drei bis 156 Monaten. Die Ersterkrankung trat bei sechs Patienten im rechten Auge und bei fünf Patienten im linken Auge auf. Bei den weiteren fünf Patienten waren bei der ersten beobachteten Toxoplasmose-Chorioretinitis gleich beide Augen betroffen. Bei drei Patienten erkrankte im weiteren Verlauf auch das zweite Auge. Sechsmal wurde die Ersterkrankung mit Doxycyclin, zweimal mit der Kombination aus Clindamycin, Sulfadiazin und Pyrimethamin und viermal mit anderen Therapien behandelt.

3.3 Lokalisationen von Narben und Rezidiv

Bei allen Patienten wurde die Lokalisation chorioretinaler Narben erfasst. 34 von 71 Patienten (48%) wiesen beidseitige Narben auf, 23 hatten nur auf der rechten und 14 nur auf der linken Seite Narben.

Um das Rezidivverhalten zu charakterisieren, wurde zunächst von allen 104 Rezidiven die Verteilung auf die Augen untersucht. 58 Fälle (56%) betrafen nur das rechte, 44 (42%) nur das linke Auge und 2 Entzündungen traten beidseitig auf.

Im nächsten Schritt wurde die genaue Lokalisation des Rezidivs auf der Retina erfasst. In 98 Fällen konnte anhand der Quadranteneinteilung eine Verteilung auf der Retina ermittelt werden (Diagramm 1). 47 Rezidive (48%) betrafen die Makula, 24 (25%) den unteren nasalen Quadranten, 7 den unteren temporalen, 8 den oberen temporalen Quadranten sowie 12 (12%) den oberen nasalen Quadranten. Bei den sechs verbleibenden Rezidiven konnte keine Lokalisation auf der Netzhaut erhoben werden. In vier Fällen war durch eine massive Glaskörpertrübung kein Einblick auf den Augenhintergrund möglich. Es handelte sich um Patienten, bei denen typische chorioretinitische Narben aus anderen Rezidiven bekannt waren oder nach Abheilung der Glaskörpertrübung erkannt wurden. In zwei Fällen fehlten Fotos des Augenhintergrundes und auch die Befundbeschreibungen ließen keine genaue Einteilung zu einem der definierten Quadranten zu.

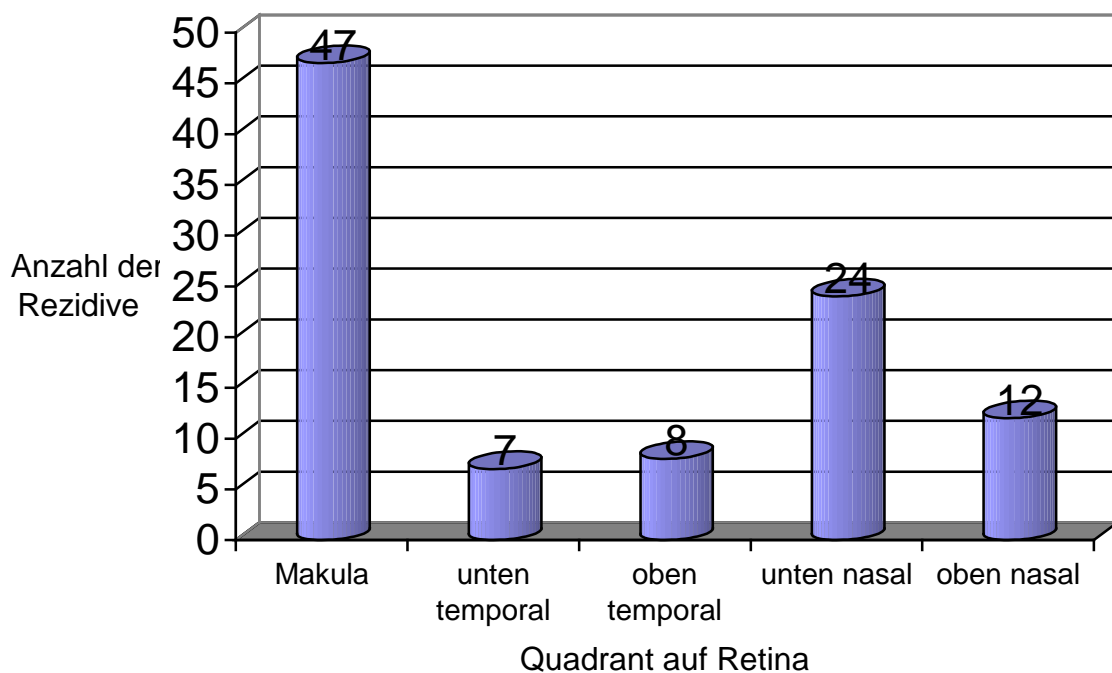


Diagramm 1: Verteilung der Rezidive auf der Retina

Für 91 Rezidive konnte der Abstand zu vorhandenen chorioretinalen Narben ermittelt werden. Es entwickelten sich 78 neue Läsionen (86%) an vorhandenen Narben, 13 Entzündungen entstanden mehr als 0,5 Papillendurchmesser davon entfernt.

Für die Läsionen, die an Narben auftraten, wurde erhoben, ob der Entzündungsherd am zentralen oder peripheren Narbenrand entstand. Werte liegen für 56 Läsionen vor, von denen 35 am zentralen (62,5%) und 21 (37,5%) am peripheren Rand der Narbe lagen. Für die verbleibenden 13 Rezidive, die mehr als 0,5 Papillendurchmesser entfernt von alten Narben auftraten, konnte daher kein Narbenrand hergeleitet werden.

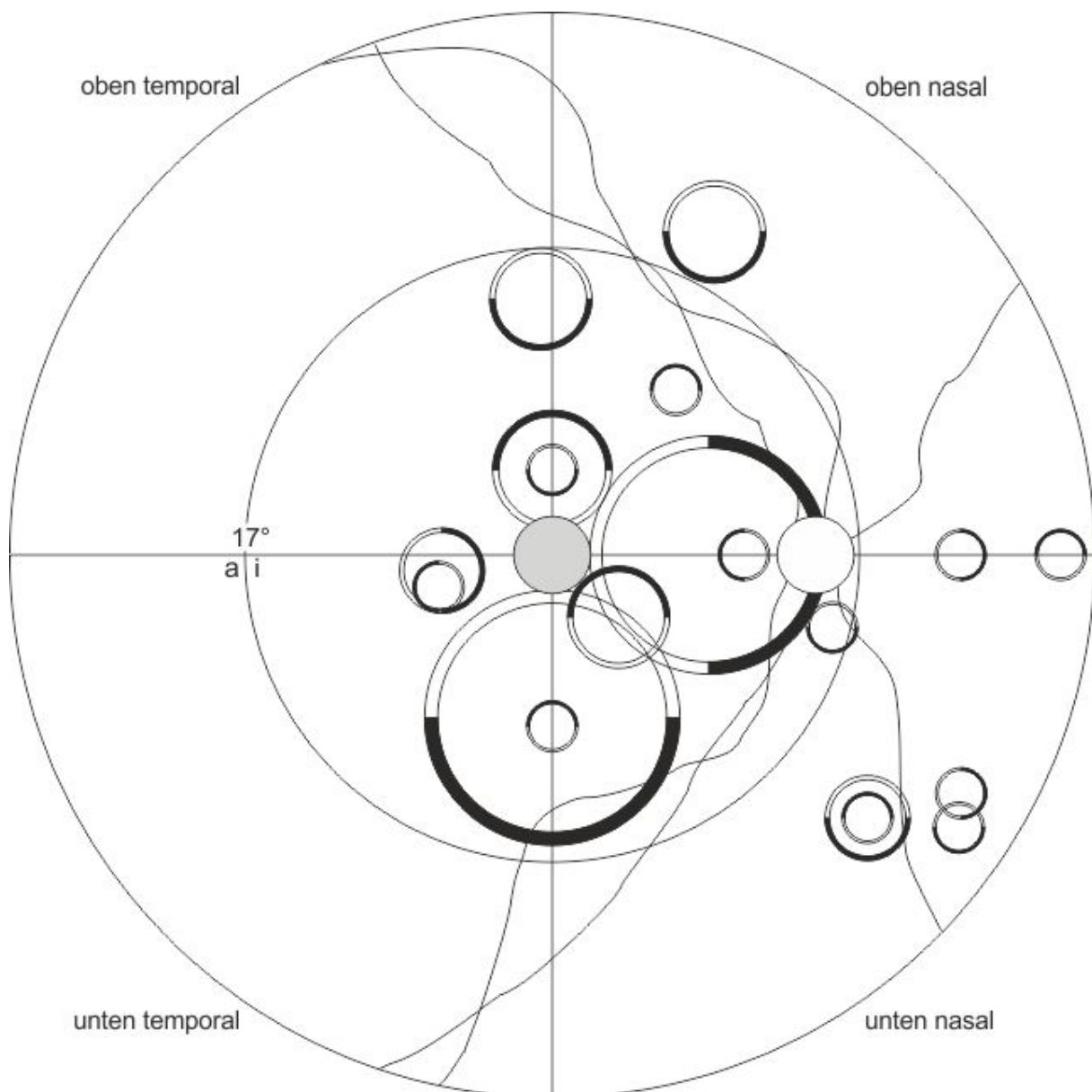
Ein begleitendes Glaskörperinfiltrat trat bei 57 von 104 Rezidiven auf (55%). Bei 47 Rezidiven fand sich keine Beteiligung des Glaskörpers.

Die genaue Lagebeziehung zwischen Narbe und frischer Infiltration wurde versucht durch schematische Darstellungen herauszuarbeiten.

Diese Darstellungen zeigen jeweils Netzhautnarben als Ringsegmente, deren helle Aussparungen von 180 Grad das frische Infiltrat, in seiner Ausrichtung auf die Macula, symbolisieren. Übertragen wurden alle Rezidive und Narben jeweils auf einen rechten Fundus. Dieser ist unterteilt in die Quadranten (oben und unten temporal sowie nasal) und in eine zentrale Fläche, welche sich innerhalb einer Ebene von 17 Grad um die Papille herum befindet, sowie in ein Areal peripher davon.

Verdeutlicht werden soll zum einen die Lagebeziehung von Narbe und frischem Infiltrat sowie deren Ausrichtung zur Makula hin.

Darstellung 1 zeigt die Gesamtdarstellung aller Patienten sowohl mit einem Rezidiv als auch mit wiederholten Rezidiven übertragen auf einen rechten Augenhintergrund. Es wurden Rezidive insbesondere in ihrer Ausrichtung auf die Makula betrachtet. Helle Aussparungen symbolisieren den frischen Herd an der alten Narbe. Zusammengefasst wurden Rezidive, die sich nach zentral (zur Makula beziehungsweise zum papillomakulären Bündel hin) sowie nach peripher ausrichten. Daher korreliert die Größe der Ringsegmente mit der Häufung von Rezidiven an dieser Netzhautlokalisierung bei gleicher Ausrichtung des frischen Herdes (180° in Richtung Makula/papillomakuläres Bündel).

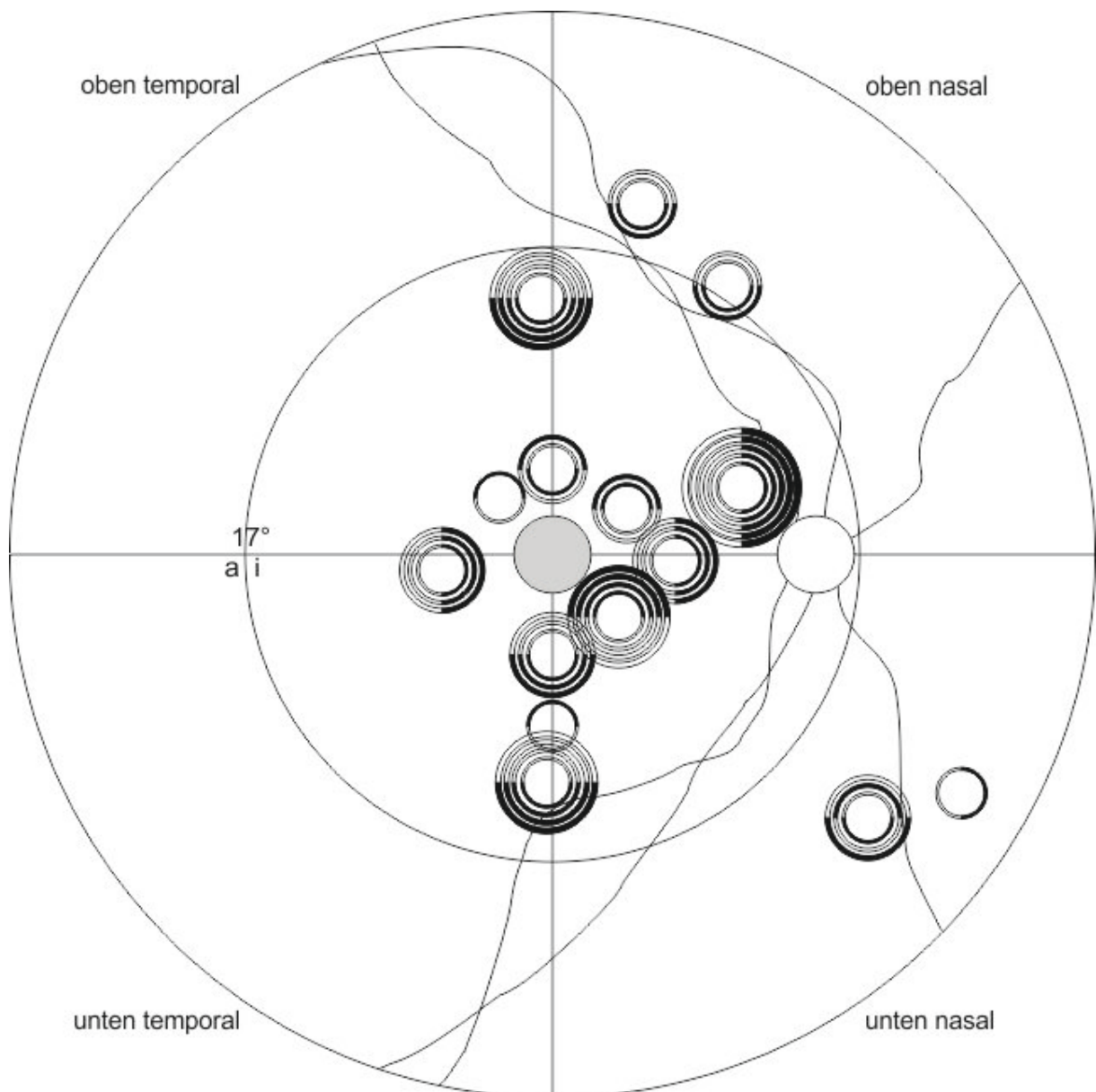


Darstellung 1: Lagebeziehung von frischem Herd und alter Narbe mit Ausrichtung auf die Makula

Auffällig in Darstellung 1 sind die Häufung innerhalb des 17 Grad Äquators, vor allem im papillomakulären Bündel, sowie das Überwiegen der zentralen (hin zur Makula) Ausrichtung des entzündeten Randes (62,5% der Rezidive mit zentralem Rand s.o.). Vor diesem Hintergrund zu betrachten sind die zum Teil substanziellen Sehverschlechterungen durch akute toxoplasmotische Läsionen, auf die in Kapitel 3.6 näher eingegangen wird.

Darstellung 2 zeigt Patienten mit mehr als einem Rezidiv. Sie wurden separat abgebildet zur besseren Übersicht. Es handelt sich um 15 Narben, von denen sich einige mehrmals hintereinander frisch entzündeten, angedeutet durch mehrere

Ringsegmente in einem. Die Größe der Ringsegmente korreliert mit der Anzahl der Entzündungen an dieser Stelle auf der Netzhaut. Die Lagebeziehung von Netzhautnarbe und frischem Infiltrat wurde erneut als helle Aussparung von 180° dargestellt. Chronologisch gesehen deutet der innere Ring das erste Rezidiv an, Folge rezidive schließen sich nach außen an.



Darstellung 2: Ausrichtung von Narbe und frischem Herd bei wiederholten Rezidiven

Auffällig ist, dass in der Mehrzahl der Fälle immer der gleiche Rand an einer Narbe entzündet ist. Allerdings ist dies nicht in allen Fällen so (vgl. z. B. nasal unterer Quadrant).

3.4 Rezidivverhalten

Zunächst wurde das Alter der Patienten bei ihrem ersten Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis erfasst. Die Altersspanne variierte von 14 bis 75 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 32,4 Jahren beim ersten beobachteten Rezidiv. Von 56 Patienten erlitten 30 (54%) ihr erstes Rezidiv in der zweiten und dritten Lebensdekade. Die Ergebnisse sind in Diagramm 2 dargestellt.

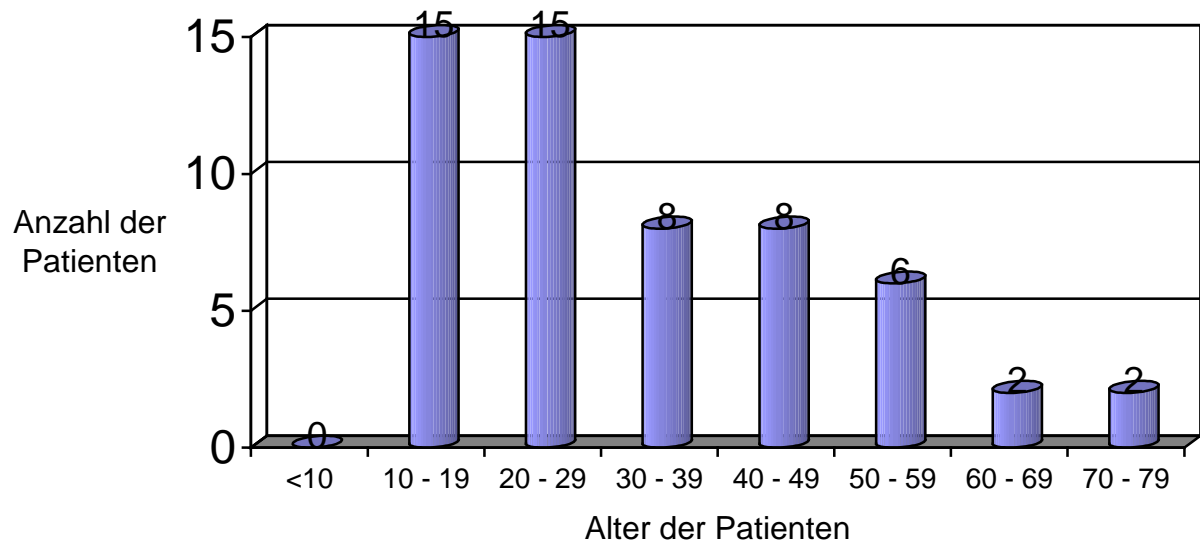


Diagramm 2: Alter bei erstem Rezidiv

In der Gruppe der Patienten mit mehr als einem Rezidiv lag das Durchschnittsalter bei 31,9 Jahren. Insgesamt traten 39 von 72 Rezidiven (54%) bei Patienten zwischen dem 10. und 29. Lebensjahr auf. Die Altersverteilung in dieser Gruppe mit insgesamt 72 Rezidiven zeigt Diagramm 3.

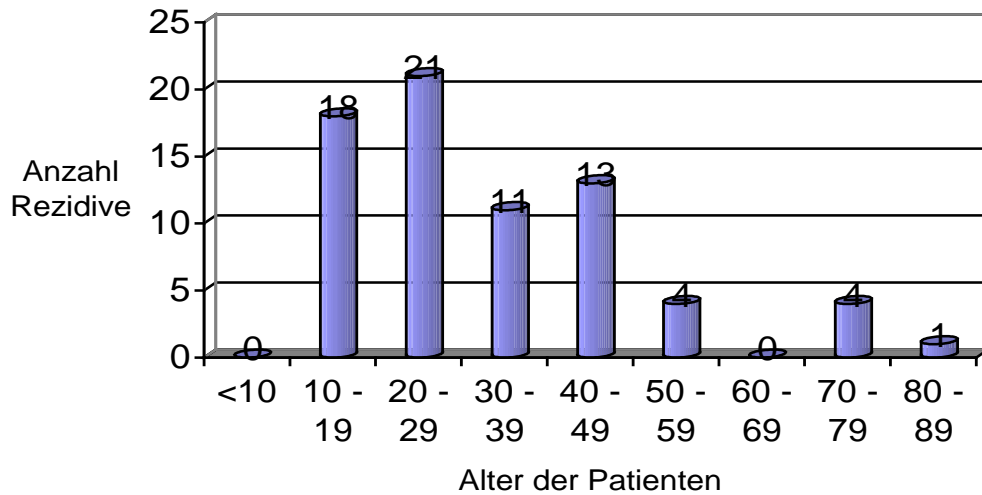


Diagramm 3: Altersverteilung bei Auftreten von wiederholten Rezidiven

Mehr als ein Rezidiv trat bei 24 Patienten auf. 12 dieser Patienten hatten 2, 4 Patienten je 3, 6 Patienten je 4 und jeweils ein Patient erlitt 5 beziehungsweise 7 Rezidive.

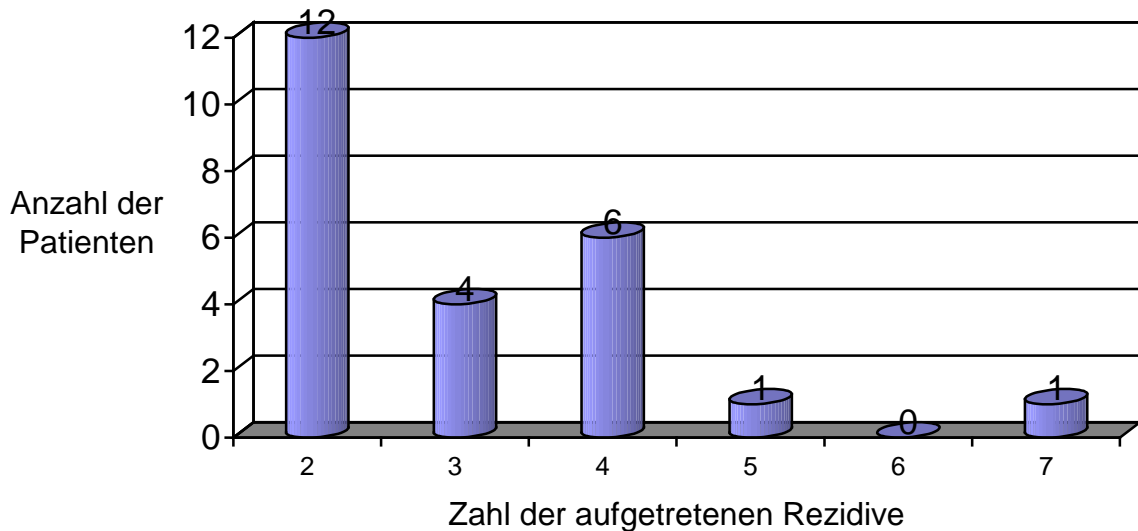


Diagramm 4: Patienten mit mehr als einem Rezidiv

Die Zeit zwischen zwei Rezidiven variierte zwischen einem und 282 Monaten. Die 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv kommen auf eine kumulierte Zeitspanne von 1660 Monaten zwischen den Rezidiven. Berechnet für die 72 Rezidive in dieser Gruppe lag der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Rezidiven bei 23 Monaten. Dabei lagen zwischen dem ersten beobachteten Rezidiv und dem zweiten durchschnittlich 25 Monate mit Einzelwerten zwischen einem und 113 Monaten.

Das dritte Rezidiv folgte im Durchschnitt 29 Monate nach dem zweiten, das vierte dann durchschnittlich 19 Monate später.

Um Anhand der Zeitabstände möglicherweise vorhandene Muster erkennen zu können, wurde ermittelt, wie viele der aktiven Läsionen innerhalb von 12 Monaten erneut aufflackerten. Von den insgesamt 48 Rezidiven, die auf ein beobachtetes erstes Rezidiv folgten, entzündeten sich 19 (40%) innerhalb eines Jahres erneut. Mehr als ein Drittel aller Rezidive tritt somit innerhalb eines Jahres nach einem aktiven Entzündungsprozess auf. Von den 24 Patienten mit mehr als einem beobachteten Rezidiv betraf dies 15 Patienten (63%).

Betrachtet man diese 24 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum, so lassen sich die kumulativen Rezidivraten dieser Patientengruppe ermitteln. Als Startpunkt wurde das erste Rezidiv definiert, mit dem die Behandlung und damit die Verlaufsbeobachtung begann. Innerhalb des ersten Jahres nach einem aktiven Entzündungsherd flackerte die Chorioretinitis bei 11 Patienten erneut auf (46%). Bis zum Ende des zweiten Jahres erkrankten sechs weitere Patienten (Rezidivrate 71%). Im dritten Jahr lag die Rate bei 75%. Im vierten und fünften Jahr stieg sie auf 88%, um schließlich im sechsten Jahr 92% zu erreichen. Der letzte Patient dieser Gruppe erkrankte im 10. Jahr nach einem aktiven Entzündungsherd (Rezidivrate 100% nach 113 Monaten).

Abhängig davon, ob die Patienten ein Rezidiv erlitten oder mit mehreren Entzündungen gesehen wurden, variieren die Beobachtungszeiten der Patienten. Für alle 56 Patienten lag die durchschnittlich beobachtete Zeit bei 4,5 Jahren mit einer Spanne von einem Monat und in einem Fall sogar bis zu 511 Monaten. Für die Patientengruppe mit mehr als einem Rezidiv lag die Beobachtungszeit im Mittel bei 8,7 Jahren. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten zwischenzeitlich asymptomatische Rezidive hatten. Anamnestisch ergaben sich keine Hinweise darauf, dass Patienten in anderen Kliniken mit Rezidiven behandelt wurden während der Beobachtungszeit.

Die Abfolge einzelner Rezidive ist für die 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv in Diagramm 5 dargestellt.

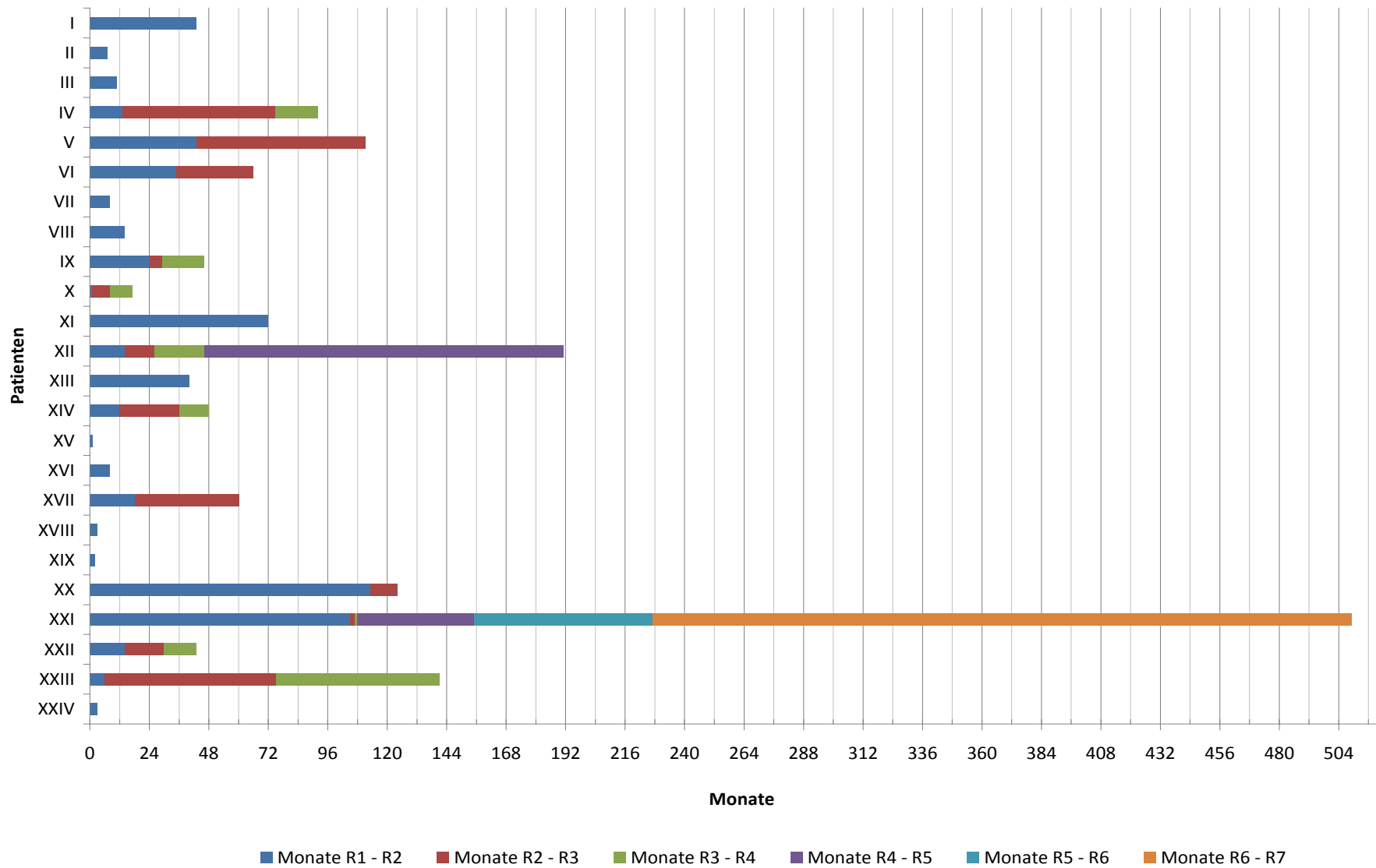


Diagramm 5: Rezidivverhalten von 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv

3.5 Mikrobielle Diagnostik

Insgesamt liegt von 49 Patienten (88%) zum Zeitpunkt des Rezidivs eine Antikörper-serologie vor. Diese besteht in der Augenklinik aus der Bestimmung von Immunglobulin M und G gegen *Toxoplasma gondii*. Bei stets negativem IgM waren die Werte für IgG entscheidend. In 40 Fällen waren diese positiv, bei drei Patienten wurde ein grenzwertiges Ergebnis, bei sechs Patienten eine negative Antikörperkonzentration ermittelt. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zur Serologie eine Liquorpunktion mit einem negativen Ergebnis für Antikörper gegen *T. gondii* durchgeführt.

In einem Fall wurde zusätzlich zu IgM und IgG auch das Immunglobulin A im Serum bestimmt. Dieses war bei positiven IgG negativ.

Von 16 Patienten mit insgesamt 19 Rezidiven wurden mehrere Antikörperkonzentrationen abgenommen. Bei 3 Rezidiven fiel die Antikörperkonzentration unter Therapie ab (16%), bei 6 Rezidiven (32%) stieg sie an und in 10 Fällen (53%) traten keine Schwankungen der Antikörperkonzentration auf. In Tabelle 1 sind die Veränderungen der Antikörperkonzentration in Abhängigkeit von einzelnen Therapien dargestellt (Therapiegruppen analog Kapitel 2.2.3, S. 27).

Therapie- gruppe	Anzahl Werte	Anstieg		Konstanz		Abfall	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	1	1	100	-	-	-	-
2	11	3	27	7	64	1	9
3	2	-	-	-	-	2	100
4	1	-	-	1	100	-	-
5	1	-	-	1	100	-	-
6	0	-	-	-	-	-	-
7	3	2	67	1	33	-	-
Summe	19	6	32	10	53	3	16

Tabelle 1: Veränderung der Antikörperkonzentration unter verschiedenen Therapien

Zur Ansicht wurden die Ergebnisse für alle Therapiegruppen aufgeschlüsselt. Durch die geringe Anzahl an Patienten sind die Therapiegruppen sehr klein und nur in der Gruppe mit Clindamycin kamen immerhin 11 Patienten zusammen. Bei 64% davon blieb der Antikörper unter Therapie gleich (geringere Schwankung als 10 IU/ml). Bei 9% der Rezidive fiel die Antikörperkonzentration um mehr als 10 IU/ml ab und bei 27% stieg sie an.

Bei zwei Patienten wurde im gesunden Intervall eine Antikörperserologie erhoben. Der erste Patient erlitt genau ein Rezidiv. Bei Diagnosestellung dieses Rezidivs wurde eine fünffach erhöhte Antikörperkonzentration bestimmt. Eine Woche später war die Antikörperkonzentration bereits wieder grenzwertig.

Der zweite Patient hatte insgesamt vier Rezidive, aber nur bei einem wurde ein vierfach erhöhter Antikörperspiegel während einer aktiven chorioretinitischen Läsion gemessen (von 66 auf 266 IU/ml). Während zwei aktiven Entzündungsprozessen wich der Wert des Patienten weniger als 10 IU/ml von dem im gesunden Intervall ab. Beim vierten Rezidiv hatte dieser Patient einen um 40 IU/ml höheren Wert als im Intervall.

3.6 Therapie

Es wurden die verordneten Medikamente bei allen 104 Rezidiven erfasst und in 7 Therapiegruppen verschlüsselt (siehe auch Tabelle 2 und 3):

1. Pyrimethamin, Sulfadiazin und Clindamycin (4 Fälle, einer davon zusätzlich mit Metronidazol)
2. Clindamycin (39 Fälle)
3. Doxycyclin (20 Fälle)
4. Pyrimethamin und Sulfadiazin (5 Fälle)
5. Erythromycin (1 Fall)
6. Clindamycin mit Sulfadiazin oder Pyrimethamin (2 Fälle)
7. Sonstige Therapiekombinationen (25 Fälle)

Die antibiotischen Substanzen der Therapiegruppen 1-6 wurden immer mit Prednisolon kombiniert. 25 Therapieschemata ließen sich zu keiner der Gruppen zuordnen (Gruppe 7). Acht Rezidive wurden nicht systemisch therapiert.

Zunächst wurde die Effektivität der medikamentösen Therapie anhand der Größenveränderung der aktiven Netzhautläsion untersucht. Es liegen Daten von 67 Rezidiven vor. In acht Fällen wurde nicht systemisch therapiert, in 2 Fällen war der Glaskörper einzig betroffen (ein Patient davon bekam ebenfalls keine systemische Therapie) und in 28 Fällen konnte der Parameter nicht erhoben werden. Von den 67 Fällen verringerte sich die Größe der Läsion in 29 Fällen (43%), in den verbleibenden 38 Fällen blieb die Läsion unter der Therapie in ihrer Größe konstant.

Um die Effektivität der Therapie zu beurteilen wurden die einzelnen Therapien unter dem Gesichtspunkt der Größenverringerng der Netzhautläsion verglichen. Hierbei erreichte die Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin bei 80% aller Rezidive eine Größenverringerng des Netzhautfokus, es folgen Clindamycin (34%) und Doxycyclin (30%). Die geringe Anzahl an Patienten in Gruppe 5 (Erythromycin) ergab sich daraus, dass im betrachteten Patientengut nur eine Patientin zur Zeit der aktiven chorioretinitischen Läsion schwanger war. Zwei weitere Patientinnen befanden sich während des Auftretens eines erneuten aktiven Entzündungsherd in der Stillzeit. Die eine Patientin wurde mit Clindamycin behandelt, die zweite wurde mit Pyrimethamin und Sulfadiazin behandelt und stillte ab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Therapie- gruppe	Anzahl Rezidive	Größenverringerng		Größenkonstanz		Keine Angaben	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	4	1	25	3	75	-	-
2	38	13	34	19	50	6	16
3	20	6	30	7	35	7	35
4	5	4	80	-	-	1	20
5	1	1	100	-	-	-	-
6	2	-	-	1	50	1	50
7	25	4	16	8	32	13	52
Summe	95	29	31	38	40	28	29

Tabelle 2: Einfluss des Therapieregimes auf die Größe des entzündlichen Netzhautfokus

Des Weiteren wurden die einzelnen Medikamente im Hinblick auf die Entwicklung des Fernvisus der Patienten verglichen. Insgesamt stellte sich bei 57 Rezidiven (59%) im Verlauf wieder eine Verbesserung des Visus ein, bei 11 Fällen blieb der endgültige Visus schlechter als vor der Erkrankung und in 27 Fällen blieb er konstant während der Krankheitsepisode (siehe auch Diagramme 6 und 7, S. 42 und 43). Am erfolgreichsten zeigte sich die Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin, durch die bei allen Rezidiven eine Visusverbesserung erreicht werden konnte. An zweiter Stelle folgen die Behandlung mit Doxycyclin (65%) und dann Clindamycin (64% Visusverbesserung). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Therapie- gruppe	Anzahl Rezidive	Visusanstieg		Visusabfall		Visuskonstanz		keine Angabe	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	4	1	25	2	50	1	25	-	-
2	39	25	64	1	3	12	31	1	3
3	20	13	65	3	15	4	20	-	-
4	5	5	100	-	-	-	-	-	-
5	1	-	-	-	-	1	100	-	-
6	2	1	50	-	-	1	50	-	-
7	25	12	48	5	20	8	31	-	-
Gesamt	96	57	59	11	11	27	28	1	1

Tabelle 3: Einfluss des Therapieregimes auf den Visus

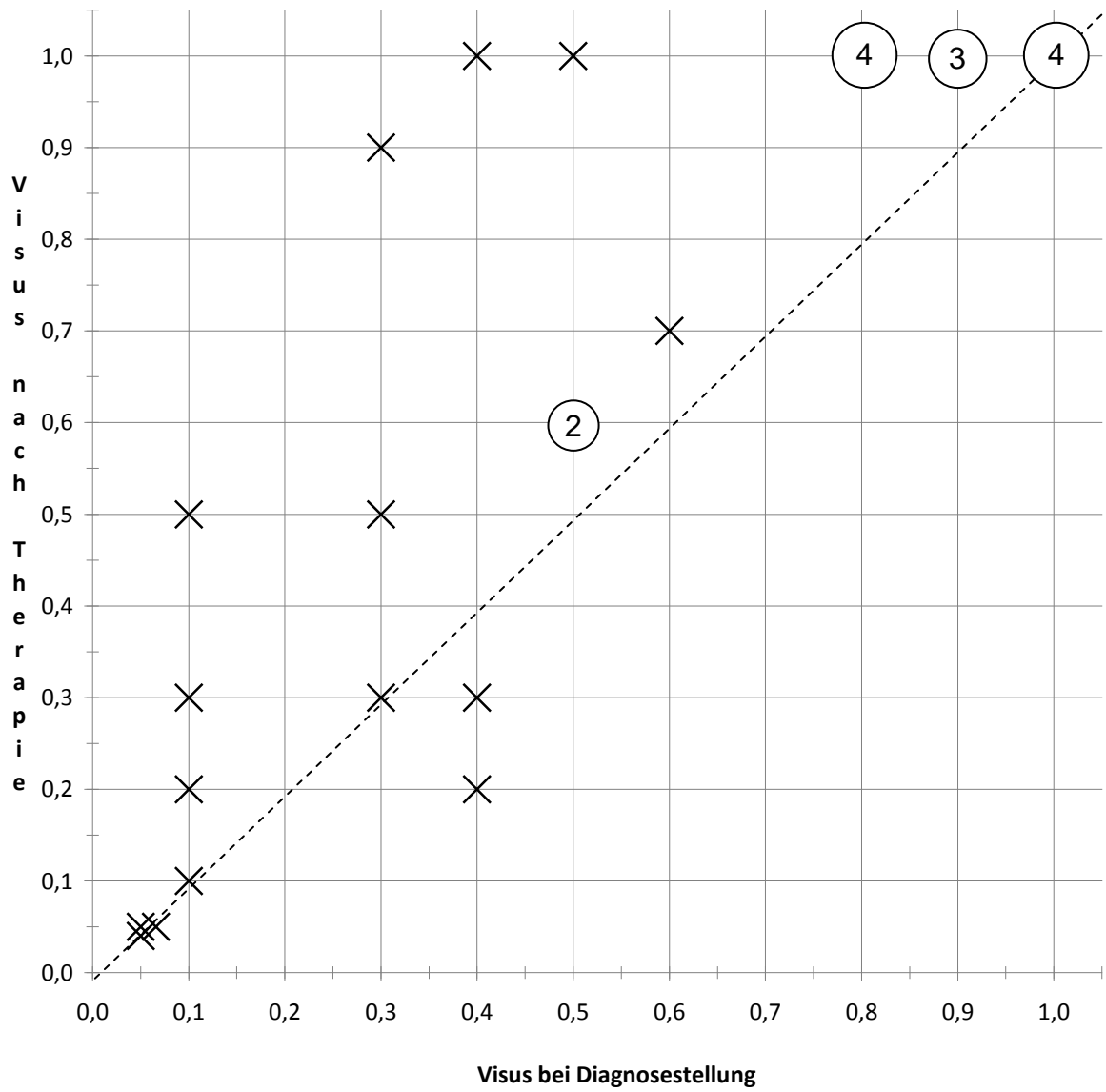


Diagramm 6: Visusentwicklung bei Patienten mit einem Rezidiv

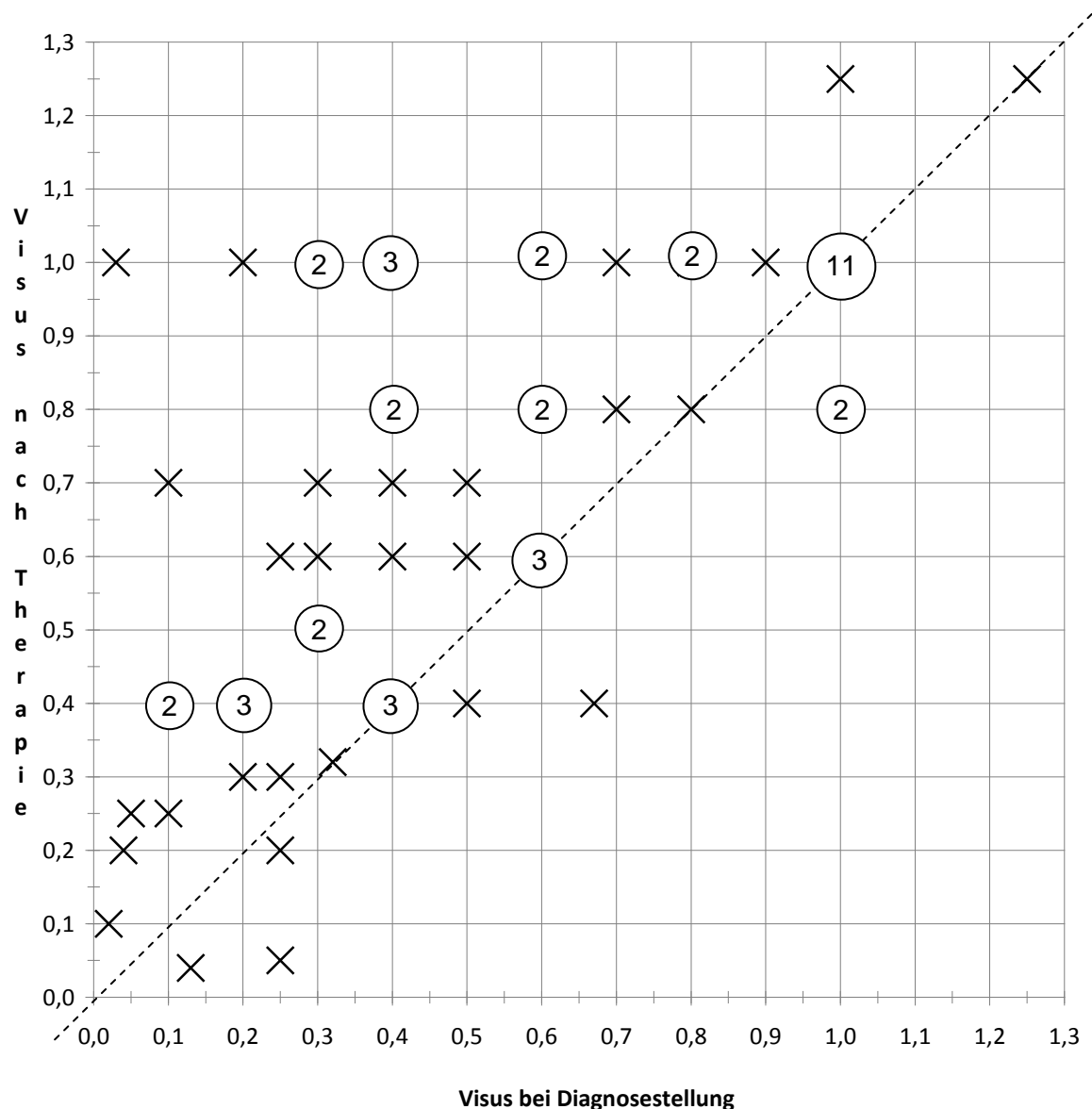


Diagramm 7: Visusentwicklung bei Patienten mit mehreren Rezidiven

Insgesamt kam es bei 11 Rezidiven zu einem weiteren Visusverlust unter Therapie. Bei weiteren 27 Rezidiven blieb der Visus konstant. In dieser Gruppe wurden 16 Rezidive zusammengefasst, die einen unverändert guten Visus während der aktiven Episode aufwiesen (1,0 bis 1,25) sowie 11 Rezidive mit einem Visusabfall, der durch die medikamentöse Therapie nicht wieder gebessert werden konnte. Zusammengefasst ergeben sich also 22 Rezidive mit einer Verschlechterung des Endvisus durch eine aktive Chorioretinitis. Diese Gruppe soll nun im Hinblick auf bestehende Narben im papillomakulären Bündel sowie in der Makula erneut betrachtet werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass vorhandene Narben und

vor allem das erneute Aufflackern der Chorioretinitis an Narben in diesem zentralen Areal das schlechte Visusergebnis der Patienten beeinflussen könnten.

Es lässt sich feststellen, dass von den 22 Rezidiven, die zu dauerhaften Visusverschlechterungen führten, bei 14 Rezidiven bereits vorher Narben im papillomakulären Bündel oder der Makula bestanden. Bei 10 der 22 Rezidive trat die Entzündung direkt in der Makula oder dem papillomakulären Bündel auf. Es bleiben 8 Rezidive, die zu einer Visusverschlechterung führten, ohne dass ein zentraler Herd oder eine zentrale Narbe auf der Netzhaut vorhanden waren (siehe Diagramm 8).

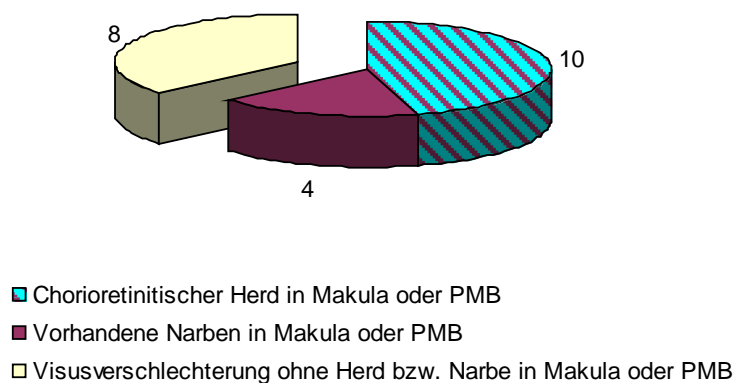


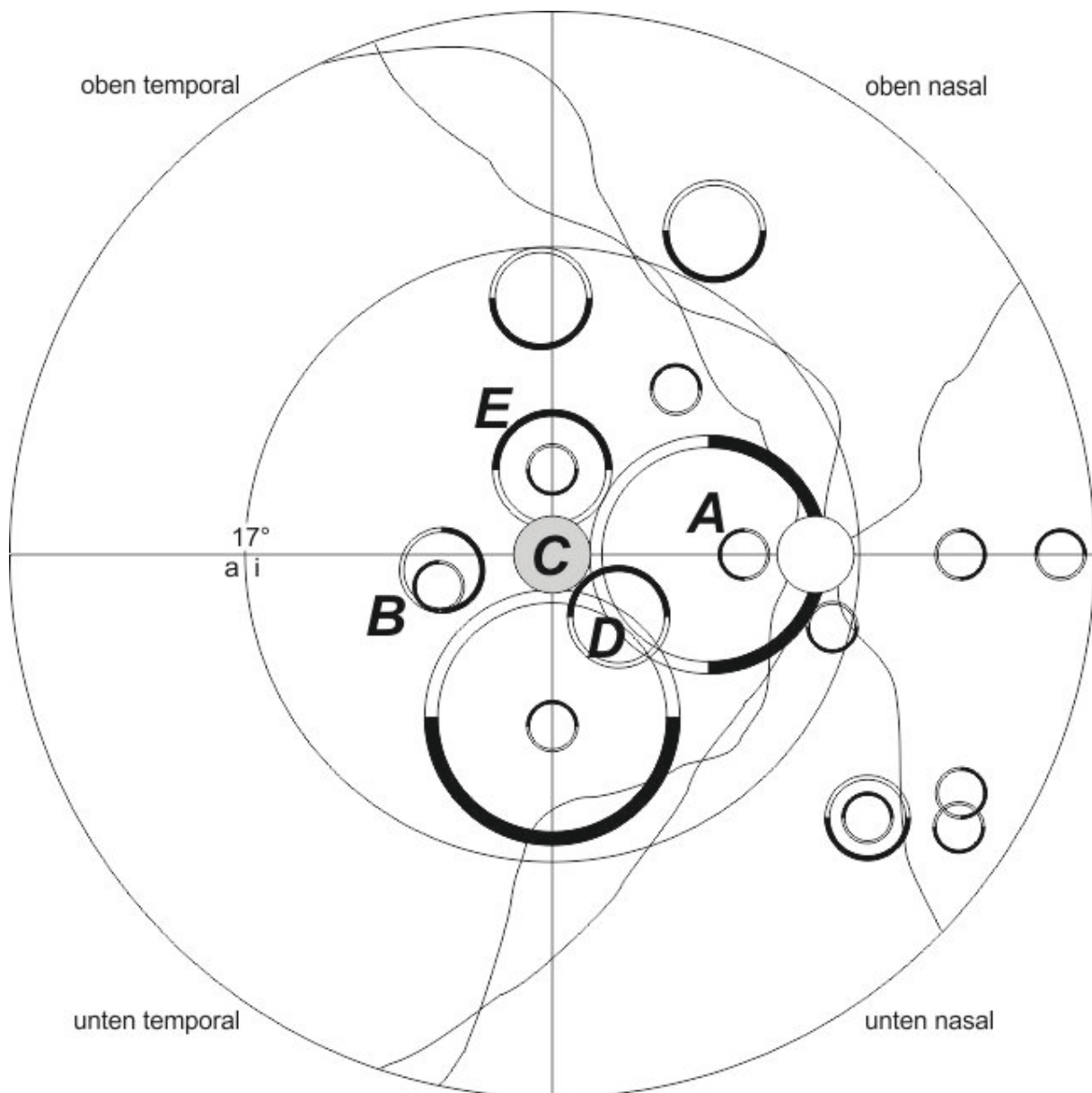
Diagramm 8: 22 Rezidive mit Verschlechterung des Visus durch eine aktive Chorioretinitisepisode

3.7 Therapievergleiche in Kleingruppen mit vergleichbarer Topographie

In Darstellung 3 sind noch einmal alle alten Narben und frischen Herde von Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis dargestellt. Analog zu Darstellung 1 (s. S. 32) korreliert die Größe der Ringsegmente mit der Häufung der Rezidive an dieser Netzhautlokalisierung. Frische Infiltrate werden durch die Aussparungen von 180 Grad symbolisiert. Läsionen, die sich in der Größe und Lokalisation ähneln, sollen nun genauer verglichen werden im Hinblick auf die Visusentwicklung unter verschiedenen Therapien. Dazu wurden die Gruppen A-E definiert, welche in den Tabellen 4-8 genau charakterisiert werden.

Die Tabellen enthalten Informationen zur Größe der Rezidive und Narben sowie zur Visusentwicklung und der Serologie bei Diagnosestellung. Besonderes Augenmerk soll auf die Serologie als möglichen prognostischen Faktor für die Visusentwicklung

gelegt werden. Betrachtet wurde dazu die Konzentration von Immunglobulin G, die bei Diagnosestellung bestimmt wurde.



Darstellung 3: Gesamtdarstellung aller Narben und aktiven Herde mit Gruppen A-E

Gruppe A besteht aus drei Patienten mit insgesamt sieben Rezidiven (siehe Tabelle 4). Sowohl mit Doxycyclin als auch mit Clindamycin konnte je bei einem Rezidiv (Patienten XII und XXV) ein Visusanstieg von 0,3 auf 0,5 erreicht werden und bei je einem weiteren Rezidiv lag der Visus konstant bei 1,0 (Patienten XXVI und XII). Beide Patienten mit Visusanstiegen hatten vergleichbare Antikörperkonzentrationen von 35 und 33 IU/ml. Der Patient, der Doxycyclin erhielt, hatte allerdings einen

erheblich größeren aktiven Herd sowie auch die Narbe größer war bei gleicher Visusentwicklung. Hier kann beobachtet werden, dass die Therapie mit Doxycyclin bei Läsionen in dieser Lokalisation effektiver erscheint. Für den Patienten XII mit mehreren Rezidiven liegen Daten zu dessen Visusentwicklung vor, es wurden aber keine weiteren Serologien abgenommen, so dass die Informationen dazu fehlen.

Patient	Therapie	Größe der Netzhautläsion	Größe der Narbe	Visus bei Diagnose	Visus nach Therapie	IgG (IU/ml)
XII	2	0,25 PD	1,5 PD	0,3	0,5	35
XXVI	2	0,5 PD	1 PD	1,0	1,0	8 (grenzwertig)
XXV	3	1 PD	4 PD	0,3	0,5	33
XII	3	0,5 PD	1 PD	1,0	1,0	n.v.
XII	7	0,5 PD	0,5 PD	0,6	0,8	n.v.
XII	7	0,5 PD	1 PD	0,4	0,8	n.v.
XII	7	0,5 PD	1 PD	1,0	1,0	n.v.

Tabelle 4: Patienten mit Läsionen in Lokalisation A

[Abkürzung: n.v. = Wert nicht vorhanden]

Gruppe B (Tabelle 5) besteht aus 4 Patienten mit 5 Rezidiven, die Sulfadiazin, Pyrimethamin plus Clindamycin (Therapie 1), Clindamycin allein (Therapie 2) oder Doxycyclin allein (Therapie 3) erhielten. Die Narbengröße variierte zwischen 1 und 3 Papillendurchmessern. Das Rezidiv war zwischen 1,5 und 2 Papillendurchmessern groß. Therapie 1 bewirkte bei einem Patienten einen Abfall des Visus um 0,01 sowie einen Anstieg um 0,2 bei einem weiteren Patienten. Therapie 2 wurde bei einem Patienten eingesetzt und bewirkte einen Anstieg des Visus um 0,2. Therapie 3 verbesserte den Visus eines Patienten um 0,35, bei einem anderen Patienten verschlechterte sich der Visus um 0,1. Unter Berücksichtigung der Größe der Läsionen, zeigt die Therapie mit Clindamycin die größte Visusentwicklung: Patient V hat bei gleicher Größe von Narbe und aktivem Herd eine bessere Visusentwicklung

als Patient XXVIII. Bei gleicher Lokalisation und kleinerem Herd und Narbe (Patient XXVII) zeigt Therapie 1 die geringste Visusentwicklung.

Die Patienten mit einer Visusverbesserung von 0,2 (Patient X und V) wiesen vergleichbare Konzentrationen von IgG auf (26 und 34 IU/ml), während der Patient XXVIII mit einer Verschlechterung des Visus nach Therapie eine sehr hohe Konzentration von 237 IU/ml hatte. Die Größe der Läsion hatte keinen Einfluss auf die IgG-Konzentration, da die Patienten V und XXVIII vergleichbare Läsionen, aber sehr unterschiedliche IgG-Konzentrationen hatten.

Patient	Therapie	Größe der Netzhautläsion	Größe der Narbe	Visus bei Diagnose	Visus nach Therapie	IgG (IU/ml)
XXVII	1	2 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,06	0,05	n.v.
X	1	1,5 PD	1 PD	0,6	0,8	26
V	2	3 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,2	0,4	34
X	3	2 PD	n.v.	0,25	0,6	n.v.
XXVIII	3	2,5-3 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,4	0,3	237

Tabelle 5: Patienten mit Läsionen in Lokalisation B

[Abkürzung: n.v. = Wert nicht vorhanden]

Gruppe C (Tabelle 6) besteht aus 5 Patienten mit 7 Rezidiven behandelt mit Pyrimethamin, Sulfadiazin, Clindamycin plus Metronidazol (Therapie 1), Clindamycin allein (Therapie 2), Doxycyclin allein (Therapie 3) sowie Therapien, die sich keiner Gruppe zuordnen ließen (Therapie 7). Die Größe der Narben lag zwischen 1 und 2,5 Papillendurchmesser und die der Rezidive zwischen 0,25 und 1,5 PD Größe (siehe Tabelle 6). Mit Therapie 2 konnte ein Anstieg um 0,2 und 0,05 sowie ein gleichbleibender Visus bei 0,4 erreicht werden. Therapie 7 zeigte einen Anstieg um 0,15 sowie einen Abfall um 0,01 im Visus. Patienten, die unter Gruppe 7 zusammengefasst wurden, bekamen oftmals mehrere Antibiotika nacheinander, weil die Entzündung zunächst nicht sistierte, weshalb diese Patienten eher ein schlechtes

Visusergebnis erzielen. Die Therapie mit Clindamycin zeigte sich in der Visuentwicklung überlegen sowohl bei Läsionen der Größe 0,75 Papillendurchmesser (Patienten XIII und XXX) als auch 1-1,5 Papillendurchmesser (Patienten XXIV und XIII). Ein prognostischer Hinweis durch die Antikörperkonzentration konnte nicht gefunden werden. Auch bei Patienten, die Clindamycin erhielten, zeigten sich vergleichbare Werte für das Immunglobulin G bei Anstieg des Visus sowie bei gleichbleibendem Visus (45 und 46 IU/ml).

Pat.	Therapie	Größe der Netzhautläsion	Größe der Narbe	Visus bei Diagnose	Visus nach Therapie	IgG (IU/ml)
XXIV	1	1 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,5	0,4	35.1
XXIV	2	0,25 PD	1 PD	0,4	0,4	46
XIII	2	1,5 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,4	0,6	45
XIII	2	0,75 PD	1,5 PD	0,25	0,3	25
XXXII	3	n.v.	n.v.	0,1	0,3	107
XXX	7	0,75 PD	2,5 PD	0,05	0,04	n.v.
IV	7	0,25-0.33	n.v.	0,1	0,25	16

Tabelle 6: Patienten mit Läsionen in Lokalisation C

[Abkürzung: n.v. = Wert nicht vorhanden]

Gruppe D (Tabelle 7) besteht aus 12 Patienten, die Pyrimethamin, Sulfadiazin plus Clindamycin (Therapie 1), Clindamycin allein (2), Doxycyclin allein (3), Pyrimethamin und Sulfadiazin (4) sowie Therapien, die sich keiner Gruppe zuordnen ließen (7) erhielten.

Die Größe der Narben variierte zwischen 0,25 und 1,5 Papillendurchmesser. Die Größe der Rezidive lag zwischen zwei Gefäßdurchmessern und einem Papillendurchmesser.

Zunächst sollen die einzelnen Therapiegruppen betrachtet werden. Hierbei verbesserte sich der Visus von 5 Patienten, die mit Clindamycin behandelt wurden. Bei einem Patienten blieb der Visus gleich bei 1,0. Die Serologie zeigte sich in dieser Konstellation nicht als Indikator der Visusentwicklung und kann allenfalls mit der Herdgröße korreliert werden: bei Läsionen mit 1 und 1,5 PD Größe lag die IgG-Konzentration bei 235 und 245 IU/ml, kleinere Läsionen gingen mit geringeren IgG-Konzentrationen einher.

Doxycyclin erreichte bei vier Patienten eine Visusverbesserung. Bei zwei Patienten blieb der Visus gleich bei 0,32 und 0,05. Es konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Serologie und der Größe des Herdes oder der Visusprognose gefunden werden.

Bei den drei Patienten mit vier Rezidiven der Therapiegruppe 7 stellten sich zweimal eine Visusverbesserung, sowie ein Visusverlust von 0,09 und einmal ein gleichbleibender Visus von 1,0 ein. Die höchste Antikörperkonzentration wurde bei dem Patienten mit der kleinsten Netzhautläsion gefunden.

Da nicht allein die Netzhautlokalisierung die Visusentwicklung bestimmt und die Größen der Läsionen und Narben sich in den einzelnen Therapiegruppen unterscheiden, sollen Patienten mit vergleichbarer Netzhautlokalisierung und gleicher Größe der aktiven Läsion aus Gruppe D im Folgenden extra beschrieben werden. Die mögliche prognostische Bedeutung der Antikörperkonzentration soll ebenfalls in diesem Zusammenhang untersucht werden.

Drei Patienten (XXXVI, V, XXIII) mit insgesamt vier Rezidiven hatten einen aktiven Herd von zwei Gefäßdurchmessern Größe. Die Narben dieser Patienten variierten zwischen 0,25 und 1,5 Papillendurchmessern Größe. Doxycyclin (Therapie 3) und Clindamycin (Therapie 2) erreichten eine Visussteigerung um eine Dezimalstelle (Patienten XXXVI und XXIII). Pyrimethamin, Sulfadiazin und Clindamycin (Therapie 1) brachten keine Visussteigerung (Patient V). Letztgenannter Patient steigerte allerdings mit Clindamycin seinen Visus von 0,4 auf 0,8. Unter den Läsionen von zwei Gefäßdurchmessern Größe in dieser Lokalisation erreichte Clindamycin die beste Visusentwicklung. Der Patient mit dem größten Visusanstieg hatte eine IgG-Antikörperkonzentration von 41 IU/ml, während die beiden anderen Patienten keine nachweisbaren IgG Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* hatten.

Drei Patienten hatten einen aktiven Herd von 0,25 PD Größe, zwei dieser Patienten hatten Narben, die ebenfalls 0,25 PD groß waren. Doxycyclin brachte keine

Verbesserung des Visus (Patient XXXIV). Der Patient, der Clindamycin erhielt, hatte keinen Visusverlust durch die Entzündung (Patient XXXVIII mit gleichbleibendem Visus bei 1,0). Nur der Patient, der Sulfadiazin, Metronidazol und Clindamycin (Patient XI mit Therapie 7) erhielt, verbesserte seinen Visus von 0,1 auf 0,4. Dieser Patient hatte auch die höchste IgG-Konzentration mit 378 IU/ml. Der Patient mit unverändertem Visus durch die Entzündung hatte eine IgG-Konzentration von 27 IU/ml und der Patient mit gleichbleibend geringem Visus von 0,05 hatte ein IgG von 81 IU/ml.

Fünf Patienten hatten aktive Entzündungen von 0,5 PD Größe. Die Behandlung mit Doxycyclin (Patient XXXIII mit Therapie 3) brachte eine Verbesserung des Visus von 0,6 auf 0,7. Auch Sulfadiazin und Pyrimethamin (Patient XXXIX mit Therapie 4) konnten den Visus um eine Dezimale verbessern (von 0,1 auf 0,2). Clindamycin (Patient XXXVII mit Therapie 2) brachte die stärkste Verbesserung bei einem Ausgangsvisus von 0,5 auf 1,0 nach Therapie sowie von 0,4 auf 0,7 (Patient XXIII). Therapie 7 konnte bei Patient II den Visus nicht verbessern (Visusverlust von 0,13 auf 0,04). Der Patient mit der stärksten Visuentwicklung hatte in dieser Kleingruppe auch die höchste Antikörperkonzentration von 235 IU/ml. Die beiden Patienten mit Visussteigerungen von 0,1 hatten Konzentrationen von 15 und 74 IU/ml. Ein Patient hatte keine nachweisbaren Antikörper und der Patient mit der Visusverschlechterung nach Therapie hatte eine Konzentration von 130 IU/ml.

In der Konstellation gleiche Netzhautlokalisation und vergleichbare Größe ergibt sich folgendes Ergebnis: Bei den Patienten mit Läsionen von 0,25 und 0,5 Papillendurchmessern Größe lässt sich der Trend erkennen, dass höhere IgG-Konzentrationen mit stärkeren Visuentwicklungen einhergehen. Werte über 200 IU/ml deuten scheinbar auf eine stärkere Visuentwicklung hin als Werte unter 100 IU/ml. Für Patienten mit Läsionen von zwei Gefäßdurchmessern Größe lässt sich dieser Trend nicht feststellen, weil bei zwei dieser Patienten keine Antikörper nachweisbar waren.

Patient	Therapie	Größe der Netzhautläsion	Größe der Narbe	Visus bei Diagnose	Visus nach Therapie	IgG (IU/ml)
V	1	2 GF-Durchmesser	1 PD	0,4	0,4	n.v.
XXX	2	0,5 PD	1 PD	0,5	1,0	235
XXXVIII	2	0,25 PD	0,25 PD	1,0	1,0	27
V	2	2 GF-Durchmesser	1,5 PD	0,4	0,8	41
XI	2	1 PD (Narbe und Herd zusammen)		0,2	0,4	245
XXIII	2	0,5 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,4	0,7	Negativ
XXIII	2	2 GF-Durchmesser	0,5 PD	0,7	0,8	Negativ
XXXIII	3	0,5 PD	n.v.	0,6	0,7	15 (grenzwertig)
XXXIV	3	0,25 PD	n.v.	0,05	0,05	81
XXXV	3	n.v.	n.v.	0,1	0,5	14 (grenzwertig)
XXXVI	3	2 GF-Durchmesser	0,25 PD	0,5	0,6	Negativ
VIII	3	n.v.	0,5 PD	0,1	0,4	100
VIII	3	n.v.	n.v.	0,32	0,32	n.v.
XXXIX	4	0,5 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,1	0,2	74
XI	7	0,25 PD	0,25 PD	0,1	0,4	378
XXIII	7	n.v.	n.v.	1,0	1,0	Negativ
XXIII	7	n.v.	n.v.	0,3	0,5	Negativ
II	7	0,5 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,13	0,04	130

Tabelle 7: Patienten mit Läsionen in Lokalisation D

[Abkürzung: n.v. = Wert nicht vorhanden]

Gruppe E (Tabelle 8) besteht aus vier Patienten mit acht Rezidiven. In dieser Gruppe fehlen allerdings einige Angaben zur Größe der Rezidive und Narben, weshalb die Patienten nur eingeschränkt vergleichbar sind. Bei drei Rezidiven (Patient XVI und VI) wurde mit Clindamycin (Therapie 2) behandelt und so in allen Fällen der Visus verbessert. Die Serologie ergab keinen Hinweis auf die Visusprognose der Patienten, da die Patienten mit dem stärksten Anstieg des Visus keine nachweisbaren Antikörperkonzentrationen gegen *Toxoplasma gondii* hatten.

Drei Patienten mit vier Rezidiven erhielten Doxycyclin. Bei drei Rezidiven verbesserte sich der Visus nach der Therapie wieder. Die Patienten, die Clindamycin bekamen, zeigten größere Anstiege des Visus (zwischen 0,3 und 0,7) als die, die Doxycyclin bekamen (Anstiege zwischen 0,05 und 0,2). Ein Patient konnte bei zwei Rezidiven durch die Behandlung mit Clindamycin wieder einen vollen Visus von 1,0 erhalten.

Patient	Therapie	Größe der Netzhautläsion	Größe der Narbe	Visus bei Diagnose	Visus nach Therapie	IgG (IU/ml)
XVI	2	0,25 PD (Herd und Narbe zusammen)		0,4	1,0	2,2 (negativ)
XVI	2	n.v.	0,25 PD	0,3	1,0	2,8 (negativ)
VI	2	n.v.	n.v.	0,3	0,6	10 (grenzwertig)
XXI	7	n.v.	n.v.	0,67	0,4	n.v.
VI	3	0,5 PD	2 GF-Durchmesser	0,5	0,7	22 IU/ml
XXI	3	4 alte Narben wieder entzündet	2x 0,25 PD 2x 0,5 PD	0,25	0,3	n.v.
VII	3	n.v.	n.v.	0,2	0,3	2,3 (negativ)
VII	3	n.v.	0,5 PD	0,5	0,6	n.v.

Tabelle 8: Patienten mit Läsionen in Lokalisation E

[Abkürzung: n.v. = Wert nicht vorhanden]

3.8 Einflussfaktoren

Bei 23 von 104 Rezidiven fanden sich in der Anamnese und in der serologischen beziehungsweise mikrobiellen Diagnostik Hinweise auf Begleiterkrankungen.

Bei 15 Rezidiven wurden begleitende Infektionen festgestellt. Hierbei konnten in 4 Fällen Borrelien, dreimal Streptokokken, zweimal *H. pylori* und einmal *Chlamydia species* nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Chlamydien-Infektion wurden alle weiteren Infektionen erregerspezifisch antibiotisch therapiert. Drei Rezidive ereigneten sich unter antibiotischer Medikation, welche im Rahmen urologischer, internistischer oder chirurgischer Therapien eingesetzt worden war.

Zwei Rezidive ereigneten sich kurz nach dem Beginn beziehungsweise der Erhöhung einer immunsuppressiven Therapie, welche im Rahmen der Erstdiagnose eines M. Crohn sowie einer akuten Abstoßungsreaktion bei Zustand nach Herztransplantation nötig wurde.

Ein Rezidiv trat während einer Schwangerschaft auf, zwei weitere während die Patientinnen in Stillzeit waren. Bei zwei Patienten wurden im krankheitsfreien Intervall Augenoperationen notwendig. Es handelte sich um 2 Katarakt-Operationen sowie um eine Sklerektomie. Beide Patienten entwickelten im Anschluss daran keine Rezidive.

Ein Rezidiv wurde als Zufallsdiagnose nach einem okulären Trauma festgestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Fraglich ist, ob beziehungsweise in welcher Hinsicht die beobachteten Begleiterkrankungen einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs haben. Zum Beispiel könnte die Zeitspanne zwischen zwei Rezidiven einer Toxoplasmose-Chorioretinitis kürzer sein, wenn eine Begleiterkrankung vorliegt. Um dieser Frage nachzugehen, muss allerdings die Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Rezidiven bekannt sein. In der Patientengruppe, die in dieser Arbeit untersucht wurde, konnte dieser Parameter bei nur 7 Rezidiven mit Begleiterkrankungen erhoben werden. Bei den restlichen 16 Rezidiven mit Begleiterkrankungen handelte es sich in 11 Fällen um ein einmaliges Rezidiv sowie in 5 Fällen um das erste beobachtete Rezidiv, so dass eine Zeitspanne zum vorherigen Rezidiv nicht bekannt war. Betrachtet wurde nun analog zu Kapitel 3.4 die Zeitspanne in Monaten zwischen den Rezidiven in der Gruppe der 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv. Bei den 7 Rezidiven mit Begleiterkrankungen (6x bakterielle Infektionen, 1x psychische

Belastungssituation) lag die durchschnittliche Zeit zwischen den beiden Rezidiven bei 19,71 Monaten während sie in der Gruppe ohne nachweisbare Begleiterkrankungen (41 Rezidive) bei 37,12 Monaten lag. Durchschnittlich lag der Abstand zwischen zwei Rezidiven in dieser Gruppe bei 23 Monaten (vgl. S. 35).

Kategorie	Anzahl gesamt			
Infektionen	15	bakteriell	Streptokokken	3
			H. pylori	2
			Borrelien	4
			Chlamydia spec.	1
		viral	CMV	1
		Pilze	Candida	1
		Antibiotikatherapie ohne direkten Erregernachweis	Unacid	1
			Penicillin	1
			Tetra- Gelomyrtol	1
Immunsuppression	2	M. Crohn	1	
		Z. n. Herz-Tx	1	
Schwangerschaft/ Stillzeit	3			3
Psychische Belastungen	3	Knie-Op		1
		Abitur		1
		Berufl. Konfliktsituation		1

Tabelle 9: Nebenerkrankungen bei Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis

4. Diskussion

Es wurden in dieser Arbeit 71 Patienten betrachtet, von denen 43 weiblich und 28 männlich sind. 56 Patienten hatten mindestens ein Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis, 24 Patienten hatten mehrere Rezidive. Insgesamt konnten 104 Rezidive ausgewertet werden. Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 14 und 75 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 32,4 Jahren. 6 Patienten (8%) konnten eindeutig als konnatale Toxoplasmose eingestuft werden.

Im Folgenden sollen die Beobachtungen des Rezidivverhaltens dieser Patienten mit denen anderer Autoren verglichen werden. Hierbei fällt zunächst auf, dass sowohl in der Größe der betrachteten Patientengruppe als auch bezüglich des Beobachtungszeitraums und der Altersspanne der Patienten erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Autoren bestehen. Des Weiteren werden in fast allen Studien zum Rezidivverhalten auch Patienten mit Ersterkrankungen einer Toxoplasmose-Chorioretinitis einbezogen. Auch das Ursprungsland der Studie hat Einfluss auf das Rezidivverhalten, da verschiedene Genotypen von *Toxoplasma gondii* mit unterschiedlicher Virulenz vorliegen [2, 5].

Die Unterschiede in den Patientengruppen zwischen den einzelnen Autoren sollen an einigen Studien beispielhaft dargestellt werden.

Bosch-Driessen et al. untersuchten eine Gruppe von 154 Patienten, in der sowohl Patienten mit Ersterkrankungen als auch Rezidiven (insgesamt 93 Patienten) enthalten waren. Es handelte sich um 82 Frauen und 72 Männer im Alter zwischen 5 und 89 Jahren. Betrachtet wurden 274 aktive Toxoplasmose-Chorioretinitiden (Ersterkrankungen und Rezidive) mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Bezogen auf die Gruppe der Rezidivpatienten konnten nur 12% der Erkrankungen eindeutig als konnatale okuläre Toxoplasmose identifiziert werden. Das diagnostische Kriterium waren Narben vor dem 2. Lebensjahr. 2% der Erkrankungen wurde als postnatal erworben eingestuft, da die Ersterkrankung beobachtet worden war oder ein positives Immunglobulin M vorlag. 86% der Infektionen blieben undeterminiert. Das Durchschnittsalter der Patienten mit rezidivierender Toxoplasmose-Chorioretinitis bei erster symptomatischer Entzündung lag bei 26,2 Jahren. Insgesamt wurde die okuläre Toxoplasmose bei 75% der Patienten vor dem 35. Lebensjahr diagnostiziert [1].

Holland et al. bezogen sich ebenfalls auf die Patientengruppe aus Quelle [1], ließen aber schwangere Patientinnen, solche mit immunsuppressiver Therapie sowie mit unvollständigen Patientendaten bei der Betrachtung unberücksichtigt. Somit wurden insgesamt 143 Patienten eingeschlossen, davon 76 Frauen und 67 Männer [2].

Garweg et al. betrachteten 63 Patienten, wovon 40 Frauen und 23 Männer waren, welche einen Fragebogen zu Erstdiagnose und erlebten Rezidiven ausgefüllt hatten. 29 dieser Patienten hatten kein Rezidiv. 34 Patienten hatten mindestens ein Rezidiv mit einer Spanne zwischen zwei und bis zu vier Rezidiven pro Patient [3].

Eine Studie aus Kolumbien betrachtete 56 Patienten, von denen 31 unter rezidivierenden Toxoplasmose-Chorioretinitiden litten. 17 dieser Patienten hatten zwei oder mehr Rezidive. 25 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine aktive Läsion (44%) auf, alle weiteren stellten sich mit inaktiven Narben vor. 62,5% der Patienten waren Frauen. Die Altersspanne bei Ersterkrankung lag zwischen 1 und 60 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Rezidiven lag bei 33 Jahren. Insgesamt wurden 80 Rezidive ausgewertet. 87,5% der Patienten hatten Retinanarben. Die Infektion war bei 25% kongenital, bei 12,5% erworben und bei 62,5% undeterminiert [5].

In einer Studie aus Deutschland untersuchten Winterhalter et al. 41 Patienten mit einer Altersspanne zwischen 13 und 65 Jahren und einem Durchschnittsalter von 32 Jahren. Der Beobachtungszeitraum variierte zwischen 1 und 98 Monaten bei durchschnittlich 39 Monaten [39].

Die betrachteten Studien stammen zum Teil aus Europa, hier vor allem aus den Niederlanden, Deutschland und der Schweiz [1, 2, 3, 9, 10, 11, 39] sowie aus Südamerika (Kolumbien und Brasilien) [5, 8].

4.1 Lokalisation von Narben und Rezidiven

In die Betrachtung der Narben wurden die Daten aller 71 Patienten einbezogen. Chorioretinale Narben wurden bei 34 von 71 Patienten (48%) in beiden Augen gefunden. 23 Patienten (32%) hatten nur auf der rechten und 14 (20%) nur auf der linken Seite Netzhautnarben.

In der Literatur wurden ebenfalls Rezidivpatienten und Ersterkrankungen beziehungsweise Patienten mit inaktiven Narben zum Zeitpunkt der Konsultation zur Erhebung des Narbenstatus betrachtet. Es traten bilaterale Narben bei einem etwas

geringeren Prozentsatz der Patienten auf: zwischen 22%, 32% und 43% der Patienten hatten beidseitige Narben [3, 1, 5].

Von den in dieser Arbeit betrachteten 104 Rezidiven traten 58 im rechten, 44 im linken Auge und 2 (2%) beidseits auf. Hierzu konnte als Vergleich eine Studie aus Deutschland herangezogen werden, in der Winterhalter et al. beidseitige Rezidive bei 2,4% ihrer Patienten feststellten [39].

Die genaue Lokalisation auf der Netzhaut konnte bei 98 Rezidiven erhoben werden. 47 Rezidive (48%) betrafen das zentrale Areal, welches die Makula sowie das Areal in geringerem Abstand als ein Papillendurchmesser von ihr entfernt umfasste. 24 Rezidive lagen im unteren nasalen Quadranten, 12 im oberen nasalen, acht im oberen temporalen sowie sieben im unteren temporalen Quadranten.

Im Vergleich mit anderen Autoren fällt auf, dass jeweils unterschiedliche Definitionen in der Beschreibung der Lokalisationen angewendet wurden.

Bosch-Driessen stuften alle Herde innerhalb der großen Gefäßarkaden als zentral ein. Dies betraf 54% aller Rezidive. Direkt in der Makula lagen 21% aller Rezidive. 39% der Rezidive lagen peripher und weitere 7% sowohl zentral als auch peripher [1]. Andere Autoren stuften zwischen 34% und 73% der gefundenen Läsionen als zentral beziehungsweise foveal ein [39, 5].

Von den in dieser Arbeit ausgewerteten Rezidiven entwickelten sich 86% an vorhandenen Narben. Die in der Literatur angegebenen Werte schwanken zwischen 20 bis 50% und 80% [8, 1].

Ein begleitendes Glaskörperinfiltrat trat bei 57 von 104 Rezidiven auf (55%). Bei 47 Rezidiven fand sich keine Beteiligung des Glaskörpers.

In der Literatur liegen die Raten etwas höher. So fanden Dodds et al. bei 66% der Patienten Glaskörpertrübungen und bei 87% Zellen im Glaskörper während aktiver Entzündungen. Dabei traten bei älteren Patienten stärkere Glaskörperentzündungen auf als bei jüngeren Patienten. Des Weiteren war der Grad der Entzündung abhängig von der Größe der Läsion sowie von der Lokalisation auf der Netzhaut, wobei Läsionen außerhalb der Makula häufiger mit Glaskörperverdichtungen einhergingen [41]. De la Torre et al. fanden in 78,7% der Fälle von aktiver Toxoplasmose-Chorioretinitis eine begleitende Vitritis [42].

4.2 Rezidivverhalten

Im Folgenden sollen die eigenen Ergebnisse zum Rezidivverhalten mit denen verschiedener Autoren verglichen werden. Hierbei fallen zunächst Unterschiede im Alter der Patienten, im Beobachtungszeitraum und den Kriterien der Probandenauswahl sowie der Größe der Patientengruppe auf.

In Tabelle 10 werden die Charakteristika verschiedener Studien zum Rezidivverhalten mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Die in Tabelle 10 angegebenen Rezidivraten sind als kumulative Werte zu verstehen. In einigen Studien konnte nicht die komplette Patientengruppe über volle 12 Monate beobachtet werden, so dass Diskrepanzen zwischen der Gesamtzahl der Probanden und den gezählten Fällen in den Rezidivraten entstehen.

In der eigenen Patientengruppe wurden die 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv betrachtet und in dieser Gruppe ermittelt, wie viele Patienten in den folgenden Jahren erneut erkrankten. Die Rezidivrate erreicht demnach 100% nach 113 Monaten (innerhalb des 10. Jahres erlitt der letzte Patient dieser Gruppe ein erneutes Rezidiv).

Studie	Altersspanne der Patienten	Beobachtungs- zeitraum	Anzahl betrachteter Patienten	Rezidivraten (kumulativ) bis zum				
				1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	6. Jahr
[1] Bosch-Driessen Rezidive nach Ersterkrankung (2002)	5-89 Jahre Mittel: 29,5 Jahre	Durchschnittlich 5,8 Jahre;	82 (1. R nach E)		54%			
[3] Garweg (2008)	0-70,5 Jahre Mittel: 23,9 Jahre (erste okuläre Symptome)	6,5 Jahre	63 (alle R)	32%	53%	64%		
[9] Rothova (1993)	Mittel: 27 Jahre	1 Jahr 2 Jahre 3 Jahre	149 (46 E, 103 R) 130 122	3%	41%	49%		
[10] Rothova Azithromycin (1998)	24-73 Jahre Mittel: 41 Jahre	Mindestens 1 Jahr; Durchschnittlich 20 Monate	11 (alle R)	27%				
[11] Bosch-Driessen Azithromycin(A) vs. Sulfadiazin(S) (2002)	16-80 Jahre	Durchschnittlich 15 Monate; 1 Jahr:	46 (38 R, 8 E) 15 Patienten (A) 9 Patienten (S)	33%	56%			
[30] Pearson Atovaquon (1999)	18-75 Jahre Mittel: 36 Jahre	Durchschnittlich 10 Monate	16 (k. A. ob E oder R)	6%				
[39] Winterhalter Atovaquon (2010)	13-65 Jahre Mittel: 32 Jahre bei erster Vorstellung	Durchschnittlich 39 Monate	41*	17%	27%	39%	41%	75%
Eigene Daten	14-75 Jahre Mittel: 32,4 Jahre bei erstem Rezidiv	24 Patienten durchschnittlich 8,7 Jahre	24 (alle R)	46%	71%	75%	88%	92%

Abkürzungen: E = Ersterkrankung, R = Rezidiv, k.A. = keine Angaben, A = Azithromycin, S = Sulfadiazin

* Winterhalter et al. schlossen 41 Patienten ein, von denen 9 weniger als ein Jahr im Verlauf gesehen wurden.

Tabelle 10: Vergleich verschiedener Studien zum Rezidivverhalten I

Der größte Anteil der Rezidive in dieser Arbeit trat in der zweiten und dritten Lebensdekade auf (54% aller Rezidive zwischen dem 10. und 29. Lebensjahr).

Bei Bosch-Driessen et al lag der Altersgipfel für Rezidive zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr (78% aller Rezidive). Die aktive okuläre Toxoplasmose, die im Rahmen der chronischen Phase der systemischen Infektion auftritt, hatte ihren Altersgipfel zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [1].

40% der in dieser Arbeit beobachteten aktiven Rezidive flackerten im darauffolgenden Jahr erneut auf. Dies betraf von den 24 Patienten, die mehr als ein beobachtetes Rezidiv erlitten, 15 Patienten (62,5%).

Diese Beobachtung machten auch Holland et al., die zeigen konnten, dass die Rezidive keiner zufälligen Verteilung unterliegen, sondern Anhäufungen auftreten. Demnach ist das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, am größten direkt nachdem ein aktiver Entzündungsherd vorhanden war. Dann sinkt das Risiko mit der Zeit, in der der Patient rezidivfrei bleibt. Die Autoren vermuten, dass die Lebensfähigkeit der Zysten in der Retina im Laufe der Zeit abnimmt, wodurch sich auch die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Aufflackerns verringert. Falls ein Rezidiv auftritt, werden neue Zysten gebildet mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für neue Entzündungsfoki in der Zeit nach einem Rezidiv. Insgesamt sinkt das relative Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, alle 10 Jahre um 72% [2]. De la Torre et al. fanden in Patientengruppen mit aktiver Chorioretinitis zum Zeitpunkt der Untersuchung eine insgesamt höhere Rezidivrate und unterstützten die These von der Häufung der Rezidive [5].

Des Weiteren sinkt mit jeder Dekade, die der Patient bei Ersterkrankung älter ist, das relative Risiko um 15%, ein Rezidiv zu erleiden [2]. Garweg et al. bestätigten diese Ergebnisse. Sie zeigten, dass Patienten, die jünger als 30 Jahre bei ihrer ersten symptomatischen Toxoplasmose-Chorioretinitis waren, ein höheres Risiko hatten, Rezidive zu erleiden, als ältere Patienten (Rezidivrate 67% verglichen mit 15%) [3].

Die Zeit zwischen zwei Rezidiven variierte zwischen einem und 282 Monaten (23,5 Jahre). Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Rezidiven betrug 23 Monate. Dabei lagen zwischen dem ersten beobachteten Rezidiv und dem zweiten durchschnittlich 25 Monate, zwischen dem zweiten und dritten 29 Monate und dem dritten und vierten 19 Monate.

Vergleichbare Beobachtungen machten Bosch-Driessen et al., bei denen das mittlere Intervall zwischen zwei Rezidiven bei drei Jahren lag mit Einzelwerten zwischen zwei

Monaten und 25 Jahren [1]. Bei Garweg et al. nahmen mit zunehmender Zahl der Rezidive die Abstände ab. So ermittelten sie eine Zeitspanne von 2,3 Jahren zwischen dem erstem und zweitem Rezidiv, von 1,7 Jahren zwischen dem zweiten und dritten sowie von einem Jahr zwischen dem dritten und vierten Rezidiv [3].

Bezüglich der medikamentösen Beeinflussung der Rezidivrate gibt es nur wenige positive Ergebnisse. Bosch-Driessen et al. stellten fest, dass das Rezidivverhalten nicht medikamentös beeinflussbar sei. Insbesondere zwischen mit Pyrimethamin und Clindamycin therapierten Patienten zeigten sich keine Unterschiede in der Rezidivrate. Es gab auch keinen Unterschied zwischen kongenitaler und postnatal erworbener okulärer Toxoplasmose in den Rezidivraten. Die Rezidivrate korrelierte nicht mit der Größe des Herdes oder der Höhe der IgG-Antikörper [1]. Rothova et al. fanden ebenfalls keinen Unterschied in den Rezidivraten zwischen behandelten und unbehandelten Patienten oder einzelnen Therapieregimen. Weder die Größe der Läsion noch vorangehende Therapien beeinflussten das Rezidivverhalten [9].

Andere Studien zeigten, dass auch die neueren Medikamente Rezidive nicht verhindern können. So wurden im ersten Jahr nach der Behandlung einer aktiven okulären Toxoplasmose mit Azithromycin plus Pyrimethamin oder der Standardmedikation mit Sulfadiazin plus Pyrimethamin die gleichen Rezidivraten beobachtet. Die Therapie der aktiven Läsion wurde jeweils für 4 Wochen durchgeführt. Bei den Patienten mit mindestens einem Jahr Follow-up (n=24) traten im ersten Jahr bei 33% der Azithromycingruppe und 56% der Sulfadiazingruppe Rezidive auf (Unterschied nicht statistisch signifikant). Das mittlere Intervall zwischen dem Beginn der Studienmedikation und dem Auftreten eines Rezidivs lag in beiden Gruppen bei 9 Monaten. Der einzige Unterschied der Therapieregime lag in der Verträglichkeit: 3 Patienten aus der Sulfadiazingruppe mussten die Therapie vorzeitig abbrechen. Berücksichtigt man diese 3 Patienten, erhöht sich die Rezidivrate im ersten Jahr auf 58 Prozent (nicht statistisch signifikant) [11].

Nach der sechswöchigen Therapie mit Atovaquon (2–3 x 750mg täglich, plus Glukokortikoide) traten bei 44% der Patienten erneut Rezidive auf. Die Autoren zeigten im Vergleich zu anderen Studien eine Verlängerung der Zeitspanne bis zum ersten beziehungsweise zu einem erneuten Rezidiv nach einer Atovaquon-Behandlung (krankheitsfreies Intervall zwischen 3 und 70 Monaten) [39].

Die einzige Studie, die eine erfolgreiche Prophylaxe und damit medikamentöse Beeinflussung der Rezidivrate zeigte, wurde von Silveira et al. durchgeführt. In einer

prospektiven, randomisierten, nicht doppelblinden klinischen Studie an 124 Patienten, die in den zurückliegenden fünf Jahren mindestens zwei Rezidive einer Toxoplasmose-Chorioretinitis gehabt hatten, wurden die Probanden mit Trimethoprim (160mg) und Sulfamethoxazol (800mg) alle drei Tage für 20 Monate behandelt. In der Verumgruppe lag die Rezidivrate signifikant geringer: 6,6% der Patienten hatten Rezidive gegenüber 23,8% der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Reduktion der Rezidive um 75% [8]. Allerdings erhielten die Patienten der Kontrollgruppe keine Placebos und die klinischen Untersuchungen liefen ebenfalls nicht verblindet ab. In der behandelten Gruppe entstanden alle Rezidive im ersten Jahr, in der Kontrollgruppe entstanden 14 von 15 Rezidiven im ersten Jahr der Studie. Die Autoren vermuten, dass das Medikament einzelne Parasiten, die aus Zysten herauswandern, abtötet und so gemeinsam mit dem Immunsystem des Patienten eine Proliferation hemmt. Sie empfehlen die medikamentöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol vor allem Patienten mit häufigen und schweren Rezidiven sowie bei großer Gefahr für Visusverlust (makulanahe Narben). 7% der behandelten Patienten hatten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (allergische Hauterytheme) und beendeten vorzeitig die Medikamenteneinnahme [8].

Verbunden mit den Ergebnissen von Holland et al. wird es möglich, Risikopatienten, die von einer Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol am meisten profitieren, zu identifizieren [2]. Garweg et al. zeigten, dass insgesamt 54-67% der Patienten nach einer verheilten Läsion erneut erkrankten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass jüngere Patienten, die zu häufigen Rezidiven neigen, insbesondere wenn sie mehr als zwei Rezidive pro Jahr haben, oder wenn sie makulanahe Entzündungsherde haben, von einer medikamentösen Prophylaxe im ersten Jahr nach einer aktiven Läsion profitieren würden [3].

In Tabelle 11 sind noch einmal Informationen zum Rezidivverhalten aus verschiedenen Studien zusammengefasst.

Studie	Gesamtzeitspanne der Studie	Rezidivrate	Medikament	Therapiedauer	Rezidiv unter Therapie	Langzeit-Prophylaxe
[8] Silveira Cotrim (2002)	124 Patienten über 20 Monate (10 Pat. brachen ab)	6,6% (Cotrim) vs. 23,8% (Kontrollgruppe)	1. Cotrim (960mg alle 3 Tage) 2. Kontrollgruppe (keine Prophylaxe)	20 Monate	Rezidive nach 6, 8, 11 Monaten Prophylaxe	Ja
[9] Rothova (1993)	130 Patienten über 2 Jahre 122 Patienten über 3 Jahre	41% 49%	1. Pyrimethamin (50mg/d) + Sulfadiazin (4g/d) + Kortikosteroid 2. Clindamycin (4x300mg/d) + Sulfadiazin (4g/d) + Kortikosteroid 3. Cotrimoxazol (2x960mg/d in den ersten 14 Tagen, dann 2x380mg) + Kortikosteroide 4. Kontrollgruppe (keine Therapie)	mindestens 4 Wochen	Keine Angaben (4 Rezidive bei 149 Pat. im ersten Jahr)	Keine
[10] Rothova Azithromycin (1998)	Insgesamt 11 Patienten über mindestens 1 Jahr, durchschnittlich 20 Monate	27% im ersten Jahr	Azithromycin (500mg am ersten Tag, dann 250mg/d)	5 Wochen	Keine Rezidive unter Therapie	Keine
[11] Bosch-Driessen Azithromycin vs. Sulfadiazin (2002)	46 Patienten, durchschnittlich über 15 Monate	1. Jahr: 33% (Azithromycin) versus 56% (Sulfadiazin)	1. Pyrimethamin (50mg/d)+ Azithromycin (250mg/d oder 500mg jeden 2.Tag)+ Prednisolon 2. Pyrimethamin (50mg/d) + Sulfadiazin (4g/d) + Prednisolon	mindestens 4 Wochen (3 Pat. brachen ab); 10 Pat. länger bei anhaltender Entzündung	Keine Rezidive unter Therapie	Keine
[30] Pearson Atovaquon (1999)	17 Patienten, durchschnittlich über 10 Monate	2/17 (inklusive Therapieabbrecher)	Atovaquon (4x750mg/d) + Prednisolon	3 Monate (1 Pat. brach nach 6 Wochen ab)	Keine Rezidive unter Therapie	keine
[39] Winterhalter Atovaquon (2010)	41 Patienten, durchschnittlich über 39 Monate	1. Jahr: 17% 2. Jahr: 27% 3. Jahr: 39%	Atovaquon (9 Pat. 3x750mg/d und 32 Pat. 2x750mg/d) + Steroid	6 Wochen	Keine Rezidive unter Therapie	keine

Tabelle 11: Vergleich verschiedener Studien zum Rezidivverhalten II

4.3 Mikrobielle Diagnostik

In unserem Patientenkollektiv wurden Antikörperkonzentrationen im Serum erhoben. Diese liegen für 88% der Patienten (49/56 Patienten) vor und waren in 82% (40/49 Serologien) der Fälle positiv. Bis auf eine Ausnahme, in der eine Liquoruntersuchung vorgenommen wurde, sind keine weiteren mikrobiellen Untersuchungen durchgeführt worden.

Beim Vergleich mit der Literatur fällt zunächst auf, dass in vielen Studiendesigns der Serologie keine große Bedeutung zugemessen wird. So erhoben Bosch-Driessen et al. nur von 65% der Patienten ihrer Studie überhaupt eine Serologie. In Anbetracht der hohen Durchseuchung in der niederländischen Bevölkerung sahen sie keinen diagnostischen Wert in der Bestimmung der Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*. Bei unsicherer Diagnose griffen sie in wenigen Fällen auf Antikörper-Nachweis oder PCR der Parasiten-DNA aus Kammerwasser oder Glaskörper zurück [1]. Weitere Autoren verzichteten ebenfalls in ihren Studien auf eine Serologie wegen der hohen Durchseuchung [9].

In unserer Patientengruppe hatten sechs Patienten keine nachweisbaren Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* bei klinisch eindeutigem Bild einer Toxoplasmose-Chorioretinitis. Bridgoli et al. beschrieben ebenfalls einen Patienten, der bei negativer Serologie das klinische Bild einer Toxoplasmose-Chorioretinitis aufwies und bei dem Toxoplasmen-DNA durch PCR im Glaskörper nachgewiesen werden konnte [40]. Abhängig von der Sensitivität des eingesetzten Tests kann die Serologie falsch negative Werte zeigen und ist allein kein zuverlässiger Parameter für die Diagnose.

Die Entwicklung der Antikörperkonzentration während des Krankheitsverlaufs konnte in 19 Fällen beobachtet werden. In 53% davon blieben die Werte für Immunglobulin G während der Erkrankung und der medikamentösen Therapie gleich. Bei 32% der Rezidive stieg die Antikörperkonzentration unter Therapie an, bei 16% der Rezidive fiel sie um mehr als 10 IU/ml ab.

Andere Autoren untersuchten ebenfalls die Verbindung zwischen Antikörperkonzentration und aktiver Toxoplasmose-Chorioretinitis. Viele dieser Studien nutzten allerdings als Testverfahren den Sabin-Feldmann-Test mit dem in Verdünnungsstufen der Antikörpertiter ermittelt wird, während in unserer Patientengruppe mittels ELISA die Antikörperkonzentration angegeben wurde.

Die Ergebnisse widersprechen sich. So konnten Rothova et al. weder eine Verbindung zwischen der Höhe der Titer und der Diagnose Toxoplasmose-Chorioretinitis noch zwischen dem Titer und der Aktivität der Erkrankung finden. Alle Patienten mit posteriorer Uveitis hatten gleich verteilte Titer, unabhängig davon ob eine Toxoplasmose ursächlich war. Es wurden auch keine spezifischen Veränderungen des Titers während einer aktiven Episode festgestellt, wenn der Antikörpertiter nach drei Wochen erneut ermittelt wurde. Gefunden wurde eine große Variabilität sowohl bei Toxoplasmose-Chorioretinitis-Patienten als auch bei Uveitiden anderer Genese. Die Autoren sehen verschiedene mögliche Ursachen für die Titerveränderungen während einer okulären Toxoplasmose. Zum einen können sie durch die Entzündungsherde selbst ausgelöst sein, zum anderen können sie die Krankheitsaktivität außerhalb des Auges widerspiegeln oder einfach als basale Schwankungen interpretiert werden. Da der Antikörpertiter die Antigenstimulation im gesamten Körper widerspiegelt, kann er bei Augenentzündungen niedrig bleiben. Beobachtet wurden sogar sinkende Titer während aktiver Entzündungsherde, welche auf einen Verbrauch der Antikörper hindeuten [45].

Im Gegensatz dazu fanden Chapman et al. bei Patienten mit okulärer Toxoplasmose signifikant höhere Titer. Sie stellten fest, dass Titer über 65 IU/ml die Diagnose unterstützen, während niedrigere Titer eher auf andere Ursachen schließen lassen. Die Antikörpertiter wurden mit einer modifizierten Variante des Sabin-Feldmann-Dye-Test ermittelt. Patienten mit aktivem Entzündungsherd hatten höhere Titer als solche mit inaktiven Narben, allerdings war der Unterschied beider Gruppen nicht signifikant [43].

Interessant sind auch die Beobachtungen von Wallon et al., die Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose-Infektion untersuchten. Hier traten plötzliche Erhöhungen der Antikörperkonzentrationen des Toxoplasma-spezifischen IgG auf ("Serologic Rebound"), welche unabhängig vom klinischen Eindruck des Kindes waren. Als Ursache kommen die Reaktivierung der Parasiten, ein erneutes Auftreten von Toxoplasma-Antigen im Blut oder eine verspätete Immunantwort in Frage. Langzeitstudien mit serologischen Daten sind vor allem für Kinder mit angeborener Toxoplasmose verfügbar, weil diese in Frankreich routinemäßig überwacht werden. Die Antikörperkonzentration wurde mittels Immunfluoreszenz bestimmt und lag normalerweise zwischen 5 und 35 IU/ml. Überstieg die Konzentration 100 IU/ml so wurde dies als Rebound bezeichnet. Von 93 Kindern hatten 70% solche Anstiege.

Allerdings hatten Kinder mit Rebound kein erhöhtes Risiko für chorioretinitische Herde während des siebenjährigen Beobachtungszeitraums. Obwohl in dieser Studie Toxoplasma-spezifisches IgG bestimmt wurde, lässt sich nicht vollständig ausschließen, dass eine unspezifische Immunantwort die hohen Titer unterstützte. So wurden bei 33 Kindern in den zwei Monaten vor dem Rebound Infektionen festgestellt (Hals-, Nasen-, Ohren-, Lungeninfekte). Die Therapie verkürzte weder den Rebound noch beeinflusste sie das ophthalmologische Ergebnis. Daher wird im Anstieg der Antikörperkonzentration ohne aktiven Entzündungsherd keine Indikation für eine Therapie gesehen [44].

Bei zwei Patienten unserer Patientengruppe wurden im gesunden Intervall Antikörperkonzentrationen abgenommen, so dass ein Vergleich der Werte zwischen dem krankheitsfreien Intervall und der aktiven chorioretinitischen Läsion möglich wurde. Bei dem einen Patienten stiegen die Antikörperkonzentrationen um das Vierfache während einer aktiven Chorioretinitisläsion im Vergleich zum freien Intervall. Der zweite Patient hatte mehrere Rezidive und nur bei einem zeigte sich eine fünffach erhöhte Antikörperkonzentration während der aktiven Erkrankung im Vergleich zu den Werten im Intervall. Diese beiden Beispiele deuten inter- und intraindividuelle Unterschiede der Antikörperkonzentrationen an. Sie zeigen weiterhin, dass selbst bei aktiven Entzündungen kein indikativer Antikörperanstieg vorhanden sein muss und der Wert dem im Intervall gleichen kann. Daher kann die Serologie weder als zuverlässiger Frühparameter noch als eindeutiger Indikator einer Toxoplasmose-Chorioretinitis angesehen werden.

Garweg et al. verglichen eine große Auswahl an Laborverfahren in ihrer Aussagekraft, Rezidive einer Toxoplasmose-Chorioretinitis zu diagnostizieren. So wurde IgG als diagnostisch wegweisend gewertet, wenn es 3fach erhöht war im Vergleich zum Wert 6 Wochen nach Symptombeginn. Weiterhin wurden Serum- und Kammerwasserproben untersucht und das Gesamt-IgG, das spezifische IgA, IgM und IgG sowie der direkte DNA-Nachweis durch PCR durchgeführt. Bestimmt wurden außerdem die Immunglobulin-Avidität und die lokale Antikörperproduktion (Goldmann-Witmer-Koeffizient C). Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eines Patienten mit einem Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis wurde die klinische Diagnose mithilfe der Labormethoden in 55,1% der Fälle bestätigt, hinweisend waren die Methoden in 18,4% der Fälle. Bei immerhin 26,5% der Fälle waren alle Methoden jedoch negativ. Aussagekräftige Ergebnisse wurden für 41% der Rezidive durch den

Goldmann-Witmer-Koeffizienten, für 19% durch IgA im Kammerwasser, für 16% durch die PCR und für 7% durch die IgG-Avidität erlangt. Der dreifache IgG-Anstieg allein konnte in keinem Fall die Diagnose sichern. Eine erneute Kammerwasserpunktion nach sechs Wochen, um eine späte lokale Antikörperproduktion nachzuweisen, war bei 60% der Rezidive erfolgreich. Der Vergleich der Methoden im Einzelnen ist in Tabelle 12 dargestellt [16].

Methode	Bestätigendes Ergebnis (Prozent der Rezidive)	Negatives Ergebnis (Prozent der Rezidive)
3facher IgG-Anstieg (Serum)	0%	97%
IgA im Kammerwasser	19%	74%
IgG-Avidität	7%	78%
PCR aus Kammerwasser	16%	84%
Goldmann-Witmer-Koeffizient C	41%	43%
C nach 6 Wochen	60%	40%

Tabelle 12: Vergleich der Aussagekraft verschiedener Labormethoden bei Rezidiven

Quelle: [16]

Die Antikörperavidität konnte als einzelner Parameter keine ausreichende Aussage über die Reaktivierung der okulären Toxoplasmose treffen. Bekannt ist die Avidität vielmehr als Maß für die Bindungsstärke zwischen Antigenen und Antikörper und wird daher vor allem in der Unterscheidung kürzlich erworbener und länger bestehender Toxoplasmose-Infektionen angewendet. So zeigt eine hohe IgG-Avidität eine bereits einige Monate zurückliegende Infektion an.

Die geringe diagnostische Relevanz von IgA sehen die Autoren bedingt durch die frühe Probenentnahme nach Beginn der Symptome. Außerdem persistiert IgA zu lange, um diagnostische Aussagekraft zu besitzen. Die PCR zeigte sich von untergeordneter Bedeutung für immunkompetente Patienten, da die Entzündung sich hauptsächlich auf der Retina abspielt und in der Vorderkammer kaum noch nachweisbar ist. Bei Immunsuppression mit höherer Parasitenlast ist das Verfahren besser geeignet [16].

Lynch et al. verwendeten nicht nur IgA im Serum, sondern korrelierten es mit Toxoplasma-spezifischem sIgA in der Tränenflüssigkeit. Hierdurch konnten sie die

diagnostische Aussagekraft steigern und einen positiven Zusammenhang zwischen IgA und Toxoplasmose-Chorioretinitis zeigen (Odds ratio = 18) [14]. Damit war durch die Tränenserologie eine übereinstimmendere Korrelation als im Serum gefunden worden.

Untersuchungen zur Effektivität des PCR-Nachweises von *T. gondii* wurden zum Beispiel von Bou et al. durchgeführt. Sie verglichen Blut- und Kammerwasserproben von Patienten mit reaktivierter Toxoplasmose-Chorioretinitis mit Kontrollpatienten um die Effektivität des PCR-Nachweises von *T. gondii* zu überprüfen. Die PCR war positiv in acht von 15 Blutproben und sieben von 15 Kammerwasserproben der Chorioretinitispatienten. Für sieben dieser Patienten stimmte das PCR-Ergebnis in Blut und Kammerwasser überein. Alle Patienten hatten positive IgG-Antikörper bei insgesamt höheren IgG-Werten als die Kontrollpatienten. In der Kontrollgruppe hatten sechs Patienten eine positive PCR in Blut und Kammerwasser (beide Ergebnisse übereinstimmend). Ein Patient hatte nur im Kammerwasser eine positive PCR. Von diesen waren aber nur fünf Patienten seropositiv für Toxoplasmose. Die Autoren fanden keine Erklärung für das Auftreten von Toxoplasmen-DNA bei den Kontrollpatienten und vermuteten einen Messfehler. Insgesamt fanden sie für die simultane Blut- und Kammerwasseranalyse eine Sensitivität von 53% und eine Spezifität von 83%. Alle Toxoplasmose-Patienten mit positiver PCR im Kammerwasser waren auch positiv im Serum, was zeigt, dass die Toxoplasmose-Chorioretinitis kein lokal begrenzter Prozess ist und sich im Blut die gleichen diagnostischen Hinweise finden wie im Kammerwasser bei erheblich leichterer Probengewinnung. Als Grund für die Parasitämie vermuten die Autoren die Läsion in der Retina selbst oder die Reaktivierung von Zysten in anderen Geweben (zum Beispiel in Lunge und Muskel), wie sie durch Änderung der Immunlage, etwa während der Schwangerschaft, auftreten kann. In jedem Fall empfehlen sie Präventivmaßnahmen bei Schwangeren mit aktivem Chorioretinitisherd [15].

In unserer Patientengruppe wurden alle Antikörperkonzentrationen mittels ELISA bestimmt. Ein weiteres Verfahren ist das Immunoblotting, welches in der Diagnostik der Toxoplasmose-Chorioretinitis sinnvollerweise aus der Kombination von spezifischem IgA und IgG bestehen sollte. IgM und IgE als Parameter bringen keine Information [13].

Andere Untersuchungen verglichen ELISA und Immunoblot beim Nachweis der lokalen Antikörperproduktion der okulären Toxoplasmose. Beide Verfahren lagen bei

einer Spezifität von 89%. In der Sensitivität lag die PCR am niedrigsten mit 28%, es folgten der Immunoblot mit 53% und der ELISA mit 63%. Bei Kombination aller drei Verfahren lag die Sensitivität bei 83% bei gleich bleibender Spezifität von 89%. ELISA und PCR erreichten zusammen 78% [17].

4.4 Therapie

In der Patientengruppe, die in dieser Arbeit betrachtet wurde, wurde am häufigsten Clindamycin zur Therapie eines Rezidivs einer Toxoplasmose-Chorioretinitis eingesetzt (39 Fälle). 20 Rezidive wurden mit Doxycyclin, fünf weitere mit Pyrimethamin und Sulfadiazin, vier mit Clindamycin, Sulfadiazin und Pyrimethamin (ein Fall davon zusätzlich plus Metronidazol) behandelt. Einmal wurde Erythromycin und zweimal Clindamycin in Kombination entweder mit Pyrimethamin oder Sulfadiazin eingesetzt. 25 Therapieschemata ließen sich zu keiner der Gruppen zuordnen. Acht Rezidive wurden nicht systemisch therapiert.

4.4.1 Größenverringern der Netzhautläsion unter Therapie

Insgesamt konnte bei 67 Rezidiven die Größenentwicklung der Netzhautläsion unter medikamentöser Therapie beobachtet werden. In 29 Fällen verringerte sich die Größe der Läsion (43%).

Die Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin erreichte hierbei die besten Ergebnisse (80% der Netzhautläsionen zeigten sich rückläufig). Es folgten Clindamycin (34%) und Doxycyclin (30%).

Rothova et al. testeten in ihrer prospektiven, multizentrischen Studie die Effektivität von drei Therapieregimen gegen eine Kontrollgruppe. Es wurden Pyrimethamin und Sulfadiazin gegen Clindamycin und Sulfadiazin sowie Cotrimoxazol gegeneinander getestet. Alle Patienten erhielten zusätzlich Kortikosteroide. Bei peripheren Läsionen wurde keine Therapie gegeben (Kontrollgruppe). Die Medikamente wurden mindestens 4 Wochen verordnet. Das Patientenkollektiv bestand zu 31% aus Ersterkrankungen. Es konnte kein Unterschied in der Dauer der akuten Entzündung zwischen den therapierten und unbehandelten Patienten oder zwischen verschiedenen Therapieregimen gezeigt werden. Die Entzündung konnte nicht verkürzt werden, wenn die Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen wurde. Der Therapieerfolg war gleich bei Patienten mit

Erstmanifestation und Rezidiv. Die Dauer der Entzündung war allein abhängig von der Größe des Entzündungsherde: je größer der aktive Herd, desto länger die Dauer. Die Autoren untersuchten ebenfalls die Größenreduktion der Läsion unter Therapie und zählten alle Rezidive, die sich um mindestens 0,5 Papillendurchmesser verkleinerten. Rothova et al. fanden bei 49% der mit Pyrimethamin und Sulfadiazin behandelten Patienten eine Größenverringernug. In der Clindamycingruppe betrug die Rate 28% und für Cotrimoxazol 11%. In der Kontrollgruppe lag sie allerdings ebenfalls bei 20% [9].

Da wir in unserer Patientengruppe die absolute Größenverringernug untersuchten, fallen unsere Ergebnisse etwas höher aus. In der Gruppe, die Sulfadiazin und Pyrimethamin erhielt, kamen an der Universitätsklinik nur 5 Patienten zusammen, weshalb dieses Ergebnis stark abweicht. Rothova et al. setzten außerdem Clindamycin mit Sulfadiazin kombiniert ein, während an der Universitätsklinik Clindamycin allein eingesetzt wird. Trotzdem liegen in der Clindamycingruppe die Ergebnisse nah beieinander (28% Größenreduktion bei Rothova et al. versus 34% in eigenen Daten) bei vergleichbarer Größe der Patientengruppe (46 Patienten bei Rothova gegen 39 Patienten in der Universitätsmedizin).

Um allerdings statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, sind beide Gruppen zu klein. Es wurde errechnet, dass bis zu 3000 Patienten pro Therapiegruppe nötig sind, um dies zu erreichen [11].

Aus ihren Ergebnissen zogen Rothova et al. den Schluss, visusbedrohende Läsionen und große periphere Läsionen mit Pyrimethamin und Sulfadiazin zu behandeln, weil die Narben kleiner ausfallen. Patienten mit kleineren peripheren Läsionen profitierten dagegen nicht von der Therapie, da sie keinen Effekt auf die Entwicklung von Rezidiven und die Dauer der Entzündung hatte [9].

Bosch-Driessen et al. fanden keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Patienten beziehungsweise zwischen verschiedenen Therapieregimen, wobei insbesondere solche mit Pyrimethamin gegen Clindamycin keinen Unterschied ergaben bezüglich des Visusergebnisses, der Anzahl von Rezidiven und der Zeitspanne zwischen Behandlung und erneutem Rezidiv.

Einzig signifikantes Ergebnis im Bezug auf die medikamentöse Therapie war, dass Patienten, die Kortikosteroide ohne Antibiose bekommen hatten, häufiger erblindeten bei zentralen Läsionen und häufiger unter multiplen sowie größeren Läsionen (über

drei Papillendurchmesser) litten. Letzteres galt auch für Patienten, die immunsuppressive Medikamente einnahmen zum Zeitpunkt des Rezidivs [1].

Diesen Eindruck gewannen auch de la Torre et al., in deren Patientengruppe die Gabe von Glukokortikoiden ohne Antibiose zu einer erhöhten Anzahl von Rezidiven führten. Auch durch subkonjunktivale Glukokortikoid-Injektionen bestand ein größeres Rezidivrisiko und ein verringertes Risiko durch Antibiotikagabe ohne Steroide [5].

Die neueren Medikamente haben sich ebenfalls als effektiv gegen aktive Toxoplasmose-Chorioretinitiden erwiesen. So setzten Pearson et al. Atovaquon 4x750mg täglich über 3 Monate in Kombination mit Glukokortikoiden bei 17 Patienten mit aktiver Toxoplasmose-Chorioretinitis ein. Die Entzündung klang bei allen Patienten binnen 12 Wochen Therapie ab, weshalb die Autoren Atovaquon als effektiv gegen Toxoplasmose-Chorioretinitis einstufen. Ein Patient dieser Gruppe erlitt ein Rezidiv 3 Monate nach Beendigung der zwölfwöchigen Therapie (Rezidivrate im ersten Jahr 6% bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 10 Monaten). Die Verlaufsbeobachtung der einzelnen Patienten war mit einer Spanne von 1,5 - 27 Monaten sehr kurz und die Rezidivrate nicht vergleichbar mit anderen Studien. Ein Patient brach die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Als Nachteil der Therapie mit Atovaquon gelten die hohen Therapiekosten im Vergleich zu den Standardtherapien [30].

Winterhalter et al. behandelten ebenfalls mit Atovaquon plus Glukokortikoiden über 6 Wochen. Ein Patient (2,4%) brach die Atovaquon-Einnahme ab wegen Übelkeit. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nicht auf. Atovaquon erwies sich als eine gut verträgliche Medikation, die das Zeitintervall zwischen einzelnen Rezidiven vergrößerte [39].

Rothova et al. setzten bei 11 Patienten mit einem Rezidiv einer Toxoplasmose-Chorioretinitis Azithromycin (250mg pro Tag über 5 Wochen) ein. Die Behandlung wurde als effektiv eingestuft, wenn der Retinaherd innerhalb von vier Wochen abflachte und sich scharf begrenzte. Bei sieben von 11 Patienten (64%) war die Entzündung binnen vier Wochen beendet. Der Beobachtungszeitraum lag bei mindestens einem Jahr (durchschnittlich 20 Monate). Es traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Die Autoren stufen Azithromycin als effektive Therapiealternative bei Unverträglichkeit anderer Therapien ein. Die Hoffnung, dass Azithromycin, da in vitro zystenwirksam, auch Rezidive verhindern könnte, erfüllte

sich nicht. Die Rezidivrate lag mit 27% im ersten Jahr nach einer aktiven okulären Toxoplasmose vergleichbar mit Standardtherapien wie Sulfadiazin und Pyrimethamin (siehe auch Tabelle 10, S. 59) [10].

Bosch-Driessen et al. führten eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete Studie mit 46 Patienten mit aktiver Toxoplasmose-Chorioretinitis (davon 17% Ersterkrankungen) durch. 24 Patienten wurden mit Pyrimethamin (100mg initial, dann 50mg/Tag) und Azithromycin (250mg/Tag oder 500mg jeden 2.Tag) und 22 Patienten mit Pyrimethamin und Sulfadiazin (4000mg/Tag) über jeweils 4 Wochen behandelt. Beide Gruppen erhielten Folsäure und Prednisolon (40 mg, dann langsame Reduktion) ab Tag 3 zusätzlich.

Die Autoren zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit von Azithromycin und der Standardmedikation. Es gab keinen Unterschied in der Dauer der aktiven Entzündung, dem bestem Visusergebnis und der Größenreduktion der aktiven Läsion. Die Autoren ermittelten in beiden Therapiegruppen eine Größenverringernung um 0,5 Papillendurchmesser bei 41% der Patienten [11]. Auch diese Werte liegen unter denen in unserer Patientengruppe, wobei auch hier wieder die Größenreduktion um 0,5 Papillendurchmesser erhoben wurde und in der Gruppe mit der Standardmedikation 22 Patienten gegen 5 Patienten in unserer Gruppe stehen.

Allgemein traten mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Sulfadiazingruppe auf (64% gegenüber 33%). Bei vergleichbarer Wirkung beider Medikamente, aber höherer Akzeptanz von Azithromycin durch weniger Nebenwirkungen favorisierten die Autoren Azithromycin [11].

4.4.2 Visusentwicklung unter Therapie

Bei 96 Rezidiven konnte die Visusentwicklung unter der medikamentösen Therapie erhoben werden. Es wurde jeweils der Visus bei Diagnosestellung mit dem am Ende der medikamentösen Therapie verglichen, so dass die Visusentwicklung einen Zeitraum von wenigen Wochen während einer aktiven Episode repräsentiert.

In 57 Fällen stellte sich eine Verbesserung des Visus ein (59%), in 11 Fällen blieb der endgültige Visus schlechter als vor der Erkrankung und bei 27 Patienten blieb der Visus konstant während der Erkrankung. Auch bei der Visusentwicklung zeigten sich Pyrimethamin und Sulfadiazin (100% Visusverbesserung) gefolgt von Doxycyclin (65%) und Clindamycin (64%) am erfolgreichsten.

Mit der Literatur konnten diese Werte nur bedingt verglichen werden.

Bosch-Driessen et al. gaben in ihrer Studie keine genaue Visusentwicklung der einzelnen Patienten an, sondern definierten als absoluten Endpunkt einen Visus kleiner oder gleich 20/200. Dieser trat bei einem Viertel der Patienten am Ende der Beobachtungszeit ein und war hauptsächlich durch Makulaherde, gefolgt von Netzhautablösung und Optikusatrophie bedingt. Insgesamt fanden die Autoren keinen Unterschied bei den Visusergebnissen am Ende der Beobachtungszeit zwischen behandelten und unbehandelten Patienten [1].

Rothova et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Visus in verschiedenen Therapiegruppen finden. Allerdings hatten die mit Sulfadiazin und Pyrimethamin behandelten Patienten insgesamt die besten Ergebnisse: vor der Therapie hatten 44% eine geringere Sehschärfe als 20/60 danach nur noch 9% [9].

Winterhalter et al. konnten zeigen, dass Patienten, die mehr als 60mg Kortikosteroide erhalten hatten, einen schlechteren Endvisus hatten [39].

4.5 Einflussfaktoren

Bei 23 Rezidiven ergaben sich anamnestische oder labordiagnostische Hinweise auf Begleiterkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs stehen könnten.

In 15 Fällen handelte es sich um Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze, wobei Borrelien (4 Fälle), Streptokokken (3 Fälle) und *Helicobacter pylori* (2 Fälle) den größten Anteil ausmachten. Zwei Patienten erkrankten erneut nach Beginn beziehungsweise Erhöhung einer immunsuppressiven Therapie. Eine Patientin erkrankte während der Schwangerschaft, zwei weitere während der Stillzeit. Drei Patienten hatten anamnestische Hinweise auf erhöhte psychische Belastungen. In 7 Fällen konnte die durchschnittliche Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Rezidiven bestimmt werden. Diese lag mit 19,7 Monaten leicht unter der durchschnittlichen Zeitspanne von 23 Monaten für die Patientengruppe.

Wallon et al. konnten zeigen, dass bei 33 von 77 Kindern in den zwei Monaten vor einer Erhöhung der Antikörperkonzentrationen Infektionen aufgetreten waren. Allerdings trat der Anstieg der Antikörperkonzentration nicht immer zusammen mit einem Rezidiv auf [44].

Bosch-Driessen et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv 5 von 154 Patienten, die vor Auftreten der ersten aktiven Netzhautläsion eine immunsuppressive Medikation eingenommen hatten. Es handelte sich in drei Fällen um Patienten, die Organtransplantationen erhalten hatten und um zwei Patienten, die unter rheumatischen Erkrankungen litten. Diesen Patienten war gemeinsam, dass sie häufiger große retinale Läsionen entwickelten. Allerdings handelte es sich in dieser Patientengruppe nicht ausschließlich um Rezidive der okulären Toxoplasmose, sondern auch um Ersterkrankungen. Sieben Patientinnen (insgesamt 9% aller Patientinnen) entwickelten Rezidive während ihrer Schwangerschaft, vier Patientinnen während jeder nachfolgenden Schwangerschaft. Die genaue Anzahl der Schwangerschaften unter allen Patientinnen war nicht bekannt. Bei 3% der Rezidive fanden sich stumpfe okuläre Traumata sowie Fremdkörperentfernungen aus der Hornhaut in der Anamnese [1].

Andere Autoren untersuchten den Einfluss des Geschlechts, der medikamentösen Behandlung der Ersterkrankung, des Vorhandenseins von Narben bei der Erstkonsultation, der Art der Toxoplasmose-Infektion (erworben oder kongenital) und des sozioökonomischen Status der Patienten auf die Rezidivrate. Keiner der Faktoren beeinflusste die Rezidivrate [2, 5].

Während die Einflussfaktoren, die die Toxoplasmeninfektion reaktivieren, weitgehend im Unklaren sind, konnte umgekehrt gezeigt werden, wie *Toxoplasma gondii* selbst das Verhalten des Wirts beeinflusst.

In einer Studie an amerikanischem Militärangehörigen, von denen routinemäßig Serumproben abgenommen werden, konnte eine signifikante Verbindung zwischen erhöhten Toxoplasma-IgG-Titern und Schizophrenie hergestellt werden (Hazard Ratio 1,24). Durch das routinemäßige Sammeln von Serumproben in großem Umfang beim amerikanischen Militär war es erstmals möglich, auch Antikörperkonzentrationen, die vor der Diagnose Schizophrenie bestanden hatten, mit einzubeziehen. Ausgeschlossen ist also, dass es erst durch schizophrene Symptome, die zu veränderten Lebensbedingungen führten, zu einer erhöhten Exposition mit Toxoplasmen gekommen ist [47].

Grundlage der Annahme, dass Toxoplasmen Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen nehmen könnten, war die Beobachtung, dass während akuter Toxoplasmose-Infektionen psychiatrische Symptome auftreten. Auch im Tiermodell wurden Verhaltensänderungen durch *Toxoplasma gondii* beschrieben. So verloren

seropositive Mäuse die Angst vor Katzen und ließen sich sogar von dem Geruch von Katzenurin anlocken. Dies könnte für den Erfolg des Parasiten essentiell sein. Ursächlich für die Verhaltensänderungen ist der Eingriff der Toxoplasmen in den Dopaminstoffwechsel. Zellen, die mit Toxoplasmen infiziert sind, zeigen eine erhöhte Dopaminkonzentration und -freisetzung. Im Genom von *Toxoplasma gondii* konnte die Information für eine Tyrosin-Hydroxylase nachgewiesen werden. Diese wird exprimiert, wenn Gewebezysten entstehen. Trotz der multifaktoriellen Genese der Schizophrenie scheint eine Dysregulation im Dopaminstoffwechsel immer vorzuliegen. Anti-psychotische Medikamente wie Haloperidol, die in der Therapie der Schizophrenie unverzichtbar sind, unterdrücken auch die Verhaltensänderungen durch Toxoplasmen im Tierexperiment [48].

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Befunde von 71 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2003-2007 in der Augenklinik aufgrund eines Rezidivs einer Toxoplasmose-Chorioretinitis behandelt wurden. Insgesamt wurden 104 Rezidive ausgewertet. Das Durchschnittsalter der Patienten bei ihrem ersten beobachteten Rezidiv lag bei 32,4 Jahren mit einer Spanne von 14 bis 75 Jahren.

Die Krankheitslast zeigt sich darin, dass bei 48% der Patienten beidseitige Narben bestanden und 48% der Rezidive in der Makula auftraten. 25% der Rezidive traten im unteren nasalen und 12% im oberen nasalen Quadranten auf. Der Großteil der Rezidive (86%) ging von vorhandenen Narben aus.

Rezidive betrafen vor allem junge Patienten. Bei 54% der Patienten trat das erste beobachtete Rezidiv zwischen dem 10. und 29. Lebensjahr auf.

Im Mittel lagen 23 Monate zwischen zwei Rezidiven. 40% der Rezidive flackerten innerhalb eines Jahres erneut auf. Dies betraf 63% der Patienten.

Weder durch die positive Serologie allein noch durch den Vergleich mit Werten im krankheitsfreien Intervall konnte die Diagnose gesichert werden. Vor allem das klinische Bild bestimmte die Diagnose.

Die Therapie der Rezidive zeigte sowohl bei der Verringerung der Größe der Netzhautläsion als auch bei der Visusentwicklung positive Effekte. Bei 43% der Rezidive war die chorioretinale Narbe kleiner als der ursprüngliche Entzündungsfokus und bei 59% konnte der endgültige Visus gegenüber dem Krankheitsbeginn gesteigert werden.

Als Nebenerkrankungen der Patienten und mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Rezidivs konnten vor allem Infektionen, vornehmlich durch Bakterien, ausgemacht werden.

6. Literatuurverzeichnis

- [1] Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A.: Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients, *Ophthalmology* 2002; 109; 869-878
- [2] Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, Charonis AC, Yu F, Bosch-Driessen LH, Rothova A: Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis, *American Journal of Ophthalmology* 2008; 145; 1007-1013
- [3] Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M: Recurrence characteristics in european patients with ocular toxoplasmosis; *British Journal of Ophthalmology* 2008; 92; 1253-1256
- [4] Holland GN: LX Edward Jackson Memorial Lecture. Ocular toxoplasmosis: A global reassessment, Part I: Epidemiology and course of disease. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136; 973-988
- [5] de la Torre A, Rios-Cadavid AC, Cardoza CM, Gomez-Marin JE: Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral center in Colombia; *British Journal of Ophthalmology* 2009; 93; 1001-1004
- [6] Iaccheri B, Fiore T, Papadaki T, Androudi S, Janjua S, Bhaila I, Foster CS: Adverse drug reactions to treatments of ocular toxoplasmosis: a retrospective chart review; *Clinical Therapeutics* 2008; 30; 2069-2074
- [7] Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC: The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*; *International Journal for Parasitology* 2009; 39; 23–39
- [8] Silveira C, Belford R, Muccioli C, Holland GN, Victoria CG, Horta BL, Yu F, Nussenblatt RB: The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis; *American Journal of Ophthalmology* 2002; 134; 41-46
- [9] Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, de Jong PTVM, Klaassen-Broekema N, Schweitzer CMC, Zimmerman Z, de Vries J, Zaal MJW, Kijlstra A: Therapy for ocular toxoplasmosis; *American Journal of Ophthalmology* 1993; 115; 517-523
- [10] Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Frits Treffers W: Azithromycin for ocular toxoplasmosis; *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82; 1306-1308

- [11] Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MSA, van Ruyven RLJ, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A: A prospective, randomized trial of pyrimethamin and azithromycin vs pyrimethamin and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis; *American Journal of Ophthalmology* 2002; 134; 34-40
- [12] Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT: Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study; *British Medical Journal* 2000; 321; 142-147
- [13] Garweg JG, Garweg SD, Flueckinger F, Jacquier P, Boehnke M: Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M, and E in cases of human ocular toxoplasmosis; *J. Clin. Microbiol* 2004; 42; 4593-4598
- [14] Lynch MI, Cordeiro F, Ferreira S, Ximenes R, Oréfice F, Malagueño E: Lacrimal secretory IgA in active posterior uveitis induced by *Toxoplasma gondii*; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2004; 99; 861-864
- [15] Bou G, Figueroa MS, Martí-Belda P, Navas E, Guerrero A: Value of PCR for detection of *T. gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis; *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37; 3465-3468
- [16] Garweg JG, Jacquier P, Boehnke M: Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis; *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38; 996-1001
- [17] Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis; *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41; 3537-3541
- [18] Meneceur P, Bouldourye MA, Aubert D, Villena I, Menotti J, Sauvage V, Garin JF, Derouin F: In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine and atovaquone; *antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52; 1269-1277
- [19] Jones LJ, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB: *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors; *American Journal of Epidemiology* 2001; 154; 357-365
- [20] Lang W, Löscher T: *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*; 3. Auflage; 2000; Thieme Verlag Stuttgart; S. 95

- [21] Tait ED, Hunter CA: Advances in understanding immunity to *Toxoplasma gondii*; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; 104; 201-210
- [22] Kollias AN, Ulbig MW: Diabetische Retinopathie – Frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie; *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(5); 75-84
- [23] Jongert E, Roberts CW, Gargano N, Förster-Wald E, Petersen E: Vaccines against *Toxoplasma gondii*: challenges and opportunities; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; 104; 252-266
- [24] Fiedler K, Hülße C, Straube W, Briese V: Toxoplasmose-Durchseuchungsstudie in Mecklenburg-Vorpommern; *Zentralblatt für Gynäkologie* 1999; 121; 239-243
- [25] Garcia LS: *Diagnostic Medical Parasitology*; ASM Press Washington D.C.; 2001; 4. Edition; Seite 133-135
- [26] Holland GN: LX Edward Jackson Memorial Lecture. Ocular toxoplasmosis: A global reassessment Part II: Disease manifestations and management; *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137; 1-17
- [27] Torun N, Sherif Z, Garweg J, Pleyer U: Diagnostik und Behandlung der okulären Toxoplasmose - Eine Bestandsaufnahme unter deutschsprachigen Ophthalmologen; *Ophthalmologie* 2008; 105; 1023-1028
- [28] Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE: Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis, an evidence-based systematic review; *Ophthalmology* 2003; 110; 926-932
- [29] Stanford MR, Gilbert RE: Treating ocular toxoplasmosis – current evidence; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; 104 (2); 312-315
- [30] Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ: Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients; *Ophthalmology* 1999; 106; 148-153
- [31] Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, Le Hoang P, Mazier D, Paris L: Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Wittmer Coefficient, and real time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis; *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46; 1965-1967
- [32] Wallace GR, Stanford MR: Immunity and *Toxoplasma retinochoroiditis*; *Clinical and Experimental Immunology* 2008; 153; 309-315
- [33] Saeij JPJ, Boyle JP, Coller S, Taylor S, Sibley LD, Brooke-Powell ET, Ajioka W, Boothroyd JC: Polymorphic secreted kinases are key virulence factors in toxoplasmosis; *Science* 2006; 314; 1780-1783

- [34] Garweg JG: Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis; *Parasite Immunology* 2005; 27; 61-68
- [35] Weiss L, Kim K et al.: *Toxoplasma gondii*. The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods, Elsevier, 2007; 2-7; 42-45; 143; 342-343; 346-348; 596; 678
- [36] Ferguson DJP, Hutchison WM, Pettersen E: Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. An immunocytochemical and ultrastructural study; *Parasitology Research* 1989; 75; 599-603
- [37] Pavesio CE, Lightman S: *Toxoplasma gondii* and ocular toxoplasmosis: pathogenesis; *British Journal of Ophthalmology* 1996; 80; 1099-1107
- [38] Dubey JP, Miller NL, Frenkel JK: The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces; *Journal Exp Med* 1970; 132; 636-662
- [39] Winterhalter S, Severing K, Stammen J, Maier AK, Godehardt E, Jousen AM: Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis?; *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; 248(8); 1187-92
- [40] Bridgoli S, Koch P, Caspers L: Toxoplasmic chorioretinitis: Positive PCR on vitreous with negative serology for *Toxoplasma gondii*; *Journal français d'ophtalmologie* 2011; 34(6); 384-386
- [41] Dodds EM, Holland GN, Stanford MR, Yu F, Siu WO, Shah KH, Ten Dam-Van Loon N, Mucciolo C, Hovakimyan A, Barisani-Asenbauer T: Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: Relationships at initial examination; *American Journal of Ophthalmology* 2008; 146; 856-865
- [42] de la Torre A, Lopez-Castillo CA, Gomez-Marin JE: Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis; *Eye (London)* 2009; 23; 1090-1093
- [43] Chapman DJ, Ashburn D, Ogston SA, Ho-Yen DO: The relationship between ocular toxoplasmosis and levels of specific toxoplasma antibodies; *Epidemiology and Infection* 1999; 122; 299-303
- [44] Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F: Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow up of 133 children; *European Journal of Pediatrics* 2001; 160, 534-540
- [45] Rothova A, Van Knapen F, Baarsma GS, Kruit PJ, Loewer-Sieger DH, Kijlstra A: Serology in ocular toxoplasmosis; *British Journal of Ophthalmology* 1986; 70; 615-622

- [46] Holland GN, Lewis KG, O'Connor GR: Ocular Toxoplasmosis: A 50th anniversary tribute to the contributions of Helenor Campbell Wilder Foerster; Archives of Ophthalmology 2002; 120; 1081-1084
- [47] Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, LI Y, Weber NS; Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel; American Journal of Psychiatry 2008; 165; 99-106
- [48] Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP McConkey GA: The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism; PLoS ONE 6(9): e23866; 2011
- [49] Dubey JP, Jones JL: *Toxoplasma gondii* infections in humans and animals in the United States; International Journal for Parasitology 2008; 38; 1257-1287
- [50] Seddon J, Bhagani S: Antimicrobial therapy for the treatment of opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a critical appraisal; HIV/AIDS - Research and Palliative Care 2011; 3; 19-33
- [51] Brandão GP, Melo MN, Caetano BC, Carneiro CM, Silva LA, Vitor RWA: Susceptibility to re-infection in C57BL/6 mice with recombinant strains of *Toxoplasma gondii*; Experimental Parasitology 2011; 128; 433-437

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Veränderung der Antikörperkonzentration unter verschiedenen Therapien	38
Tabelle 2: Einfluss des Therapieregimes auf die Größe des entzündlichen Netzhautfokus	40
Tabelle 3: Einfluss des Therapieregimes auf den Visus	41
Tabelle 4: Patienten mit Läsionen in Lokalisation A.....	46
Tabelle 5: Patienten mit Läsionen in Lokalisation B.....	47
Tabelle 6: Patienten mit Läsionen in Lokalisation C	48
Tabelle 7: Patienten mit Läsionen in Lokalisation D	51
Tabelle 8: Patienten mit Läsionen in Lokalisation E.....	52
Tabelle 9: Nebenerkrankungen bei Patienten mit Toxoplasmose-Chorioretinitis....	54
Tabelle 10: Vergleich verschiedener Studien zum Rezidivverhalten I	59
Tabelle 11: Vergleich verschiedener Studien zum Rezidivverhalten II	63
Tabelle 12: Vergleich der Aussagekraft verschiedener Labormethoden bei Rezidiven	67

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Verteilung der Rezidive auf der Retina	30
Diagramm 2: Alter bei erstem Rezidiv	34
Diagramm 3: Altersverteilung bei Auftreten von wiederholten Rezidiven	35
Diagramm 4: Patienten mit mehr als einem Rezidiv.....	35
Diagramm 5: Rezidivverhalten von 24 Patienten mit mehr als einem Rezidiv.....	37
Diagramm 6: Visusentwicklung bei Patienten mit einem Rezidiv	42
Diagramm 7: Visusentwicklung bei Patienten mit mehreren Rezidiven.....	43
Diagramm 8: 22 Rezidive mit Verschlechterung des Visus durch eine aktive Chorioretinitisepisode	44

Schematische Darstellungen:

Darstellung 1: Lagebeziehung von frischem Herd und alter Narbe mit Ausrichtung auf die Makula	32
Darstellung 2: Ausrichtung von Narbe und frischem Herd bei wiederholten Rezidiven	33

Darstellung 3: Gesamtdarstellung aller Narben und aktiven Herde mit Gruppen
A-E45