

Universitätsspital Zürich  
Departement für Frauenheilkunde  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. R. Zimmermann  
Klinik für Geburtshilfe  
Direktor: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

---

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. R. Zimmermann

**Qualitätskontrolle der PCR von Toxoplasma gondii aus Fruchtwasser zur  
pränatalen Diagnostik der fetalen Toxoplasmose**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Michèle Corinne Sauteur**  
**von Winterthur ZH und Saint-Martin FR**

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Zimmermann  
Zürich 2009

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
1.1	Einleitung.....	3
1.2	Patientinnen und Material .....	3
1.3	Resultate .....	3
1.4	Schlussfolgerung.....	3
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Patientinnen und Material .....</b>	<b>6</b>
3.1	Patientinnen .....	6
3.2	Material.....	9
<b>4</b>	<b>Resultate.....</b>	<b>12</b>
4.1	Gestationsalter bei Serokonversion .....	15
4.2	Transplazentare Übertragung .....	15
4.3	Intervall Serokonversion bis Amniozentese .....	16
4.4	Therapie und Amniozentese .....	18
4.5	Intervall Serokonversion bis Therapiebeginn: Treatment-Delay .....	18
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>21</b>
5.1	Intervall Serokonversion bis Amniozentese zu kurz? .....	22
5.2	Therapie .....	23
5.3	Laborqualität .....	23
5.4	Diskussion der Resultate .....	23
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>Verdankungen .....</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>Curriculum vitae.....</b>	<b>28</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Die Sensitivität und Spezifität der PCR-Untersuchung auf *Toxoplasma gondii*-DNA aus Fruchtwasser wird in letzter Zeit kontrovers diskutiert, was uns veranlasste, die eigenen Resultate zu überprüfen.

## 1.2 Patientinnen und Material

Alle Schwangeren der Klinik für Geburtshilfe am USZ zwischen 1999 und 2006 mit Verdacht auf eine intrauterine Infektion mit *Toxoplasma gondii*, die eine PCR-Diagnostik im Fruchtwasser hatten und bei deren Kinder eine postnatale serologische Verlaufskontrolle bis zum Alter von einem Jahr vorlag, sind in die Studie eingeschlossen worden.

Mit einer Ausnahme wurden alle Schwangeren vor der Amniozentese mit Fansidar®, in einzelnen Fällen auch Rovamycine®, therapiert.

## 1.3 Resultate

Bei drei von insgesamt 24 Kindern lag ein Jahr nach Geburt eine sichere kongenitale Toxoplasmose vor. Der Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion lag bei einem der drei Kinder in der Spätschwangerschaft und bei den anderen zwei in der Frühschwangerschaft. Das PCR-Resultat des Kindes mit Infekt in der Spätschwangerschaft war positiv, dasjenige der beiden Kinder mit Infekt im 1. Trimenon jeweils falsch negativ, was eine Sensitivität der PCR-Untersuchung von 33.3% ergab. Dem richtig positiven PCR-Resultat ging eine Therapiedauer von einigen Tagen, den beiden falsch negativen Resultaten eine Fansidar®-Therapie von sechs bzw. zehn Wochen voraus. Alle drei Kinder sind klinisch gesund und weisen keine feststellbaren Toxoplamoseschäden auf. 21/24 PCR-Resultaten waren richtig negativ (Spezifität 100%).

## 1.4 Schlussfolgerung

Die enttäuschend tiefe Sensitivität von 33% der Fruchtwasser-PCR führen wir weniger auf eine insuffiziente Labormethodik als eher auf eine therapiebedingte Senkung der Entdeckungsrate zurück. Sollte diese Interpretation zutreffen, würde das die Hypothese stützen, dass mit Fansidar® eine suffiziente intrauterine Therapie des Feten möglich ist. Kürzliche systematische Daten dazu unterstützen diese Schlussfolgerung<sup>1</sup>. Gleichzeitig wird aber auch die Nützlichkeit der PCR-Diagnostik im Fruchtwasser in Frage gestellt, da die PCR nicht in der Lage ist, zuverlässig eine intrauterine Toxoplasmoseinfektion zu beweisen bzw. auszuschliessen.

## 2 Einleitung

*Toxoplasma gondii* ist ein Parasit, der zu den Sporozoen gezählt wird. Der Mensch ist eigentlich bloss Fehlwirt (Endwirt = Katze, Zwischenwirte = Nutz-, Haus- und Wildtiere, auch Vögel) und infiziert sich peroral durch die Aufnahme von sporulierten Oozysten (Gemüse, Trinkwasser) oder Zysten (rohes Fleisch) <sup>2</sup>.

Die Infektion verläuft meist asymptomatisch. Bei einer kleinen Minderzahl der Infizierten (ca. 1%) können aber symptomatische Formen auftreten, die sich beim Erwachsenen oft als Lymphadenopathie (mit oder ohne Fieber), selten auch als Augen- oder Hauttoxoplasmose zeigen. Bei Kindern und Jugendlichen äussert sich die symptomatische Form mit zentralnervösen Symptomen und möglicher abdomineller oder pulmonaler Manifestation. Bei immunsupprimierten (ursprünglich immunen) Patienten besteht die Gefahr einer Reaktivierung der Toxoplasmose und es kann zu einer disseminierten Infektion (mit generalisierter Lymphadenopathie, Pneumonie, Meningoencephalitis) kommen <sup>2</sup>.

In der Schweiz sind ca. 40% der Frauen zwischen 20 und 40 Jahren gegen *Toxoplasma gondii* immun <sup>3</sup>. Das heisst jedoch umgekehrt, dass 60% der Frauen im geburtsfähigen Alter nicht immun sind!

Problematisch ist die Infektion mit *Toxoplasma gondii* besonders dann, wenn sie während der Schwangerschaft erfolgt. Denn eine kongenitale Infektion mit *Toxoplasma gondii* kann verschiedene Folgen in unterschiedlicher Ausprägung für das ungeborene Kind haben. Die Schäden gehen von klinisch inapparenten bis zu möglichen Spätaborten oder Totgeburten.

*Fetale* Schädigungen sind als die klassischen Trias Hydrozephalus, intrazerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis bekannt <sup>4</sup>. *Pränatal* können in der Sonografie als Befund erhoben werden: Dilatierte Hirnventrikel, echodichte Hirnventrikelwände, Hepatomegalie, Aszites, verdickte Plazenta <sup>4</sup>. *Neonatal* sieht man auch: Hydrozephalus, Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, Chorioretinitis, Strabismus, Blindheit, Epilepsie, psychomotorische und mentale Retardation, Petechien basierend auf Thrombozytämie und Anämie <sup>4</sup>. Auch können allgemeine Infektionszeichen wie Fieber, Hypothermie, Hypertrophie des gesamten Lymphsystems, Thrombopenie und andere auftreten <sup>4</sup>.

Die Schwere der Schädigung nimmt mit dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der mütterlichen Infektion ab <sup>5, 4</sup>, die Gefahr einer transplazentaren Übertragung hingegen nimmt mit dem Gestationsalter zu (1. Trimenon: 8-15% infiziert, 2. Trimenon: 25-44% infiziert, 3. Trimenon: 60-71% infiziert) <sup>1, 6</sup>.

Durch eine „Expositionsprophylaxe“ kann das Infektionsrisiko erheblich gesenkt werden.

Im Bereich der *Ernährung*: Genuss nur durchgekochter (Kerntemperatur mind. 70°C) oder zuvor tiefgefrorener (Minimum; -20°C für 3 Tage) Fleischwaren, Vorsicht bei Wurstwaren (geräuchert oder getrocknet), gute Reinigung von Salat, Gemüse und Früchten, Vorsicht beim Kochen (keinen Kontakt zwischen Händen und Mund/Augen, gründlich Händewaschen) <sup>7</sup>. In der *Umwelt*: Hygiene bei Garten- und Feldarbeiten <sup>2</sup>. Im Umgang mit *Katzen*: Fütterung ebenfalls nur mit zuvor gekochtem oder tiefgefrorenem Fleisch, keinen Kontakt mit gebrauchter Katzenstreu oder mit Katzenkot (Entsorgung sollte nicht durch die gefährdete Schwangere erfolgen. Falls unvermeidbar; tragen von Handschuhen) <sup>7</sup>.

Der Verdacht auf eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* entsteht durch ein positives IgM-Resultat beim serologischen Screening der Mutter beziehungsweise auf eine Serokonversion (im Rahmen der

Schwangerschaftskontrollen in Ländern mit einem etablierten Screening). Somit muss die Frage einer möglichen Infektion des Kindes beantwortet werden. Die pränatale Diagnose der kongenitalen Toxoplasmose basiert auf der PCR (Polymerase Chain Reaction) aus Fruchtwasser <sup>8</sup>. An unserer Klinik wird bei Schwangeren mit einem positiven IgM seit 1999 zu weiteren Abklärungen, falls von der Mutter akzeptiert, eine Amniozentese durchgeführt. In der Zwischenzeit wird jedoch bereits mit der Therapie (bis 2002 Rovamycine® (Spiramycin), ab 2002 i.d.R. Fansidar® (Sulafdoxin, Pyrimethamin)) begonnen.

Schwangere mit einem positiven PCR-Resultat müssen sich entscheiden, ob sie die Schwangerschaft unter Therapie weiterführen möchten, oder einen Schwangerschaftsabbruch bevorzugen. Bei einem negativen PCR-Resultat wird davon ausgegangen, dass das Kind nicht infiziert ist. Unklar ist bislang, ob in diesem Fall die Therapie weitergeführt werden muss. An unserer Klinik haben wir ab 2002 die Therapie abgebrochen und die Schwangerschaft normal weiter betreut.

Somit bestimmt also das Resultat der PCR über die weitere Schwangerschaftsbetreuung und hat sicherlich grossen Einfluss auf die Beratung der Ärzte und letztlich die Entscheidung der Eltern. Es ist daher sehr wichtig, dass sich die Patientinnen und Ärzte auf die Genauigkeit des Resultates verlassen können.

Wie kürzlich gezeigt wurde, variiert die Sensitivität dieser PCR-Untersuchung an unterschiedlichen Kliniken (bzw. Labors) von 58% bis 78% und die Spezifität von 91.5% bis 99.0% in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Serokonversion der Mutter <sup>9</sup>! Um jedoch ein verlässliches Resultat zu erhalten sollte die Sensitivität möglichst nahe 100% liegen und wir haben, angeregt durch die sehr unterschiedlichen Ergebnisse von Thalib et al <sup>9</sup>, in einer retrospektiven Studie eine Qualitätskontrolle der PCR-Diagnostik für die kongenitale Toxoplasmose vorgenommen (Goldstandard: serologischer Verlauf des Kindes bis zum Ende des ersten Lebensjahres). Eingeschlossen werden konnten an unserer Klinik 24 Frauen im Zeitraum von 1999 bis 2006.

### 3 Patientinnen und Material

#### 3.1 Patientinnen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	Kont.	1. M.	3. M.	6. M.	12. M.							
1:							IgM																																														
2:																																																					
3: 7 Monate vor SS																																																					
4:																																																					
5:																																																					
6:																																																					
7:																																																					
8:																																																					
9:																																																					
10:																																																					
11:																																																					
12:																																																					
13:																																																					
14:																																																					
15:																																																					
16:																																																					
17:																																																					
18:																																																					
19:																																																					
20:																																																					
21:																																																					
22: 6 Monate vor SS																																																					
23:																																																					
24:																																																					

**R** Serokonversion Fansidar®  
**F** Rovamycine®  
**AC** Amniozentese  
**G** Geburt  
**Av** Avidität  
**IgM** Polymerase Chain Reaction [U/ml]  
**IgG** PCR  
**SS** Schwangerschaft  
**CT** Ausschluss einer kongenitalen Toxoplasmose  
**Kont.** Kongenitale Toxoplasmose

Tabelle 3.1: Übersicht der Patientinnen im zeitlichen Verlauf.

Das Ziel unserer Arbeit ist die Untersuchung der Qualität der PCR von *Toxoplasma gondii*-DNA aus Amnionflüssigkeit zur Untersuchung einer Infektion des ungeborenen Kindes bei mütterlicher Seroconversion während der Schwangerschaft. Da die Antikörper der Klasse IgM nicht plazentagängig sind, müssen sie, falls sie im Blut des Kindes nachgewiesen werden können, auch von ihm produziert worden sein<sup>10</sup>. Das heisst, sie sprechen für eine kongenitale Infektion des Kindes. Da bei Geburt abgenommenes Nabelschnurblut gelegentlich mütterliche Blutspuren aufweist, ist der Nachweis von IgM im Nabelschnurblut jedoch nicht zuverlässig bezüglich einer fetalen Infektion<sup>11, 12</sup>. Die Antikörper der Klasse IgG hingegen sind plazentagängig und werden von der Mutter auf das Kind intrauterin übertragen. Sie verschwinden nach der Geburt und sind etwa ab dem Alter von 6 Monaten bis spätestens zum Ende des ersten Lebensjahres nicht mehr nachweisbar<sup>13</sup>. Ein persistierender IgG-Titer spricht für eine kongenitale Toxoplasmose.

In unserer Studie dienen daher als Referenzen die Untersuchung des Nabelschnurblutes auf spezifische IgM/IgA/IgG bei Geburt und der serologische Verlauf des Kindes (insbesondere Abnahme oder Persistenz der IgG) bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

Als kongenitale Toxoplasmose definierten wir den Nachweis von toxoplasmosespezifischen IgG im kindlichen Blut im Alter von 12 Monaten.

An unserer Klinik wird bei der ersten Schwangerschaftskontrolle bei allen Frauen ein serologisches Screening bezüglich toxoplasmosepezifischer IgM, IgG und IgA durchgeführt.

IgG treten 1–2 Wochen nach der Infektion auf und persistieren lebenslang. IgM ist in der ersten Woche der Infektion positiv und wird dann von der stetig steigenden Menge der IgG abgelöst. Es gibt jedoch bei einigen Personen einen über Jahre persistierenden IgM-Titer (sichtbar wenn IgM in folgenden Serologien positiv bleibt), was die Diagnostik erschweren kann<sup>14</sup>. IgA sind nur sehr kurz vorhanden und deuten auf einen Frischinfekt hin<sup>15</sup>.

Zusätzlich dient der IgG-Aviditätstest:

Avidität	Aviditäts-Index	Infektionszeitpunkt
Tief	< 0.3	< 4 Monate zurück
Hoch	> 0.3	> 4 Monate zurück

**Tabelle 3.2:** IgG-Aviditätsindex gem. Suter et al.<sup>15</sup>.

Schwangere, welche nicht gegen Toxoplasmose immun sind (also IgM und IgG bei erster Schwangerschaftskontrolle negativ), werden an unserer Klinik alle vier Wochen, sowie bei Geburt, serologisch getestet.

Findet man bei einer Schwangeren ein positives IgM, deutet dies auf eine kürzlich erworbene Infektion, welche eine Gefahr für den Feten darstellt, hin. Dies gibt uns die Indikation für einen sofortigen Therapiebeginn mit Fansidar® (früher Rovamycine® siehe Kap. 1.6 Therapie) und eine Amniozentese mit anschliessender PCR-Diagnostik. Damit falsch negative Resultate aufgrund verzögerter transpla-

zentarer Übertragung<sup>16</sup> vermieden werden können, erfolgt die Amniozentese mindestens 3 Wochen nach dem vermuteten Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion (i.d.R. jedoch frühestens ab der 16. SSW).

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Unsere Einschlusskriterien sind wie folgt: Alle Schwangeren an der Frauenklinik vom Universitätsspital Zürich von 1999 bis 2006 mit Verdacht auf eine Infektion mit *T. gondii* während der Schwangerschaft (d.h. eine echte Serokonversion oder ein positiver IgM-Test in der ersten Schwangerschafts-Kontrolle, mit unklarem Zeitpunkt der Serokonversion), die sich zur Abklärung einer Infektion des ungeborenen Kindes einer Amniozentese mit anschliessender PCR-Diagnostik unterzogen haben und bei deren Kinder bei Geburt die IgM, IgA und IgG im Nabelschnurblut bestimmt wurden und, falls nötig, weitere kindliche Serologien (max. bis zum Alter von 1 Jahr) vorhanden sind, nehmen wir in die Studie auf.

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen werden Frauen, bei welchen das serologische Resultat nahe legt, dass die Infektion mit grosser Wahrscheinlichkeit schon vor der Schwangerschaft erfolgt ist (hohe IgG-Avidität oder persistierendes IgM trotz Immunität), Frauen, welche keine Amniozentese durchführen lassen wollten und Mehrlingsschwangerschaften.

### **3.1.3 Serokonversion**

Echte Serokonversionen definieren wir bei jenen Frauen, bei welchen ein letztes negatives IgM bzw. IgG in einer Schwangerschaftsserologie ermittelt wird und erst im späteren Verlauf positive IgM- oder IgG-Werte auftreten. Der Zeitpunkt der Serokonversion kann hier etwas näher eingegrenzt werden. Er liegt irgendwo im Intervall zwischen dem Zeitpunkt des letzten negativen IgM-Tests und dem Zeitpunkt des ersten positiven Resultates (siehe Tabelle 3.2).

Es werden jedoch auch Frauen in die Studie aufgenommen, bei welchen das IgM schon in der ersten Serologie positiv ist, sofern die Konstellation der Antikörper so liegt, dass sich der Verdacht einer echten Serokonversion erhärtet und dies zusätzlich durch die IgG-Avidität bestätigt werden kann.

Erschwerend für die Beurteilung des Zeitpunktes der Serokonversion ist die Tatsache, dass es Menschen gibt, deren IgM über längere Zeit (bis 2 Jahre) persistieren<sup>14</sup>. Wird dies befürchtet, sind ältere Serologien sehr hilfreich und können eine frische Infektion mit *T. gondii* bei hohen IgM-Titern trotzdem ausschliessen.

### **3.1.4 Weitere Untersuchungen**

Gemäss dem Vorgehen an unserer Klinik haben sich alle Frauen, alsbald der Verdacht auf eine Serokonversion während der Schwangerschaft aufkam, einer Therapie unterzogen. Somit liegt bei 23 Patientinnen der Therapiebeginn bereits vor der Amniozentese.

Da es Studien gibt, welche zeigen, dass die antiparasitäre Therapie während der Schwangerschaft die Menge der im Fruchtwasser vorhandenen Toxoplasma-DNA vermindern und letztendlich zu falsch negativen PCR-Resultaten führen kann<sup>17</sup>, interessieren wir uns auch für einen möglichen Zusam-



menhang zwischen der Therapie und dem PCR-Untersuchungs-Resultat, sowie für die Intervalle zwischen dem Therapiebeginn und dem Zeitpunkt der Amniozentese.

Da sich jedoch, wie oben bereits erwähnt, alle ausser einer Patientin (Nr. 5) bereits vor der Amniozentese einer Therapie unterzogen haben, können wir keinen Vergleich zwischen therapierten und untherapierten Patientinnen erstellen.

Von 1999 bis März 2006 gab es an der Frauenklinik des Universitätsspitals Zürich 106 Frauen, bei welchen der Verdacht auf eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* während der Schwangerschaft bestanden hat.

Von 106 Frauen ausgehend bleiben nach genauen Recherchen noch 24 Frauen, welche alle Kriterien, um in unsere Studie aufgenommen zu werden, erfüllen.

## 3.2 Material

### 3.2.1 Therapie

Das Ziel der Therapie war ursprünglich durch einen möglichst frühen Therapiebeginn die transplazentare Übertragung von Mutter zu Kind zu verhindern. Bis 2002 wurde deshalb an der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsspitals Zürich Spiramycin (Rovamycine®) bis zur 16. Schwangerschaftswoche verwendet. Neuere Daten zeigen jedoch <sup>16</sup>, dass es nicht möglich ist mit Spiramycin die transplazentare Übertragung zu verhindern, da sie wahrscheinlich zum Zeitpunkt der mütterlichen Parasitämie stattfindet und somit einige Zeit vor der serologisch nachweisbaren mütterlichen Immunantwort (mit IgM oder IgG) liegt.

Das Ziel der Therapie beschränkt sich somit auf die Behandlung des ungeborenen Kindes, um bei bereits infizierten Feten Schäden zu verhindern oder diese wenigstens zu minimieren <sup>18</sup>. Dazu wird ein antiparasitärer Wirkstoff benötigt, welcher in den betroffenen fetalen Geweben, also besonders dem ZNS und den Augen aktiv ist. Diesen Effekt erzielt die Wirkstoffkombination von Sulfadoxin und Pyrimethamin (Fansidar®) <sup>17</sup>, währenddessen Spiramycin (Rovamycine®) nicht genügend liquorgängig ist.

Das Therapieschema an der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsspitals Zürich bei Verdacht auf eine Erstinfektion der Mutter mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft wurde deshalb 2002 wie folgt geändert: Fansidar® (Sulfadoxin, Pyrimethamin) mit sofortigem Beginn ab Serokonversion bzw. Nachweis von IgM, da gezeigt wurde, dass dann seltener Folgeschäden, oder zumindest diese weniger ausgeprägt, auftreten <sup>18</sup>.

### 3.2.2 Amniozentese (AC)

Besteht durch die serologischen Ergebnisse der Mutter der dringende Verdacht einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* während der Schwangerschaft, stellt sich die Frage weiterer Abklärungen bezüglich der Gesundheit des Kindes und des weiteren therapeutischen Verfahrens.

Einerseits soll das Kind, falls nötig, pränatal therapiert werden. Andererseits soll dem Kind auch nicht unnötigerweise eine Therapie zugeführt werden, wenn diese letztendlich gar nicht erforderlich ist.

Um zu Beurteilen, ob eine Therapie für das Kind indiziert ist, stützen wir uns auf das PCR-Resultat aus dem Fruchtwasser. Je nach Ergebnis wird die Therapie weitergeführt (Toxoplasma gondii-DNA positiv), oder abgebrochen (Toxoplasma gondii-DNA negativ).

#### Der Eingriff der Amniozentese:

Die Amniozentese ist eine Punktion der Amnionhöhle mit Gewinnung von Fruchtwasser<sup>19</sup>. Sie wird normalerweise ab der 15. Schwangerschaftswoche durchgeführt.<sup>20</sup>

Die Patientin liegt in Rückenlage. Unter kontinuierlicher Ultraschallsicht wird die Amnionhöhle trans-abdominal punktiert und die entsprechende Menge Fruchtwasser aspiriert. Das Abortrisiko liegt bei 0.3-0.8% und Verletzungen des Embryos sind glücklicherweise äusserst selten<sup>19</sup>.

### **3.2.3 Neonatologie**

Da der Nachweis einer intrauterinen Toxoplasmoseinfektion mittels IgM-Werten im Nabelschnurblut unzuverlässig ist (siehe Kapitel 4), haben wir den weiteren Verlauf der Kinder verfolgt und die Diagnose einer kongenitalen Toxoplasmose (CT) erst am Ende des ersten Lebensjahres gestellt oder ausgeschlossen. Hierfür stützten wir uns auf die Angaben der Neonatologen und Kinderärzte, welche die Kinder mit Verdacht auf eine CT jeweils auch bis zum ersten Lebensjahr weiter betreut haben, oder sie aufgrund verschiedener Kriterien bereits bei Geburt ausschliessen konnten.

#### Vorgehen bei kongenitaler Toxoplasmose (CT) an der Klinik für Neonatologie der Universität Zürich<sup>12</sup>:

##### *1. Symptomatische konnatale Toxoplasmose*

Neugeborene mit positiver Serologie und pathologischen Befunden in klinischen Status, Augenhintergrund, Schädelsonographie oder Liquor, die mit Toxoplasmose vereinbar sind.

##### *2. Gesicherte asymptomatische Toxoplasmose*

Neugeborene mit positiven IgM oder IgA oder positiver pränataler Diagnostik ohne pathologischen Befund in klinischen Status, Augenhintergrund, Schädelsonographie und Liquor.

##### *3. Verdacht auf konnatale Toxoplasmose*

Neugeborene mit negativen IgM (IgA), ohne pathologischen Befund in klinischen Status, Augenhintergrund und Schädelsonographie und entweder

- Toxoplasmose IgG >200 IE/ml im Nabelschnurblut nach dokumentierter Serokonversion in der Schwangerschaft

oder

- Toxoplasmose IgG >200 IE/ml bei einer Untersuchung im ersten Lebensmonat bei unklarer mütterlicher Anamnese und fehlender Untersuchung im Nabelschnurblut.

##### *4. Konnatale Toxoplasmose wenig wahrscheinlich*

Asymptomatische Neugeborene mit negativen IgM (IgA) und entweder

- Toxoplasmose IgG >200 IE/ml im Nabelschnurblut, aber keine dokumentierte Serokonversion in der Schwangerschaft,

oder

- Toxoplasmose IgG <200 IE/ml im Nabelschnurblut nach antiparasitärer Behandlung der Mutter in der Schwangerschaft (inklusive Kinder mit negativer pränataler Diagnose)

**5. Risiko der konnatalen Toxoplasmose vernachlässigbar**

Asymptomatische Neugeborene mit negativen IgM (IgA) und entweder

- Toxoplasmose IgG < 200 IE/ml im Nabelschnurblut, keine dokumentierte Serokonversion und keine antiparasitäre Behandlung in der Schwangerschaft,

oder

- positive mütterliche Serologie vor der Schwangerschaft

Mögliche Serologie-Konstellationen bei negativen PCR-Resultaten

PCR	NS-Blut (IgM/A)	1-jährig (IgM/A, IgG)	CT	Erklärung
-	-	-	-	Keine transplazentare Infektion des Kindes
-	-	+	+	Sehr selten
-	- (IgG s. hoch)	+	+	Selten
-	+	-	-	Kontamination des NS-Blutes mit mütterlichem Blut <sup>21</sup> , „Plazentalöcher“ <sup>22</sup>
-	+	+	+	Kongenitale Toxoplasmose (wurde in der PCR-Untersuchung nicht erfasst)

**Tabelle 3.3:** Serologie-Konstellationen im Vergleich.

## 4 Resultate

Von 1999 bis März 2006 gab es an der Frauenklinik des Universitätsspitals Zürich 106 Frauen, bei welchen der Verdacht auf eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* während der Schwangerschaft bestanden hat.

Wir begannen in unserer Arbeit mit der Untersuchung des Zeitpunktes der Serokonversion und schlossen 26 Frauen, bei welchen die Serokonversion mit grosser Wahrscheinlichkeit bereits vor der Schwangerschaft erfolgt war, aus.

9 weitere Patientinnen konnten aus anderen Gründen nicht in unsere Studie aufgenommen werden: 1 Kontaktabbruch; 4 Amniozentesen, welche nicht am USZ durchgeführt wurden, die Patientinnen waren nur zur Geburt an unserer Klinik; 2 Chorionzottenbiopsien; 1 Amniozentese ohne PCR-Untersuchung für *Toxoplasma gondii*-DNA; 1 Schwangerschaft vor 1999 ohne Amniozentese für die PCR-Untersuchung. (Siehe: „andere Kriterien nicht erfüllt“).

Von den noch 71 Frauen wollten sich 39 keiner Amniozentese (AC) unterziehen.

8 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften (7 Zwillinge, einmal Vierlinge) müssen aus der Studie ausgeschlossen werden, da hier die Gefahr von Verwechslungen und Ungenauigkeiten besteht.

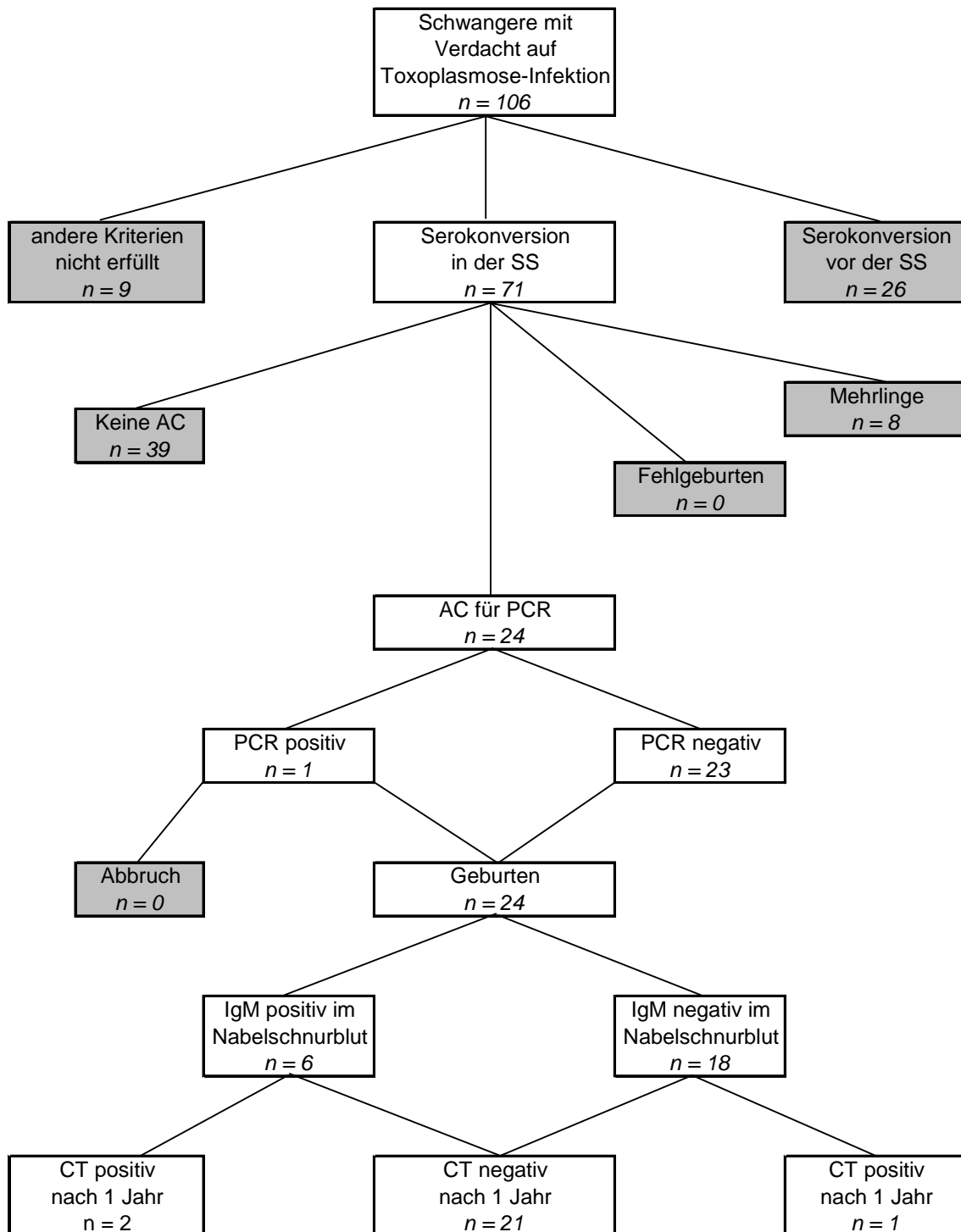
Fehlgeburten gab es keine.

Es bleiben 24 Frauen für die Amniozentese zur PCR-Untersuchung auf *Toxoplasma gondii*-DNA.

Von den 24 PCR-Untersuchungen stellt sich eine (Nr. 21) als positiv heraus. Bei dieser Patientin zeigte sich in der 31. Schwangerschaftswoche klinisch eine akute Toxoplasmose und nach dem positiven Fruchtwasser-Befund in der 35. Schwangerschaftswoche wurde bei Therapieunverträglichkeit (Fansidar®) eine primäre Sectio caesarea vorgenommen. Das PCR-Resultat wurde durch die Serologie bei Geburt mit positiven IgM/IgA und IgG von 40 IU/ml im Nabelschnurblut bestätigt. Das Kind wurde wegen einer kongenitalen Toxoplasmose postnatal für 1 Jahr mit Fansidar® behandelt. (Siehe Kap. 3.6, Neonatologie unter 2.: „Gesicherte asymptomatische Toxoplasmose“.)

Bei den restlichen 23 Fruchtwasseruntersuchungen waren die PCR-Resultate alle negativ (95.8%). Es gab keine Frau, welche sich zu einem Schwangerschaftsabbruch entschieden hatte.

Flussdiagramm:



**Diagramm:** Einschlussprozedere.

Im Nabelschnurblut waren IgM, IgA oder IgM und IgA bei sechs Kindern positiv (Nr. 16, 17, 18, 19, 20, 21; 25%) und bei den restlichen 18 Kindern negativ (75%).

Das Kind der Mutter mit dem positiven Fruchtwasserbefund (Nr. 21) ist unter den sechs Kindern, welche im Nabelschnurblut positiv getestet wurden. Legt man die Serologiewerte des Nabelschnurblutes als Referenz zu Grunde, wären fünf PCR-Untersuchungen (20.8%) falsch negativ (Nr. 16, 17, 18, 19, 20).

Trimester bei Serokonversion		Total	CT positiv		CT negativ		Sensitivität [%]	Spezifität [%]
			PCR +	PCR -	PCR +	PCR -		
1.	(0-14 SSW)	16	0	4	0	12	-	100.00
1.-2.	(0-27 SSW)	6	0	1	0	5	-	100.00
2.	(15-27 SSW)	1	0	0	0	1	-	100.00
3.	(>28 SSW)	1	1	0	0	0	100.00	-
Alle		24	1	5	0	18	16.67	100.00

**Tabelle 4.1:** Trimester bei Serokonversion (Referenz: IgM/IgA im Nabelschnurblut).

Dies ergäbe eine Sensitivität der PCR-Untersuchung von 16.67%. Aufgrund der Unzuverlässigkeit von IgM im Nabelschnurblut<sup>12</sup> wurde der weitere serologische IgG-Verlauf der Kinder abgewartet.

Trimester bei Serokonversion		Total	CT positiv		CT negativ		Sensitivität [%]	Spezifität [%]
			PCR +	PCR -	PCR +	PCR -		
1.	(0-14 SSW)	16	0	2	0	14	-	100.00
1.-2.	(0-27 SSW)	6	0	0	0	6	-	100.00
2.	(15-27 SSW)	4	0	0	0	4	-	100.00
3.	(>28 SSW)	1	1	0	0	0	100.00	-
Alle		24	1	2	0	21	33.33	100.00

**Tabelle 4.2:** Trimester bei Serokonversion (Referenz: IgG-Verlauf bis Ende 1. Lebensjahr).

Tatsächlich konnte bis zum Ende des 1. Lebensjahres bei vier (Nr. 17, 18, 19, 20) der sechs Kinder, welche im Nabelschnurblut IgM/IgA hatten, eine kongenitale Toxoplasmose ausgeschlossen werden. Somit wird bei jenem Kind (Nr. 21), bei welchem bereits der Fruchtwassertest positiv war, eine kongenitale Toxoplasmose diagnostiziert. In diesem Fall war das PCR-Resultat wie auch die Serologie anhand des Nabelschnurblutes korrekt.

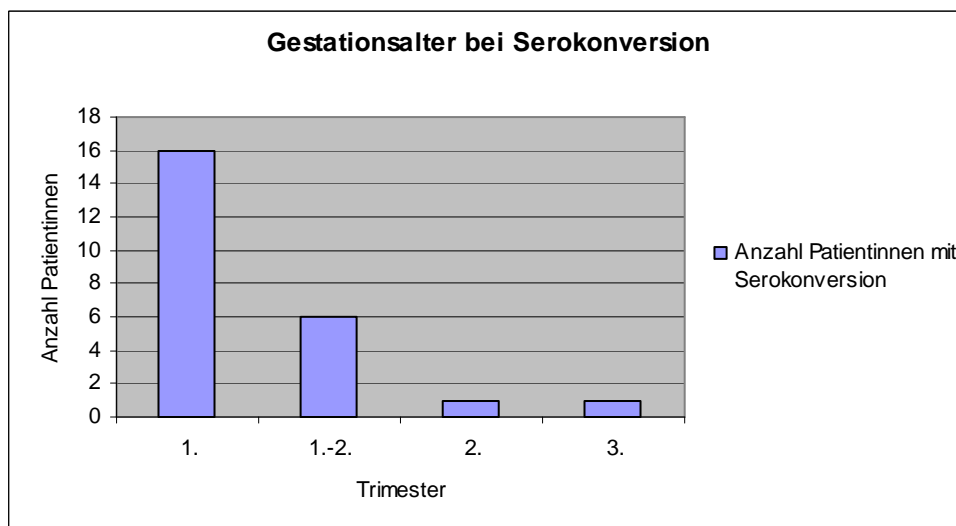
Hinzu kommen zwei weitere Kinder: Kind Nr. 22 mit negativem Fruchtwassertest, in dessen Nabelschnurblut keine IgM/IgA jedoch IgG-Werte über 700 IU/ml nachgewiesen wurden. Hier bestand bei Geburt bereits der Verdacht auf eine kongenitale Toxoplasmose, welcher sich im Alter von ca. 3 Monaten erhärtet hat. (Siehe Kap. 3.2.3)

Bei Kind Nr. 16 war der Fruchtwassertest negativ, IgM/IgA im Nabelschnurblut positiv und die IgG-Werte bei Geburt 216 IU/ml. Es wurde eine kongenitale Toxoplasmose diagnostiziert und eine Therapie mit Fansidar® bis Ende des ersten Lebensjahres eingeleitet.

Unsere Resultate bestätigen, dass IgM/IgA im Nabelschnurblut eine schlechte Sensitivität bezüglich intrauteriner Toxoplasmose aufweisen. Die Sensitivität der PCR-Untersuchung liegt insgesamt bei 33.33%, die Spezifität mit null falsch positiven Resultaten bei 100%.

Alle Kinder waren direkt nach der Geburt bezüglich einer kongenitalen Toxoplasmose klinisch gesund (Klinischer Status, Augenhintergrund, Schädelsonographie oder ev. Liquor). Ebenso waren die CT-positiven Kinder klinisch mindestens bis zum Ende des ersten Lebensjahres gesund.

#### 4.1 Gestationsalter bei Serokonversion



**Tabelle 4.3:** Gestationsalter bei Serokonversion (Trimester).

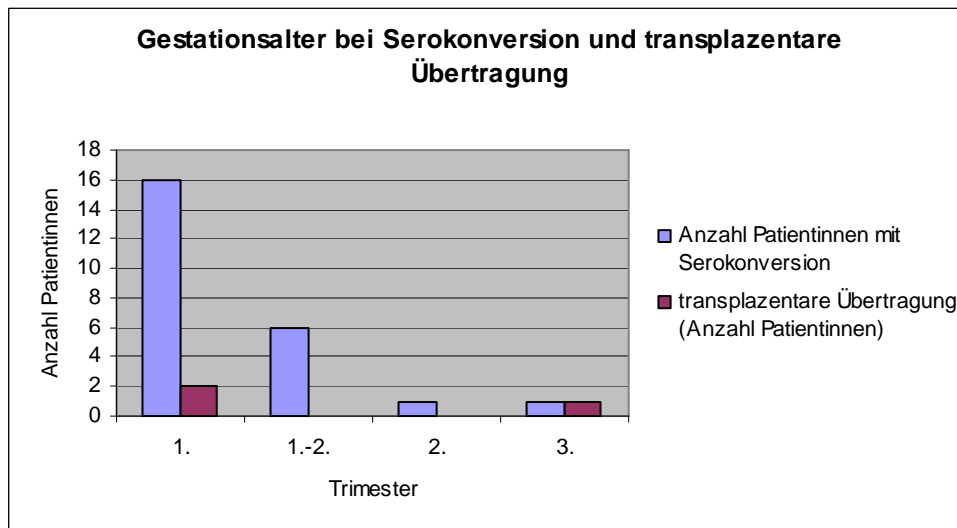
Bei 16 Patientinnen lag die Serokonversion im 1. Trimester, bei sechs Patientinnen im 1. oder 2. Trimester, bei einer Patientin im 2. und bei einer Patientin im 3. Trimester.

Bei den oben genannten sechs Patientinnen (Nr. 2, 9, 10, 12, 15, 19) kann der Zeitpunkt der Serokonversion nicht exakt dem Trimester zugeordnet werden; er kann im 1. wie auch im 2. Trimester liegen. Der Zeitpunkt der meisten Serokonversionen liegt deutlich im ersten Trimester (16 von 24; 66.7%).

#### 4.2 Transplazentare Übertragung

Von unseren 24 Patientinnen fand bei drei eine transplazentare Übertragung der *Toxoplasma gondii* mit einer kongenitalen Infektion des Kindes statt. Dies ergibt eine Übertragungsrate von 12.5%.

Wie in der Einleitung aufgeführt, variiert die transplazentare Übertragungsrate mit dem Gestationsalter bei mütterlicher Serokonversion. Deshalb sind in untenstehender Grafik die transplazentaren Übertragungsraten nach Trimester aufgeteilt:



**Tabelle 4.4:** Gestationsalter bei Serokonversion und transplazentare Übertragungen.

Im ersten Trimester finden wir eine transplazentare Übertragungsrate von ebenfalls 12.5% (zwei von 16 Patientinnen). Im zweiten Trimester konnten wir keine transplazentaren Übertragungen nachweisen und im dritten Trimester betrug die transplazentare Übertragungsrate 100% (eine von einer Patientin).

Von den drei infizierten Kindern, lag die mütterliche Serokonversion bei Nr. 16 und Nr. 22 in der Frühschwangerschaft (oder ev. sogar kurz davor) und bei Nr. 21 im 3. Trimester (zwischen der 28. und 33. Schwangerschaftswoche).

### 4.3 Intervall Serokonversion bis Amniozentese

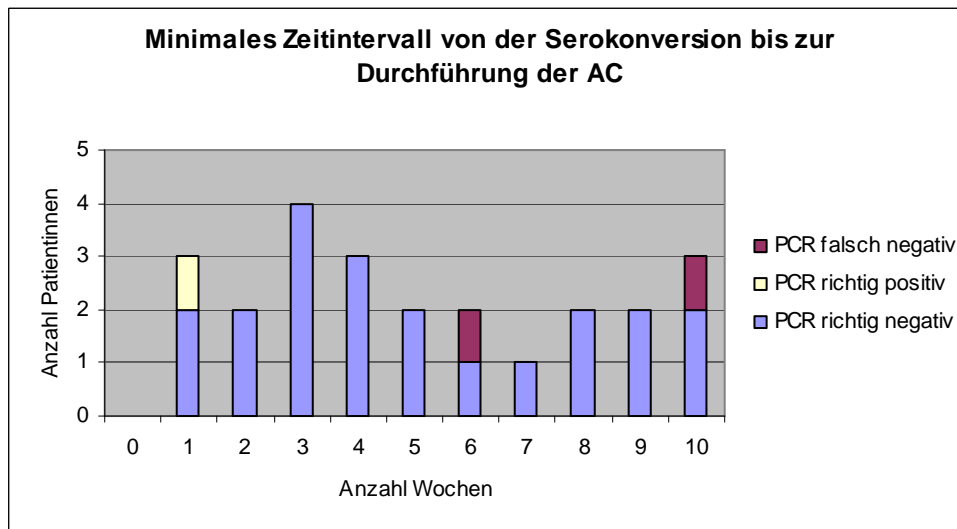
Um eine mögliche Ansteckung des Feten durch verzögerte transplazentare Übertragung von etwa vier Wochen<sup>12</sup> nicht zu verpassen, sollte die Amniozentese nicht früher als drei Wochen nach der mütterlichen Serokonversion durchgeführt werden.

In unserer Studie ist das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Serokonversion und dem Zeitpunkt der Amniozentese sehr unterschiedlich und da die Serokonversion nicht auf eine Schwangerschaftswoche genau festgelegt werden kann, geben wir ein Minimal-Intervall an. Bei unseren Patientinnen reicht es von einer bis zehn Schwangerschaftswochen zwischen dem letzt möglichen Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion und der Amniozentese.

Durchschnittlich beträgt dieses Intervall in unserer Studie 5.2 Schwangerschaftswochen. Die meisten Patientinnen unterzogen sich der Amniozentese drei Wochen nach dem letzt möglichen Zeitpunkt der Serokonversion.



Die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen der Serokonversion und der Amniozentese sind in untenstehender Tabelle in Zusammenhang mit dem Resultat der PCR-Untersuchung gestellt:

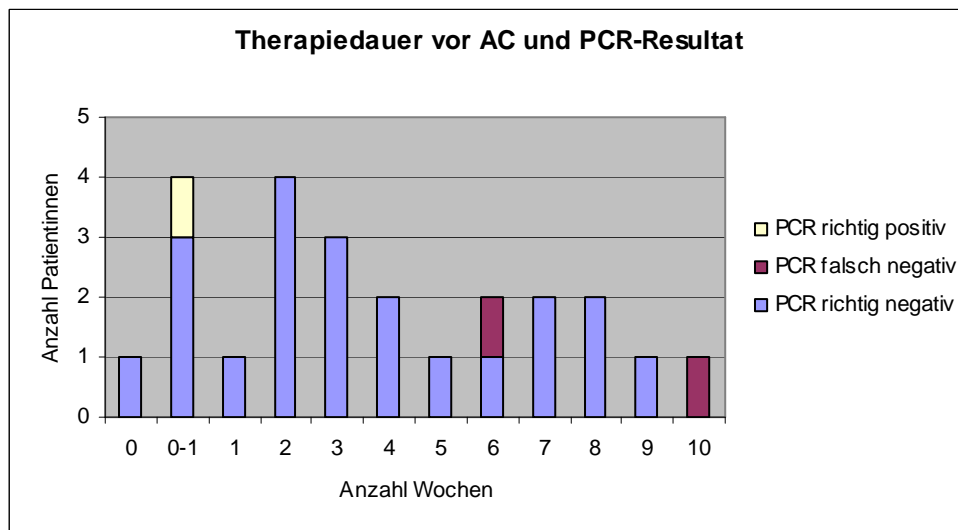


**Tabelle 4.5:** Einfluss des Intervalls vom letzt möglichen Zeitpunkt der Serokonversion bis zum Zeitpunkt der Amniozentese auf das Resultat der PCR-Untersuchung.

Es wird ersichtlich, dass die beiden falsch negativen PCR-Resultate (Nr. 16 und Nr. 22) mit einem sechs- und einem zehnwöchigen Intervall relativ weit auseinander liegen. Das maximale Intervall zwischen Serokonversion und Amniozentese beträgt bei diesen Patientinnen 16 beziehungsweise 15 Wochen.

Das richtig positive PCR-Resultat (Nr. 21) hat ein minimales Intervall von einer Woche zwischen Serokonversion und Amniozentese. Maximal kann das Intervall in diesem Fall auch sieben Wochen betragen.

## 4.4 Therapie und Amniozentese



**Tabelle 4.6:** Einfluss der Therapie-Dauer vor Amniozentese (AC) auf PCR.

Wie in Tabelle 4.6 dargestellt, beträgt das Intervall vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zur Amniozentese beim einzig positiven PCR-Resultat (Nr. 21) weniger als eine Woche (einige Tage). Die Mütter der beiden anderen Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose und falsch negativen PCR-Resultaten (Nr. 16, 22) wurden vor der Amniozentese sechs (Nr. 16) und zehn (Nr. 22) Wochen mit Fansidar® therapiert.

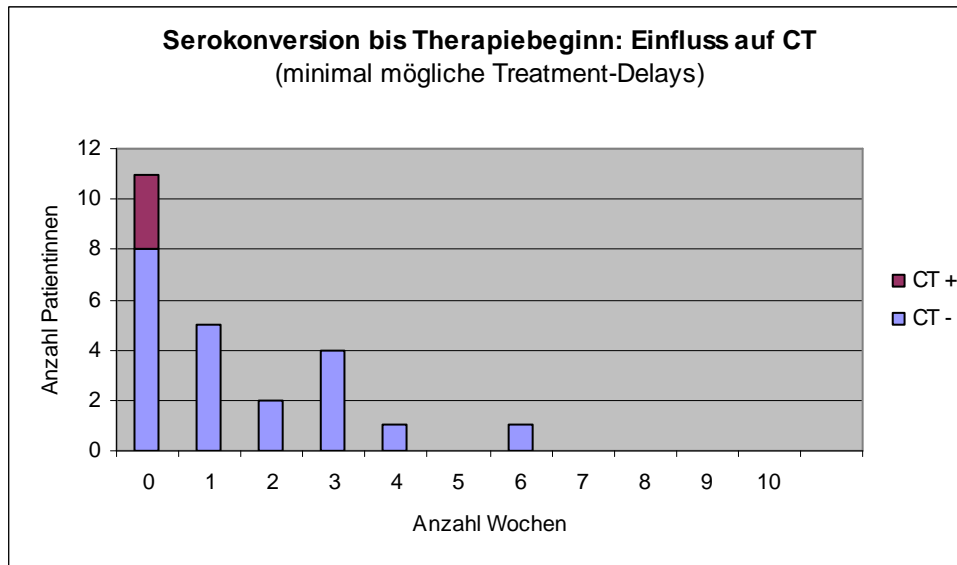
Durchschnittlich wurden unsere Patientinnen vor der Amniozentese 3.8 Wochen therapiert (das Spektrum reicht von null Tagen bis 10 Wochen).

## 4.5 Intervall Serokonversion bis Therapiebeginn: Treatment-Delay

Das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns nennt man vor allem in der englischen Literatur auch Treatment-Delay. Dieser wurde in der Studie von Gilbert et al. <sup>16</sup> bezüglich der transplazentaren Übertragung untersucht und es konnte nicht bestätigt werden, dass die Therapie die Infektion des Kindes verhindert. Foulon et al. <sup>18</sup> konnten diese Resultate bestätigen. Sie konnten hingegen zeigen, dass eine frühe Therapie mit einer Minderung von Folgeschäden einhergeht. Deshalb ist ein möglichst kleiner Treatment-Delay noch immer von grosser Bedeutung und wir bemühen uns an unserer Klinik um einen frühen Therapiebeginn (d.h. um einen möglichst kleinen Treatment-Delay) in der Absicht, Folgeschäden beim Kind zu verhindern, oder sie zumindest beschränken zu können.

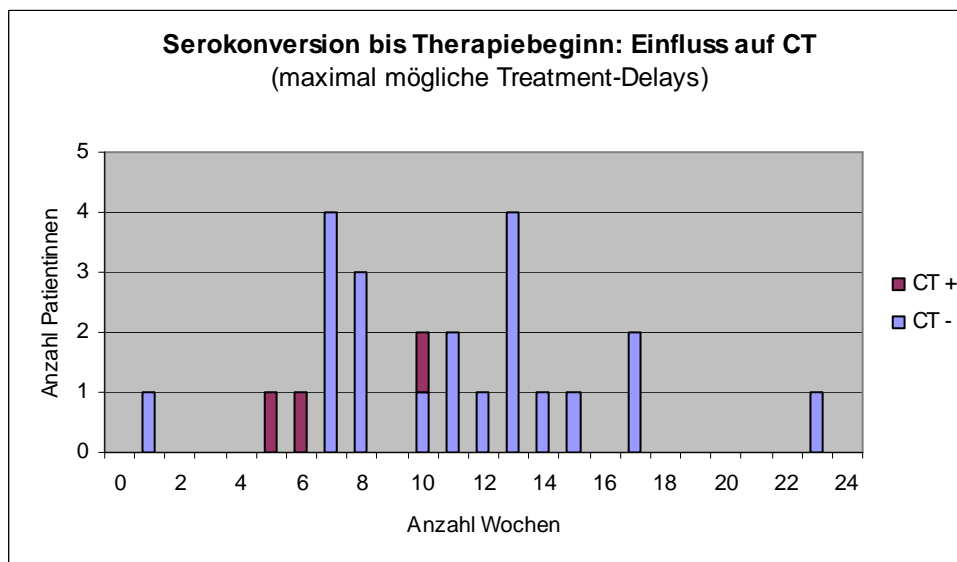
In der folgenden Tabelle sind die Intervalle von der Serokonversion bis zum Therapiebeginn, d.h. die Treatment-Delays unserer Patientinnen, aufgeführt. Zuerst die minimal, dann die maximal möglichen Treatment-Delays. Dies, weil wir, wie in Kap. 3.1.3 bereits beschrieben, den Zeitpunkt der Serokon-

version nicht auf die Woche genau festlegen können. Somit variieren die Treatment-Delays entsprechend den Intervallen, in welchen die Serokonversion liegt.



**Tabelle 4.7:** Minimale Treatment-Delays.

Die minimalen Treatment-Delays reichen von null bis sechs Wochen und betragen im Durchschnitt 1.3 Wochen. Bei allen drei Kindern (Nr. 16, 21, 22) unserer Studie mit kongenitaler Toxoplasmose beträgt der minimal mögliche Treatment-Delay null Wochen.



**Tabelle 4.8:** Maximale Treatment-Delays.

Die maximalen Treatment-Delays unserer Patientinnen reichen von einer bis 23 Wochen und der durchschnittliche maximale Treatment-Delay beträgt 9.5 Wochen.

Die maximal möglichen Treatment-Delays der drei Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose betragen zehn, sechs und fünf Wochen (Nr. 16, 21, 22).

## 5 Diskussion

Die *PCR-Untersuchung* aus dem Fruchtwasser für *Toxoplasma gondii*-DNA ist bei Verdacht auf eine Erstinfektion der Mutter mit *T. gondii* während der Schwangerschaft eine wichtige Hilfe für die Ärzte und Eltern um zu entscheiden wie weiter vorgegangen wird.

Bei einer hohen Spezifität und Sensitivität könnte man sich mit grosser Sicherheit auf die PCR-Resultate stützen. Das hiesse, dass man bei negativen PCR-Resultaten eine transplazentare Übertragung ausschliessen (sofern das Intervall vom Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion bis zur Amniozentese genügend gross ist <sup>12</sup>, siehe Kapitel 4.3) und die Therapie abbrechen könnte. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine transplazentare Übertragung zu einem späteren Zeitpunkt (also mind. vier Wochen nach der mütterlichen Serokonversion) nicht mehr vorkommt. Dem etwas entgegen steht die Hypothese aus der Arbeit von Gilbert et al. <sup>16</sup>, welche postuliert, dass die transplazentare Übertragung, falls sie statt findet, wahrscheinlich bereits zum Zeitpunkt der mütterlichen Parasitämie stattfindet. Dennoch kann zwischen dem fetalen Infekt und der Nachweisbarkeit im Fruchtwasser ebenso ein zeitlicher Unterschied bestehen (bis das infizierte Kind überhaupt Parasiten ausscheidet) und eine gewisse Frist von der mütterlichen Serokonversion bis zur Amniozentese sollte somit trotzdem eingehalten werden.

Bei einem positiven PCR-Resultat könnte davon ausgegangen werden, dass das Kind infiziert ist und die Eltern müssten sich vielleicht sogar Gedanken über einen Schwangerschaftsabbruch machen. Ansonsten wird die Therapie sicherlich fortgeführt und engmaschige sonographische Kontrollen in die Wege geleitet.

Da wir in unseren Resultaten für die PCR-Untersuchung des Fruchtwassers eine *Spezifität* von 100% aufzeigen konnten, können wir uns in Zukunft mit grosser Sicherheit auf ein positives Resultat abstützen, eine Therapie fortführen und die Eltern entsprechend beraten.

Bei einer *Sensitivität* von 33.3% bedeutet hingegen ein negatives PCR-Resultat nicht mit Sicherheit den Ausschluss der Infektion des Kindes. Das Resultat könnte aus verschiedenen Gründen (siehe Kapitel 5.11, 5.12 und 5.13) falsch negativ sein und ein Therapieabbruch könnte verheerende Folgen haben. Denn eine Sensitivität von nur 33% bedeutet, dass 67% der infizierten Kinder nicht erkannt werden. Deshalb müssen wir uns fragen, weshalb die Sensitivität so niedrig ist und ob und wie wir sie verbessern können. Wir müssen uns im Klaren sein, wie wir in Zukunft unsere negativen PCR-Resultate werten und verwenden können und mit welcher Gewichtung sie in unsere Entscheidungen über das weitere Prozedere in der Betreuung der Schwangeren einfließen sollen.

Die Frage ist, ob das PCR-Resultat als absolute Absicherung (als direkte Information bezüglich einer Infektion des Feten) dienen soll, oder ob es auch noch von einer gewissen Bedeutung sein kann, wenn es einfach als Zusatzinformation verwendet wird? Und welche Bedeutung erlangt es in Kombination mit den sonographischen Befunden? Oder kann bei einer Sensitivität von 33% gar auf die Amniozentese mit PCR-Untersuchung verzichtet werden?

Wir müssen uns aber auch eingestehen, dass wir uns hier mit einer sehr kleinen Patientenzahl auseinandersetzen und die Aussagekraft einer solchen Studie nicht ganz die Selbe ist, wie diejenige einer Studie mit viel grösserem Patientengut.

Eine schlechte Sensitivität der Untersuchung des *Nabelschnurblutes bei Geburt* auf Toxoplasma-spezifische IgM/IgA und IgG ist bereits vorbeschrieben<sup>11</sup> und wir interpretieren sie in unserem Fall im Rahmen des grossen Risikos der Kontamination bei der Blutentnahme. Deshalb braucht es zur Bestätigung beziehungsweise zum Ausschluss der kongenitalen Toxoplasmose eine Entnahme von peripherem Blut des Neugeborenen und bei positiven Immunglobulinen im Verlauf weitere Serologien des Kindes bis zum Ausschluss der Infektion, oder bei IgG-Persistenz bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

Für eine schlechte Sensitivität der PCR-Untersuchung auf *Toxoplasma gondii*-DNA aus Fruchtwasser stehen drei mögliche Erklärungsansätze im Vordergrund:

Als Erstes besteht die Möglichkeit, dass das Intervall vom Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion bis zum Zeitpunkt der Amniozentese zu kurz ist und die verzögerte transplazentare Übertragung (etwa vier Wochen<sup>12</sup>) von der Mutter auf den Fetus, beziehungsweise die Ausscheidung von Parasiten durch das infizierte Kind, noch gar nicht im Fruchtwasser nachgewiesen werden kann. (Siehe Kapitel 5.1)

Eine weitere Erklärung ergibt sich durch die Therapie. Es gibt Studien<sup>16</sup>, welche einen Einfluss der Therapie vor der Amniozentese auf die Menge der im Fruchtwasser vorhandenen *T. gondii*, nachgewiesen haben, was bedeuten könnte, dass die Therapie zu falsch negativen PCR-Resultaten führt. (Siehe Kapitel 5.2)

Und schliesslich könnte die eingeschränkte Sensitivität an der Laborqualität liegen, da auch hier Fehler oder Ungenauigkeiten grosse Auswirkungen auf das PCR-Resultat haben können (z.B. Kontamination). (Siehe Kapitel 5.3)

## 5.1 Intervall Serokonversion bis Amniozentese zu kurz?

Da die Serokonversion nicht auf eine Schwangerschaftswoche genau festgelegt werden kann, geben wir in unserer Studie ein Minimal-Intervall an. Es reicht von einer bis zehn Schwangerschaftswochen zwischen dem letzt möglichen Zeitpunkt der mütterlichen Serokonversion und der Amniozentese.

Wie in Kapitel 4.2 beschrieben, beträgt dieses Intervall in unserer Studie durchschnittlich 5.2 Schwangerschaftswochen, was zufrieden stellend ist. Die meisten Patientinnen unterzogen sich der Amniozentese drei Wochen nach dem letzt möglichen Zeitpunkt der Serokonversion. (Siehe Tabelle 4.5)

Beim richtig positiven PCR-Resultat (Nr. 21) beträgt das Zeitintervall zwischen mütterlicher Serokonversion und Amniozentese mindestens eine Woche und höchstens sieben Wochen.

Bei den beiden falsch negativen PCR-Resultaten (Nr. 16 und Nr. 22) betragen die Intervalle mindestens sechs bis maximal 16 Wochen (Nr. 16) und zehn bis maximal 15 Wochen (Nr. 22). Eine verfrühte Amniozentese steht deshalb nicht im Vordergrund als Erklärung der schlechten Sensitivität.

## 5.2 Therapie

Wie bereits erwähnt, gibt es Studien, die einen Einfluss der Therapie vor der Amniozentese auf das Resultat der PCR-Untersuchung im Fruchtwasser zeigen konnten<sup>23</sup>.

Bei allen ausser einer (Nr. 5) unserer Patientinnen wurde bereits vor der Amniozentese mit der Therapie begonnen. Die Therapiezeiten vor Amniozentese reichen von einigen Tagen bis zu zehn Wochen. (Siehe Tabelle 4.6)

Auffallend allerdings ist, dass von den drei Fällen mit kongenitaler Toxoplasmose gerade bei derjenigen Patientin (Nr. 21), welche vor der Amniozentese nur während einigen Tagen therapiert wurde, das PCR-Resultat richtig positiv war. Hinzu kommt, dass die beiden falsch negativen Resultate verglichen mit unserem Patientengut vor der Amniozentese überdurchschnittlich lange therapiert worden waren: Nr. 22 während zehn Wochen mit der längsten Therapiedauer aller Patientinnen und Nr. 16 während sechs Wochen (durchschnittliche Therapiedauer vor Amniozentese bei unseren Patientinnen 3.8 Wochen). Wie Schondermark et al.<sup>17</sup> zeigen konnten, kann die antiparasitäre Therapie die Anzahl der *Toxoplasma gondii* in der Amnionflüssigkeit so weit reduzieren, bis sie in der PCR-Untersuchung nicht mehr nachweisbar sind. Dies könnte eine mögliche Erklärung für unsere beiden falsch negativen PCR-Resultate sein (siehe Tabelle 4.6).

## 5.3 Laborqualität

Die Frage der Laborqualität konnten wir, da die Proben unserer Klinik an ein externes Labor gehen, in unserer Studie nicht weiter untersuchen.

Eine Kontamination von Proben kann anhand unserer Resultate mit null falsch positiven PCR-Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Es würde sich die Frage stellen, ob das Labor regelmässig an Kreisversuchen teilnimmt und beispielsweise nachweisen kann, dass eine sicher positive Fruchtwasserprobe auch ein positives PCR-Resultat ergibt, beziehungsweise ob eine sicher negative Probe auch immer mit einem negativen PCR-Resultat einhergeht. Hinzu kommt, dass gewisse Hemmkörper vorhandene DNA-Bruchstücke an der Amplifikation hindern und somit eine positive Fruchtwasserprobe in der PCR-Untersuchung nicht nachgewiesen werden kann.

Entscheidend ist wahrscheinlich, ob das Labor einen grossen Durchsatz an Proben hat und somit auch etwas über die Laborqualität aussagen kann. Was wir, wie erwähnt, nicht untersucht haben.

## 5.4 Diskussion der Resultate

### 5.4.1 *Transplazentare Übertragungsrates (Kap. 4.2)*

Wie in der Einleitung beschrieben, variiert das Risiko einer transplazentaren Übertragung mit dem Gestationsalter. Im ersten Trimester werden nur selten Infektionen übertragen, im dritten hingegen ist das Risiko für eine Infektion des Kindes gross<sup>24</sup>. Umgekehrt verhält sich die Schwere der Schädigung des Kindes. Denn im ersten Trimester entstehen beim Feten, wenn er überhaupt infiziert wird, meist

sehr grosse Schäden und im dritten Trimester sind die fetalen Schädigungen normalerweise nicht mehr so ausgeprägt<sup>5, 4</sup>. (Kapitel 2)

Unsere Resultate zeigen eine transplazentare Übertragungsrate von 12.5 % (3 von 24 Patientinnen) und keine klinisch sichtbaren Schädigungen, was bei jedoch kleiner Fallzahl der Theorie etwas widerspricht. Die Erklärung für das Ausbleiben von klinisch sichtbaren Schäden bei den Kindern mit kongenitaler Toxoplasmose (zumindest bis Ende des ersten Lebensjahres) könnte durch einen Erfolg der Therapie erklärt werden. Denn es wurden alle unsere Patientinnen, alsbald der Verdacht einer Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft aufkam, therapiert (Kapitel 3.2.1). Wie in der Arbeit von Foulon et al.<sup>18</sup> gezeigt werden konnte, kann der Schweregrad der Schädigung durch die Therapie positiv beeinflusst werden. Aber auch hier ist die Fallzahl zu klein, um ein schlüssiges Ergebnis zu ziehen.

Untersuchen wir die Übertragungsrate entsprechend den einzelnen Trimestern, so sehen wir im ersten Trimester eine transplazentare Übertragungsrate von 12.5% (2 von 16 Patientinnen,) im zweiten Trimester können wir keine transplazentaren Übertragungen nachweisen und im dritten Trimester sehen wir eine transplazentare Übertragungsrate von 100% (eine von einer Patientin, was nicht gewertet werden darf). Die ziemlich tiefe Übertragungsrate in unserer Studie könnte dadurch zu erklären sein, dass die Möglichkeit besteht, dass in einem Teil der Schwangerschaften die mütterliche Toxoplasmoseinfektion kurz vor der Schwangerschaft erfolgt ist und damit die Übertragungswahrscheinlichkeit deutlich kleiner wird.

#### **5.4.2 Treatment-Delays, PCR-Resultate und Klinik**

Obwohl es möglich ist, dass die Therapie die Sensitivität der PCR-Untersuchung von *Toxoplasma gondii* im Fruchtwasser erheblich schmälert, hat sie für uns immer noch den grösseren Stellenwert. Denn was nützt uns eine hervorragende Diagnostik, wenn wir dann zu spät für die Therapie sind? Wir verzichten lieber auf eine hohe Sensitivität der PCR-Untersuchung und freuen uns über klinisch gesunde Kinder trotz kongenitaler Toxoplasmose, dank kleinst möglichen Treatment-Delays.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369:115-22.
2. Deplazes P, Grimm F. Medizinische Parasitologie, Toxoplasmose, WS 2003/04.
3. Jacquier P, Nadal D, Zuber P, Eckert J. Zur Lage der Infektion mit *Toxoplasma gondii* bei der schweizerischen Bevölkerung: Beitrag einer seroepidemiologischen Studie aus dem Kanton Zürich. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1995; 65:23-28.
4. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363:1965-76.
5. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353:1829-33.
6. Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog* 2003; 110:112-20.
7. Jacquier P, Deplazes P, Heimann P, Gottstein B. Parasitologie und humanmedizinisch-präventive Bedeutung von *Toxoplasma gondii*. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1995; 65:10-18.
8. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331:695-9.
9. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005; 112:567-74.
10. Dornblüth O, Dörner T, Feldkamp J, Kunze J, Pfitzmann R, Radke M, Schönberger B, Springer G, Straube E, Straube W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 10785 Berlin, 2004.
11. Wallon M, Dunn D, Slimani D, Girault V, Gay-Andrieu F, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999; 158:645-9.
12. Vaudaux B, Rudin C, Kind C, Schaad UB, Gnehm HE, Nadal D, Suter S, Calame A, Hohlfeld P. Toxoplasmose congénitale: prise en charge pédiatrique [Congenital toxoplasmosis: pediatric approach. Consensus report of the Swiss infectious disease pediatricians]. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1995; 65:70-81.
13. Signorell LM, Seitz D, Merkel S, Berger R, Rudin C. Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland, 1982-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:123-8.
14. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132:541-8.
15. Suter BJ, Blatter S, Bittar M, Viollier EH. Toxoplasmose-IgG-Avidität: Welchen Stellenwert hat sie in der Schwangerschaft? *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1938-41.

16. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1303-8.
17. Schoondermark-van de Ven E, Galama J, Vree T, Camps W, Baars I, Eskes T, Meuwissen J, Melchers W. Study of treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys with pyrimethamine and sulfadiazine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:137-44.
18. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:410-5.
19. Breckwoldt M, Pfeleiderer A, Martius G, Karck U, Keck C, Martius J, Schneider H, Schuth W. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2002.
20. Visca E, Holzgreve W, Hess N, Tercanli S, Gerber S, Surbek D, Zimmermann R. EGONE - Obstetrics, Pränataldiagnostik, Amniozentese, 2006.
21. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1511-4.
22. Desmots G, Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985; 325:500-4.
23. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1930-6.
24. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32:705-26.

## 7 Verdankungen

Mein Dank gebührt allen, die mich bei meiner Arbeit begleitet und unterstützt haben:

- **Prof. Dr. med. Roland Zimmermann** für die gesamte Betreuung der Arbeit und die interessanten Gespräche und Teachings.
- **Thomas Lie**, Informatiker an der Klinik für Geburtshilfe des USZ, für die computer-technische Unterstützung.
- **Dora Frei**, Abteilungssekretärin auf der Neonatologie, für die Hilfe mit den neonatologischen KG's und ihre unkomplizierte Art.
- Meiner **Familie** für die Unterstützung während des ganzen Studiums.
- **Patrick Meyer** für die Geduld, die Hilfe und die nötige Ablenkung.
- Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Geburtshilfe des USZ und allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## 8 Curriculum vitae

### Michèle Corinne Sauteur von Winterthur ZH und Saint-Martin FR

24.11.1980	geboren in Winterthur (ZH)
1987	Primarschule in Winterthur
1887-1993	Primarschule in Hünenberg (ZG)
1993-1996	Sekundarschule in Hünenberg (ZG)
1996-2001	Kantonsschule Zug, Typ E (Wirtschaft)
2001	UCSB (University of Santa Barbara, California), 3monatiger Aufenthalt
2001	Praktikum in Krankenpflege, Kantonsspital Winterthur (ZH)
2001-2008	Medizinstudium, Universität Zürich:
2002	1. Propädeutikum, Universität Zürich
2004	2. Propädeutikum, Universität Zürich
2005	3. Propädeutikum, Universität Zürich
2006-2007	Wahlstudienjahr: Praxispädiatrie, Kinderzentrum Lindenpark Baar (ZG) Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur Neonatologie/Intensivstation, Kinderspital Luzern Kinder- und Jugendpsychiatrie, KJPD Aarau Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik Universitätsspital Zürich Pädiatrie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
10/2008	Staatsexamen, Universität Zürich