

Toxoplasmose: Risikoabschätzung für die Infektion von Mensch und Tier

TOXONET 01

TOXONET 02

„Toxoplasmose bei Mensch und Tier in Deutschland:
Pathogenese, Risikofaktoren und Kontrolle“

Verbundkoordinator: Dirk Schlüter

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT



www.charite.de



UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN : **UMG**

FLI

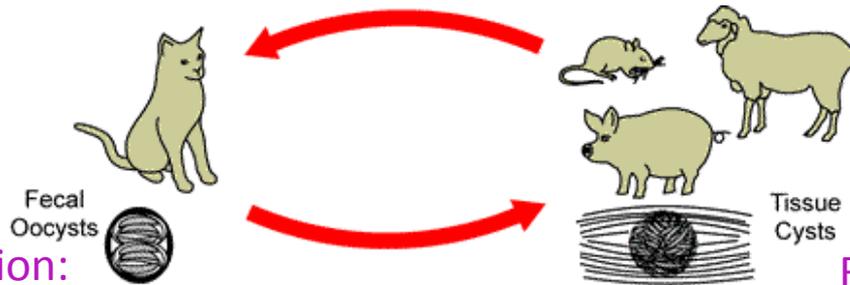
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Die Prävalenz von Toxoplasmen bei Katzen sowie Haus-, Nutz- und Wildtiere ist ein entscheidender Risikofaktor für humane Infektionen

Meldepflicht in der Veterinärmedizin

Risikofaktor / Transmission:
Katze



Risikofaktor / Transmission:
Lebensmittel

Both oocysts and tissue cysts transform into tachyzoites shortly after ingestion. Tachyzoites localize in neural and muscle tissue and develop into tissue cyst bradyzoites. If a pregnant woman becomes infected, tachyzoites can infect the fetus via the bloodstream.

CDC

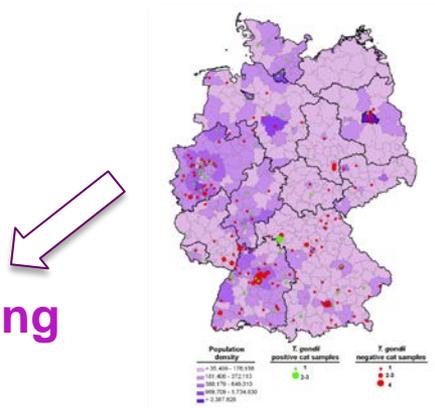
Klinische Risiken:
Kongenitale Infektion
Okuläre Toxoplasmosis
Verhaltensänderungen
Reaktivierung bei Immunsuppression

Meldepflicht bei kongenitaler Toxoplasmosis in der Humanmedizin

TOXONET

60.000 Katzenkotproben aus ganz Deutschland untersucht, über 100 *T. gondii*-Oozysten-Isolate gewonnen und genetisch charakterisiert.

Saisonalität der Ausscheidung



Starke Dominanz von Genotyp II

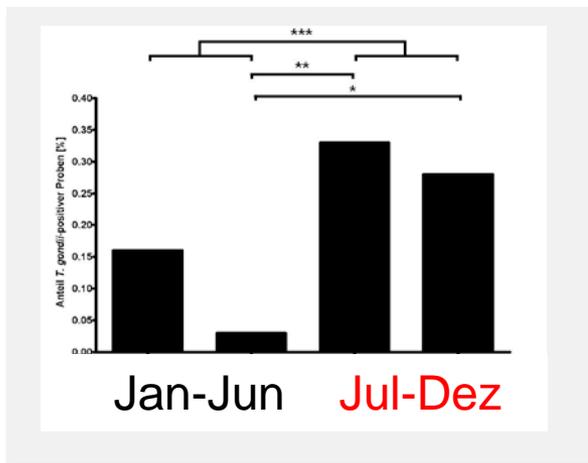


Figure : Map showing where positive (red) and 190 randomly selected *T. gondii*-negative samples (green) (June 2007-December 2008) originated from. The size of the dots corresponds to different sample size. Population density (inhabitants/km²) is shown in purple shading.

Figure : Seasonal proportion of *T. gondii*-positive cat fecal samples (June 2007-December 2008, n = 18,259).

Herrmann et al. 2010

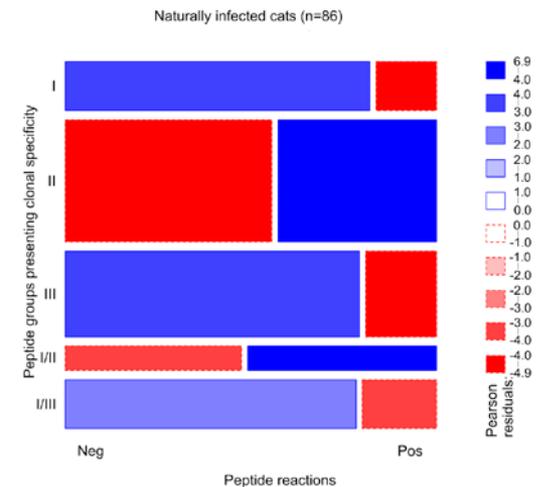


Figure : Serotyping in naturally infected cats reveals type-II-peptides predominantly recognized.

Maksimov et al. 2013

Fleisch als Quelle für postnatale Infektionen



Multizentrische Fallkontrollstudien (Europa)

- 30-63% der humanen Infektionen durch den Verzehr von unzureichend erhitztem oder gepökeltem Fleisch verursacht



Belastung mit *T. gondii* in infizierten Tieren

Schwein

Schaf, Ziege

Geflügel (Freilandhaltung)

Taube

Hirsche von Farmen

jagdbare Wildtiere

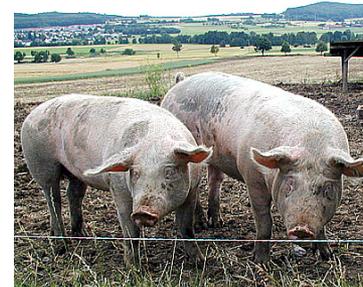
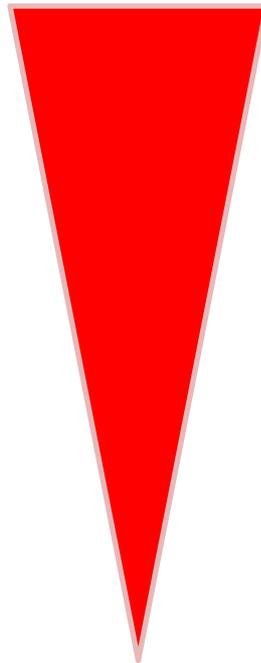
(vor allem Schwarzwild, anderes Haar- und Flugwild)

Hauskaninchen

Pferd

Geflügel (keine Freilandhaltung)

Rind



Prävalenz von *T. gondii* in Nutz- und Wildtieren

Seroprävalenz

- Schwein*: 2,4 % im Mastschwein; 7,8% in Sauen
- Geflügel*: 24,7 % Hühner; 18,4 % Puten; 5,7% Enten; 25,2% Gänse
- Schafe: 33,0 - 92,6 %
- Ziegen: 17,0 - 25,1 %  Europa
- Wildtiere:
 - Wildschwein: 8,8-26,2% (Deutschland und Nachbarländer)
 - Europäisches Reh: 52% (Belgien)
 - Rotfuchs*: 74,5-84,7% (Deutschland)

Nachweis von *T.-gondii*-DNA

- Schwein*: 2% nat. Infektion
- Rind*: 4,7%, nat. Infektion
- Hähnchen/Puten*: exp. Infektion

* Ergebnisse aus dem ToxoNet



Muskulatur
Herz
Gehirn

Infektionsrisiko Fleisch: Nachweis von Toxoplasmen

Rohes Fleisch (Schwein, Schaf, Ziege)

- pH 5,0 → 26 d Muskulatur Maus, 4°C*
- pH 5,5 – 6,0 → 42 d Ziegenfleisch, experimentell infiziert, 4°C**

Unzureichend gepökelte Rohwurst

- 2,0 % Pökelsalz → Nachweis nach 24 h Reifung*
- 2,5 % Pökelsalz → keinen Nachweis nach 2 h Reifung**

Unzureichende Salzung

- 2,0 % NaCl → 8 d, Muskulatur Maus, 4°C*
- 2,0 % Pökelsalz → 4 d, Muskulatur Maus, 4°C*

Risikofrei ist durchgebratenes und gekochtes Fleisch.

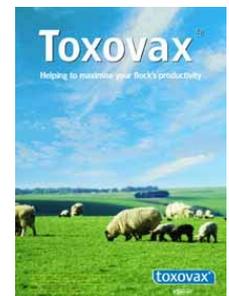
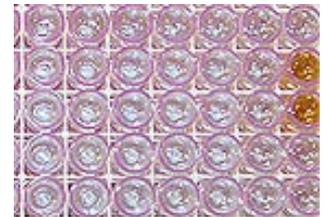
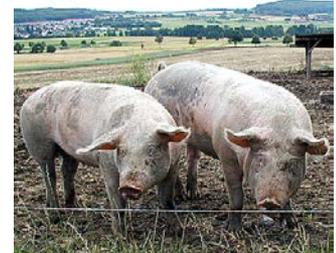
* ToxoNet (Pott et al. 2012; 2013)

** Literatur (Neumayerová et al. 2014)

Offene Fragen zu übertragenden Lebensmitteln und Infektionen in Tierbeständen

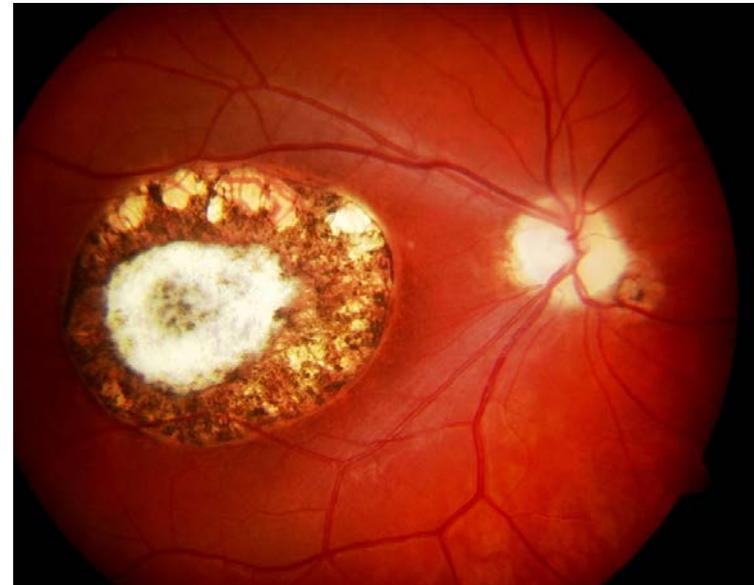
Das TOXONET hat Risikofaktoren für Schweine und Geflügelhaltungen identifiziert.

- Wie können diese Informationen in konkrete Maßnahmen umgewandelt werden, um den Eintrag von *T. gondii* in Tierbestände zu verringern/zu unterbinden? Diese gilt vor allem für Haltungen, bei denen das Wohl des Tiers im Vordergrund steht (Freiland).
- Wie kann man den Erfolg dieser Maßnahmen kostengünstig und effizient überprüfen? Implementierung von serologischen Untersuchung an Schlachthöfen?
- Gibt es Möglichkeiten, durch Vakzinierung/Impfungen, die Belastung von Fleisch mit Gewebezysten zu senken?



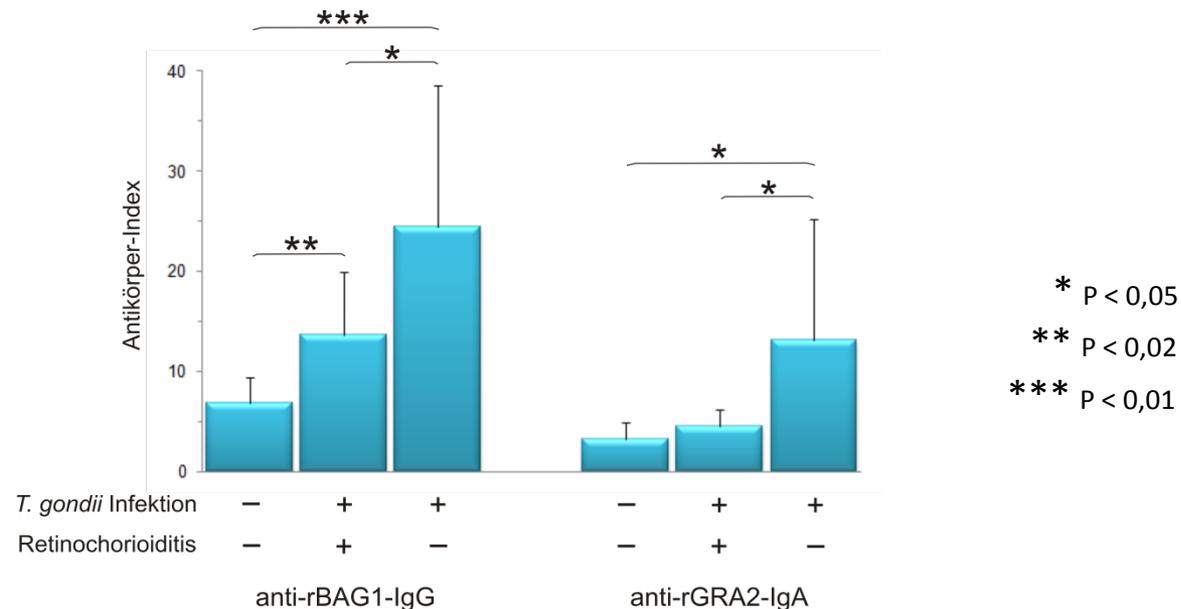
Okuläre Toxoplasmose

- Ca. 1.000 Patienten/a in Deutschland
- Häufigste infektiöse posteriore Uveitis (28-55%)
- Zu 80% postnatal (Immunkompetente) und zu 20% kongenital erworbene Infektion
- Kann uni- und bilateral auftreten
- Meist rezidivierender Verlauf
- Kann zur Erblindung führen
- Therapie hilft nur bei akuter Episode



Eine geringere humorale Immunantwort könnte zu Läsionen führen

Antikörper-Reaktionen gegen rBAG1 und rGRA2



- Patienten **mit** einer Retinochorioiditis besitzen eine geringe spezifische Immunantwort gegen BAG1 und GRA2

Der Einfluss des *T. gondii* Genotyps hat einen Einfluss auf den Verlauf der Okulären Toxoplasmose

| | 6I/III | | 6II | | | CH2 | P/E | Sag1 | Number of specimens |
|----------------------|--------|--|-----|--|--|-----|-----|------|---------------------|
| Negative | | | | | | | | | 50 |
| *Nonreactive | | | | | | | | | 50 (44%) |
| Type I or III | | | | | | | | | 9 (6%) |
| Atypical | | | | | | | | | 4 |
| Atypical | | | | | | | | | 0 |
| Atypical | | | | | | | | | 4 |
| Type II | | | | | | | | | 47 (41%) |
| Total: | | | | | | | | | 114 |

$p < 0.02$ Nonreactive genotype associated with OT

Nicht-reaktiver Serotyp

- Signifikant häufiger bei okulärer Toxoplasmose als bei gesunden Infizierten ($p < 0.02$)
- Signifikant assoziiert mit rezidivierender okulärer Toxoplasmose ($p < 0.023$) und größeren Läsionen als bei Typ II Genotyp ($p < 0.013$)
- keinen Einfluss auf uni- oder bilaterale Manifestation und Lokalisation der Läsionen

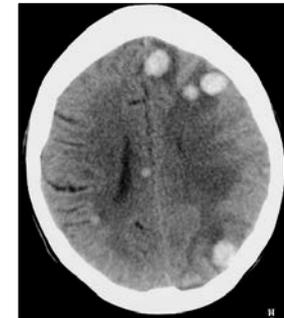


Weiterer Forschungsbedarf zur OT

- Was verbirgt sich an Toxoplasma-Stämmen hinter den nicht typisierbaren Stämmen?
- Gibt es neben der reduzierten Antikörperantwort und bestimmten Toxoplasma-Genotypen weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer OT
- Etablierung eines nationalen Registers für OT

Koninatale Toxoplasmose

- Primärinfektion in der Schwangerschaft
- diaplazentarer Transfer auf den Fötus
 - Abort
 - Schädigungen des ZNS
- Therapie-Indikation



stärkste Wirkung von teratogenen Substanzen



Konnatale Toxoplasmose - ein Rechenmodell (modifiziert für 2012)

RKI-Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“, Gesundh.-Wes., 56 (1994), 411-412)

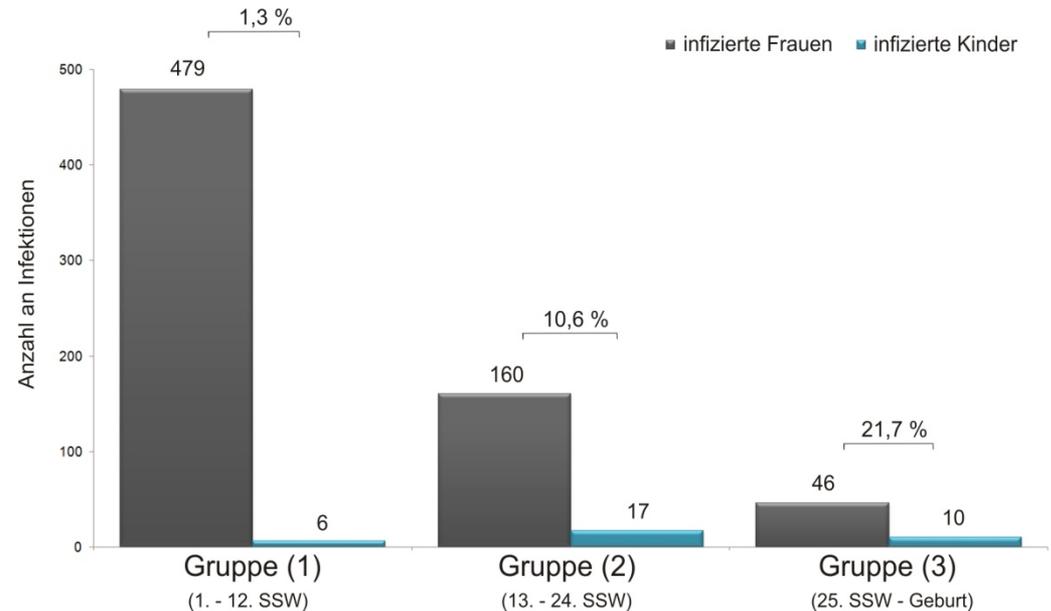
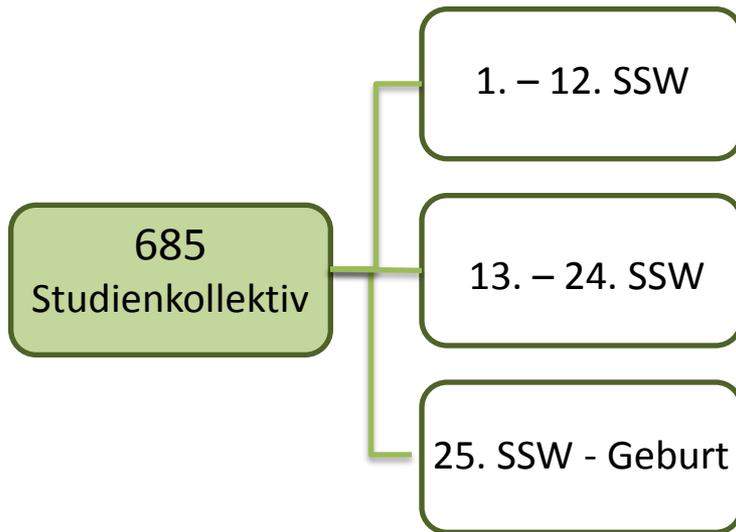
| | | |
|--|----------|------------|
| Lebendgeburten in Deutschland | = | 680.000 |
| - minus 30% immune Schwangere (204.000) -> | | 476.000 |
| Serokonversion (0.6%*) | = | 2.856 |
| | | |
| Pränatale Infektion (50%**) | = | 1.428 |
| -> Symptome bei Geburt (30%***) | = | 428 |
| -> Spätschäden (50% der bei Geburt symptomlosen Kinder**) | = | 500 |
| Geschädigte Individuen pro Jahr | = | 928 |

*Roos, Martius, Groß und Schrod, Obstet. Gynecol., 1993
und Daten von ToxoGynNet-D 2013

**Schätzung lt. verschiedener Publikationen
***Hotop, Hlobil und Groß, Clin Infect Dis 2012

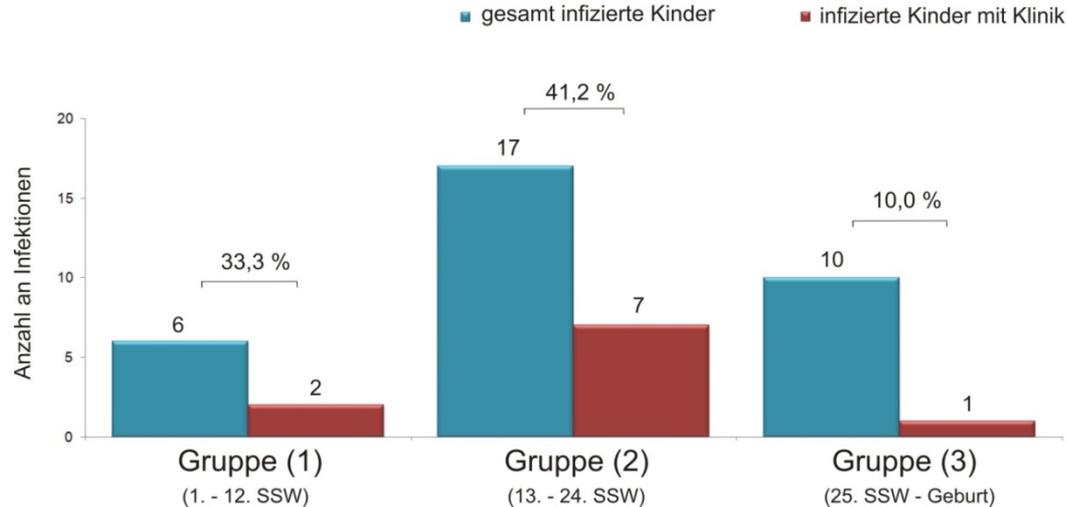
1 Kind auf 733
Lebendgeburten

Transmission von *T. gondii* auf den Fötus



Ø Transmissionsrate: 4,8 %

Klinische Manifestationsraten der konnatalen Toxoplasmose



Häufigkeit von klinischen Symptomen bei einer pränatalen Infektion:

30,3 % (10/33)

Risiko für ein pränatal infiziertes Kind mit klinischen Symptomen:

1,5 % (10/685)

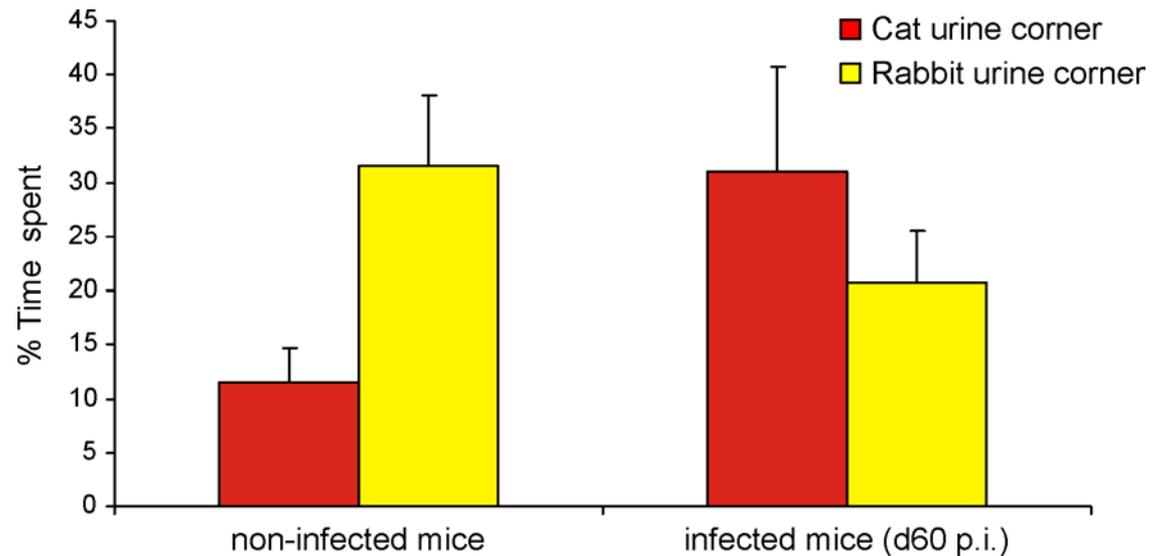
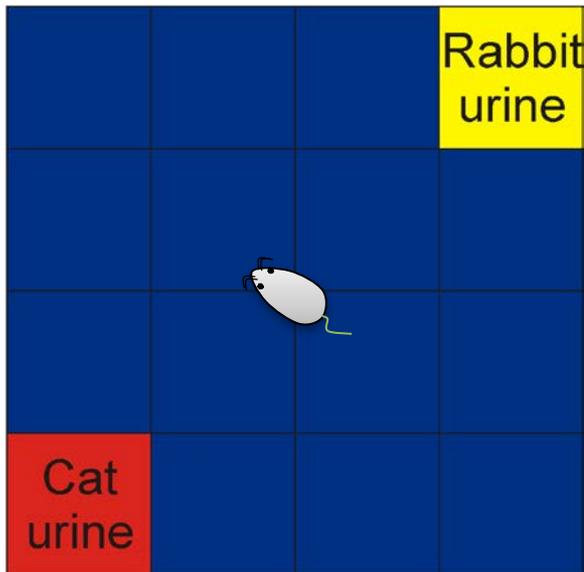
Ein schneller Therapiebeginn hat einen positiven Effekt auf die Manifestationsrate klinischer Symptome

| N = 33 | Wochen bis Beginn der Therapie | | |
|---|--------------------------------|-------------------|--------------------|
| | <4 (63.6%) | 4 - 8 (6.1%) | >8 (30.3%) |
| Spiramycin → PSF (Pyrimethamin + Sulfadiazin + Folinsäure) | | | |
| Infektion | 4 (2/2) | 0 | 0 |
| Klinische Symptome | 0 | 0 | 0 |
| nur PSF | | | |
| Infektion | 17 (6/11) | 2 (1/1) | 10 (5/5) |
| Klinische Symptome | 4 (0/4) | 0 | 7 (4/3) |
| Risiko für klinische Symptome | 19.0% | 0 | 70.0% |

Schlussfolgerungen

- **Weitere Forschung zur Risikobewertung von Oozysten- vs. Zysten-Infektion.**
- **Identifikation von Signaturen (Toxo-AK, Biomarker) für schwere kongenitale und okuläre Toxoplasmose Verläufe.**
- **Aktualisierung der Leitlinien für kongenitale Toxoplasmose inklusive Aufnahme des *Toxoplasma*-Screenings in die Schwangerenvorsorge.**

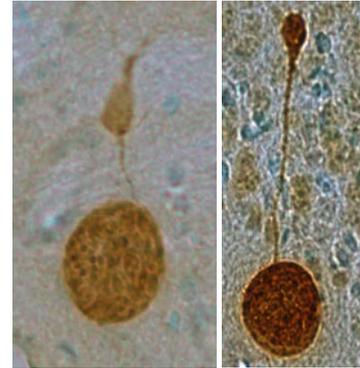
T. gondii manipuliert das Furchtverhalten von Mäusen



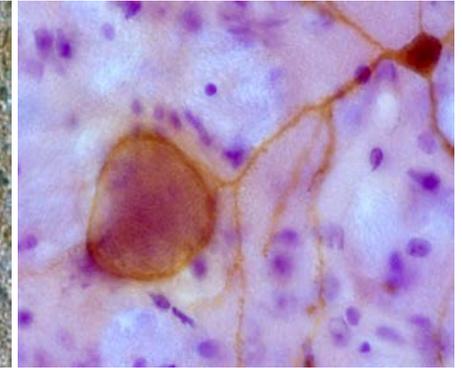
Haroon et al. 2012

***T. gondii* infiziert Neurone....**

Axonal infection

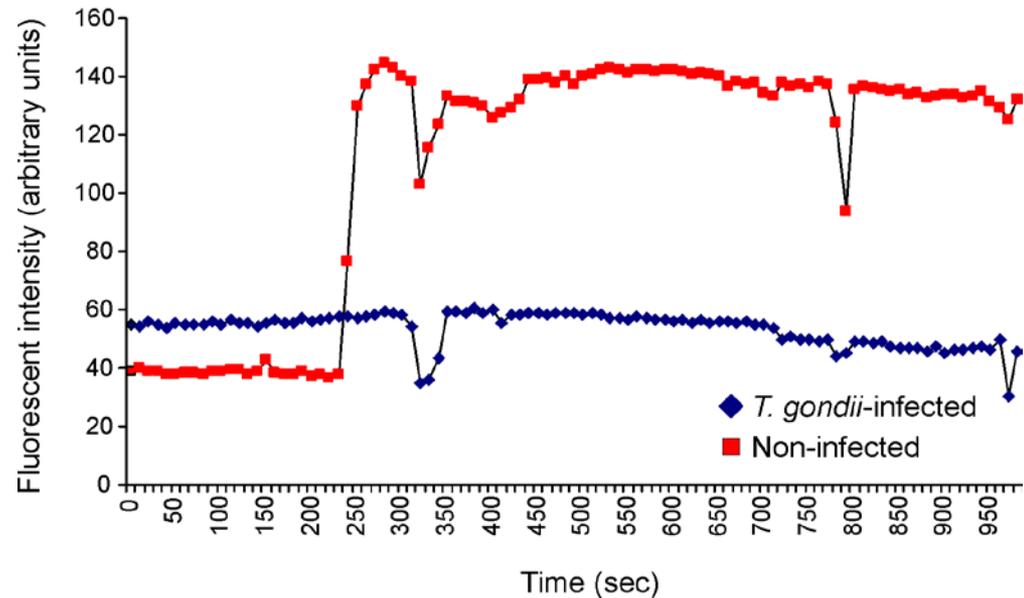


Dendritic infection



**... und inhibiert die
Funktion der Neurone.**

Live cell imaging of *T. gondii*-infected neurons



Verändert die persistierende Infektion des ZNS mit *T. gondii* das Verhalten infizierter Menschen?

Flegr et al. (2002) Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. BMC Infect Dis.

Hodková et al. (2007) Higher perceived dominance in Toxoplasma infected men--a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. Neuro Endocrinol Lett.

Beste et al. (2013) Latent Toxoplasma gondii infection leads to deficits in goal-directed behavior in healthy elderly. Neurobiol Aging.

Pedersen et al. (2012) Toxoplasma gondii infection and self-directed violence in mothers. Arch Gen Psychiatry.

The Lancet Infectious Diseases. Toxoplasma gondii: an unknown quantity. Lancet Infect Dis. 2012

Es sind weitere experimentelle und klinische Studien notwendig, um das Risiko einer Verhaltensänderung durch eine zerebrale Toxoplasmose beurteilen zu können.

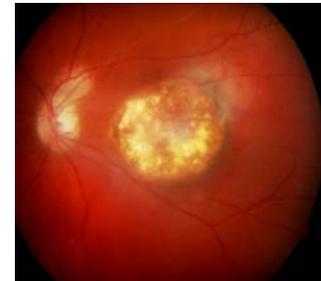
Offene Fragen

Veterinärmedizin:

- Durch welche Maßnahmen läßt sich der Eintrag von *T. gondii* in Tierbestände verringern und wie kann dies gemessen werden?
- Kann eine Vakzinierung die Infektionsrate von Nutztieren verringern?

Humanmedizin:

- Forschung zur Risikobewertung von Oozysten- vs. Zysten-Infektion.
- Signaturen (Toxo-AK, Biomarker) für schwere kongenitale und okuläre Toxoplasmose Verläufe
- Aktualisierung der Leitlinien für kongenitale Toxoplasmose inklusive Aufnahme des *Toxoplasma*-Screenings in die Schwangerenvorsorge.
- Bedeutung von *T. gondii* für menschliches Verhalten?



TOXONET 01

TOXONET 02

Veterinärmedizin

Dr. A. Daugsschieß
Dr. M. Ludewig/Prof. Dr. K. Fehlhauer
Dr. G. Schares
Dr. A. Tenter

Humanmedizin

Prof. Dr. W. Däubener
Prof. Dr. U. Groß
Prof. Dr. U. Pleyer

Pathogenese

Prof. Dr. O. Liesenfeld
Prof. Dr. C. Lüder
Prof. Dr. D. Schlüter