

# 40 Jahre Erfahrungen in der Toxoplasmose-Labordiagnostik

Statement von Univ. Prof. Dr. Herbert Auer

---



(C) Fotolia

Als das Protozoon *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) im Jahr 1908 von Nicolle & Manceaux in Tunesien aus dem Nager *Ctenodactylus gundi*, aus der Familie der Kammfinger isoliert wurde, war noch völlig unabsehbar, welche medizinische Bedeutung dieser 6 µm große parasitische Einzeller erlangen wird. Heute wissen wir sehr genau, dass *T. gondii* bei immunologisch gesunden Menschen nur selten (in ca. 5 % der Fälle) klinische Manifestationen verursacht wie beispielsweise Vergrößerung der Lymphknoten im Hals- und Nackenbereich oder leichtes Fieber und Kopfschmerzen.

Bei immunologisch eingeschränkten Personen wie etwa nach Organ- bzw. Gewebstransplantationen oder AIDS, vor allem aber bei ungeborenen Kindern (pränatale Toxoplasma-Infektionen bzw. eine pränatale Toxoplasmose) kann der Erreger jedoch schwere Schäden (klassische Trias: Hydrozephalus, Retinochorioidits, intrazerebrale Kalzifikationen) hervorrufen. Zudem wird *T. gondii* gerade in den letzten Jahren, basierend auf experimentellen Infektionen bei Labormäusen, immer wieder als Ursache von Verhaltensänderungen und/oder auch von Psychosen vermutet.<sup>1</sup>

Österreich hat im Jahre 1975 das obligatorische Toxoplasmose-Screening im Rahmen des Mutter-Kind-Passes eingeführt, da die Inzidenz der pränatalen Infektionen in den 1970er Jahren sehr hoch war (78 pro 10.000 Lebendgeburten). Das serologische Screening war sehr erfolgreich und hat zu einer deutlichen Abnahme pränataler Toxoplasma-Infektionen geführt (1 pro 10.000 Geburten).<sup>2</sup>

Auch wenn die Diagnostik von Toxoplasma-Infektionen in den letzten Jahren durch den Einsatz molekulargenetischer Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel DNS-Nachweis in Fruchtwasser oder Liquor cerebrospinalis, bereichert wurde, beruht die Labordiagnostik der Toxoplasma-Infektion nach wie vor auf dem Nachweis spezifischer Antikörper der Klassen M und G und auch des mittlerweile gut

densein lebender Toxoplasmen gebunden ist, womit wiederum zwei entscheidende Nachteile verknüpft sind: Zum einen müssen regelmäßig (alle 2 Tage) Labormäuse intra-peritoneal mit Toxoplasmen infiziert werden, zum anderen stellt das „Hantieren“ mit lebenden Erregern ein nicht verantwortbares Infektionsrisiko für das Laborpersonal dar.

### DAS SEROLOGISCHE SPEKTRUM

Das Spektrum der heute für den Nachweis spezifischer gegen *Toxoplasma gondii* gerichteter Antikörper zur Verfügung stehenden Testmethoden ist sehr breit. Die meisten davon basieren auf dem Prinzip der ELISA-Technik (bzw. Adaptionen davon) oder nützen „catching antibodies“, insbesondere für den IgM- oder IgA-Nachweis. Ebenso breit ist das Spektrum der in den verschiedenen von der Indus-



(C) Fotolia

**etablierten IgG-Aviditätstests:** Dazu sollen in Kurzform die wichtigsten Erfahrungen und Erkenntnisse einer 40jährigen Tätigkeit im österreichischen Toxoplasmose-Referenzlabor zusammengefasst werden.<sup>3,4</sup>

### DER SABIN-FELDMAN-TEST (SFT)

Der in den 1950er Jahren entwickelte und auch noch in den letzten Jahrzehnten als „Goldstandard“ deklarierte Sabin-Feldman-Test (SFT) gilt heute als überholt, vor allem weil die Durchführung dieses Tests an das permanente Vorhan-

trie angebotenen Tests eingesetzten Antigene bzw. Antigenpräparationen. Aber auch rekombinant hergestellte Antigene finden immer mehr Anwendung in den Antikörpertests, die heute allesamt ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität erreicht haben. Trotzdem ist noch immer die persönliche Expertise des Anwenders das Maß aller Dinge in der Labordiagnostik von Toxoplasma-Infektionen und vor allem in der Interpretation der serologischen Ergebnisse. Auch nach fast 40 Jahren Erfahrung in diesem Fachbereich treten mitunter Konstellationen von serologischen Ergeb-

nissen auf, die zu Diskussionen, Nachtstungen oder Testungen in anderen Untersuchungssystemen Anlass geben.

### **DAS DIAGNOSTISCHE PROCEDERE IN DER SCHWANGERSCHAFT (BASISTESTS)<sup>5</sup>**

Nach wie vor gilt, dass die erste serologische Untersuchung möglichst früh in der Schwangerschaft erfolgen soll. Dafür kann entweder ein Test, der allerdings mehrere Immunglobulinklassen, also vor allem IgM und IgG-Antikörper erfassen muss, eingesetzt werden oder man beginnt gleich mit dem **parallelen Austesten auf IgM- und IgG-Antikörper**. Können mit den Basistests keine spezifischen Antikörper nachgewiesen werden, so gilt die Schwangere als nicht-immun, sie sollte in 6–8-wöchigen Intervallen bis hin zur Geburt (Letztuntersuchung kurz vor oder bei der Geburt!) erneut getestet werden, um die serologische Negativität zu bestätigen. Sollte bei den Folgeuntersuchungen eine Serokonversion auftreten, kann der Infektionszeitpunkt sehr gut eingengt und mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden. Ergibt die Erstuntersuchung mit dem oder den Basistest(s) bereits ein positives Ergebnis, so muss abgeklärt werden, ob eine alte bzw. latente oder eine frische, rezente Infektion vorliegt.

### **DIE BEDEUTUNG VON IGM- UND IGG-AVIDITÄTS-TESTS**

■ **IGM-TESTS:** Der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper stellt nach wie vor einen sicheren Parameter für die Absicherung einer frischen Toxoplasma-Infektion dar. Allerdings kann dies nur durch einen **quantitativ** auswertbaren Test geschehen, da IgM-Antikörper in den heute zur Verfügung stehenden hochsensitiven Tests auch noch mehrere Jahre (bis zu 6 Jahren) nach der Primärinfektion im Serum nachweisbar sein können. Die Antikörperkonzentration nimmt im zeitlichen Verlauf nach der Infektion jedoch kontinuierlich ab. Die Abnahme der Antikörperkonzentration kann nur mit quantitativ auswertbaren IgM-Tests gemessen werden.

■ **IGG-AVIDITÄTSTESTS:** Frisch- oder Primoinfektionen gehen nie ohne den Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern einher! Bei einer Schwangeren mit negativem-IgM-Test und niedrigem Aviditätsindex kann daher auch keine Primoinfektion diagnostiziert werden. Insgesamt stellt der IgG-Aviditätstest jedoch eine beachtliche Bereicherung des labordiagnostischen Testinstrumentariums dar, weil damit vielen Schwangeren mit einem deutlichen IgG- und IgM-Spiegel eine unnötige Therapie erspart bleibt, allerdings nur dann, wenn der Aviditätsindex hoch ist. Andererseits kann auch bei lange zurückliegenden Infektionen der Aviditätsindex niedrig sein; wir schätzen, dass dies bei bis zu 20 % der Fälle so ist.

■ **IGM-PROBLEMATIK:** Es ist immer wieder zu beobachten, dass in Schwangerensereren IgM-Antikörper nachweisbar sind, jedoch keine IgG-Antikörper gemessen werden können. Es gibt zwei Erklärungen für dieses Phänomen: Es kann sich dabei um eine ganz frische Toxoplasma-Infektion handeln oder es liegt eine Infektion mit einem anderen, möglicherweise viralen Krankheitserreger vor. Dieses Phänomen lässt sich leicht klären, wenn bei der Schwangeren 2 Wochen später nochmals ein Antikörpertest (IgM- und IgG) durchgeführt wird. Sind nach 2 Wochen spezifische IgG-Antikörper nachweisbar, liegt eine Frischinfektion vor, die behandelt werden muss; wird kein IgG-Spiegel gemessen, handelt es sich um eine Infektion durch einen oder mehrere Infektionserreger anderer Art, jedenfalls nicht um *Toxoplasma gondii*. Sicherheitshalber kann noch eine 3. Serumprobe weitere zwei Wochen später durchgeführt werden, um den negativen IgG-Befund ein zweites Mal zu bestätigen.

*Nun hat aber das Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Umweltschutz im neuesten Leitfaden zum „Ausfüllen des Mutter-Kind-Passes“<sup>6</sup> wörtlich auf Seite 29 vorgegeben, dass beim Nachweis von Toxoplasma-spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern mittels Immunoassays „Eine Quantifizierung der IgG-Antikörper durch Angabe in Titerstufen oder Units“ erfolgen soll, aber eine Umrechnung der Units in Titerstufen soll NICHT vorgenommen werden“.*

### **UMRECHNUNG VON TESTERGEBNISSEN IN TITER**

Seit der Einführung des obligatorischen Schwangeren-Screenings im Rahmen des Mutter-Kind-Passes im Jahre 1975 wurden verschiedene Testsysteme eingesetzt: Zuerst kam fast ausschließlich der Sabin-Feldman-Test (SFT) zur Anwendung, der allerdings nur in wenigen Laboratorien durchgeführt wurde. Diesem folgte der Indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) unter Einsatz eines IgM-IgG- und IgA-Konjugats, der auch noch heute in unserem Institut als Basistest eingesetzt wird. Die Ergebnisse der beiden genannten Tests (SFT und IIFT) wurden in Titern angegeben. An diese Titerangaben haben sich die zuweisenden



(C) Fotolia

Ärzte, v. a. Allgemeinmediziner, Gynäkologen und Laborärzte im Laufe der Zeit offenbar so gewöhnt, dass sie diese auch nach der Umstellung auf ELISA-basierte Tests von den Labors anforderten. Die Diagnostika-Industrie hat teilweise darauf reagiert und Umrechnungstabellen zusammengestellt, in denen ELISA- oder Antikörpereinheiten in Titer umgerechnet werden konnten, was prinzipiell aber gar nicht möglich ist. Trotzdem waren zum allgemeinen Erstaunen die umgerechneten Titer im Großen und Ganzen zwar nicht wirklich richtig, aber doch bis zu einem gewissen Maße vergleichbar. Nun hat aber das Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Umweltschutz im neuesten Leitfaden zum „Ausfüllen des Mutter-Kind-Passes“<sup>6</sup> wörtlich auf Seite 29 vorgegeben, dass beim Nachweis von Toxoplasmaspezifischen IgG- und IgM-Antikörpern mittels Immunoassays „Eine Quantifizierung der IgG-Antikörper durch Angabe in Titerstufen oder Units“ erfolgen soll, aber eine Umrechnung der Units in Titerstufen soll NICHT vorgenommen werden“.

Damit ist die Sachlage klar: Es dürfen „Units“ oder Titer verwendet werden, aber es dürfen die in den Tests erhobenen „Units“ nicht in Titer umgerechnet werden (nach welchem Algorithmus auch immer).

#### Referenzen:

1. Flegr J, Prandota J, Sovickova M, Israili ZH (2014): Toxoplasmosis – a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burdens in a set of 88 countries. *PLOS One* 9: e90203
2. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M (2014): The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *CID* 60 (2): e4-e10
3. Auer H, Vander-Möse A, Aspöck H (2003): Die verwirrende Vielfalt der IgM-Tests in der Diagnostik von Toxoplasma-Infektionen: Versuch einer optimalen Strategie. *Wien Klin Wochenschr* 115 (Suppl 3): 18-22
4. Auer H, Vander-Möse A, Picher O, Aspöck H (2005): Toxoplasrose-Ringversuche in Österreich: Ergebnisse und Grenzen des serologischen Schwangerscreenings. *Wien Klin Wochenschr* 117 (Suppl 4): 20-28
5. Österreichische Richtlinie für das Toxoplasrose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit, Jänner 2013
6. Leitfaden zum „Ausfüllen des Mutter-Kind-Passes“: [https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/0/4/6/CH1101/CMS1310413628758/mukipass\\_leitfaden\\_.pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/0/4/6/CH1101/CMS1310413628758/mukipass_leitfaden_.pdf)



Univ. Prof. Dr. Herbert Auer  
Medizinische Universität Wien  
Medizinische Parasitologie  
Institut für Spezifische Prophylaxe  
und Tropenmedizin  
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15