

Problematik der serologischen Diagnostik zur Erfassung einer Primärinfektion mit *Toxoplasma gondii* unter besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaftsüberwachung

Problems in the Serological Diagnostics for the Detection of a Primary Infection by *Toxoplasma gondii* Especially Concerning the Supervision During Pregnancy

Th. Mertes, M. Putzker, D. Sobe und B. U. Suchatzki

Aus dem Fachbereich II – Medizinische Mikrobiologie – des Ernst-Rodenwaldt-Institutes Koblenz (Leiter: Dr. med. D. Sobe) und dem Medizinisch-diagnostischen Labor Neuwied (Leiter: Dr. med. B. U. Suchatzki)

Zusammenfassung:

Nur durch ein Toxoplasma-Antikörper-Screening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien ist eine durchgreifende Senkung der konnatalen Toxoplasmose zu erwarten.

Während in der Schwangerschaftsplanung zur Klärung einer Immunität das Vorkommen von IgG ausreicht, muß bei Graviden ohne zurückliegende Toxoplasma-Infektion eine umfassende Diagnostik zum Ausschluß einer Primärinfektion mit diesem Erreger betrieben werden. Sie sollte aus einer Kombination mehrerer Testverfahren bestehen. Es bietet sich hier neben der standardisierten KBR die Feststellung spezifischer IgM-Antikörper mit IIFT, ISAGA und Enzymimmunoassay (EIA) an. Da die IgM-Antikörper viele Monate persistieren können, sollte zur genaueren Datierung des Infektionszeitpunktes zusätzlich nach IgG-Antikörpern mit Sabin-Feldmann-Test bzw. der direkten Agglutination oder mit IgG-IIFT bzw. IgG-EIA gesucht werden.

*Beim Vergleich acht verschiedener kommerziell erhältlicher Testkits zur Ermittlung von IgM-Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* (ISAGA, IIFT und 6 EIA) ergaben sich diskrepante Ergebnisse. In einer 73 Seren umfassenden Gruppe von Patienten mit klinischem Verdacht auf Toxoplasmose ließen sich 25- bis 34mal, in einer weiteren aus 80 Seren Gravider 1- bis 5mal IgM-Antikörper detektieren. In dem Gesamtkollektiv von 153 Seren wurde in 46 Fällen mit mindestens einem Test ein positives IgM-Ergebnis erzielt. Von diesen 46 Proben zeigten 20 (= 43,5%) in allen acht verwendeten Tests IgM-Antikörper an. Während bei 29 (= 39,7%) der Patientenserien mit serologischer Bestätigung einer floriden Mononukleose der IgM-IIFT und die sechs eingesetzten EIA mindestens einmal ein positives Toxoplasma-IgM-Ergebnis aufwiesen, war der ISAGA in diesen Fällen eindeutig negativ.*

Daraus ergibt sich, daß IgM-Befunde mit Zurückhaltung zu interpretieren und in Einzelfällen Kontrolluntersuchungen unerlässlich sind.

Schlüsselwörter:

Toxoplasmose – Primärinfektion – Mutterschaftsvorsorge

Summary:

An essential decrease of congenital toxoplasmosis is only to be expected by using screening-methods for toxoplasma antibodies in the scale of maternity directions. During the phase of planning pregnancy detecting of immunoglobulin G is sufficient for diagnosing immunity, however, an extensive examination to eliminate primary infection by this organism is necessary in pregnancy. Diagnosis should consist of several test procedures. Apart from standardized CFT the detection of specific immunoglobulin M by IIFA, ISAGA and EIA is commendable. Due to the persistence of IgM antibodies for a lot of months the exact moment of infection should be determined by the positive proof of IgG antibodies additionally using dye-test, direct agglutination, IgG-IIFA or IgG-EIA.

*Comparing eight different commercially available test procedures detecting IgM antibodies directed to *T. gondii* (ISAGA, IIFA and six EIA) discrepant results turned out. In a collective of 73 sera from patients with clinical suspicion of toxoplasmosis 25 up to 34 times and in a collective of 80 sera from pregnant women 1 up to 5 times IgM antibodies were found.*

In the complete collective (n = 153) a positive result for IgM in 46 cases achieved at least in one test. However 20 samples of these (= 43,5%) showed IgM antibodies in eight tests. All test procedures except ISAGA showed at least one positive detection of IgM antibodies in 29 patients sera (= 39,7%) with serologically proved acute infectious mononucleosis.

*It follows from these results that laboratory reports concerning IgM antibodies directed to *T. gondii* have to be interpreted very cautiously. In individual cases follow-up-examinations are inevitable.*

Keywords:

Toxoplasmosis – primary infection – pregnancy care program

Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland gehört die Screening-Untersuchung auf Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* nicht zu den Regelleistungen der Mutterschaftsvorsorge. Diese Untersuchung kann demgemäß nur bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere „latente Infektionen“ vorgenommen und abgerechnet werden.

Dies hat zur Folge, daß lediglich ca. ein Sechstel der Schwangeren nach den Mutterschaftsrichtlinien auf Toxoplasma-Antikörper untersucht werden (1). Hiermit ist keine generelle Senkung der Anzahl konnataler Infektionen zu erzielen (2).

In den Verfahrensrichtlinien für die Laboratoriumsdiagnostik von parasitären Infektionen beim Menschen finden sich genaue Angaben über die Routinemethoden zur Bestimmung von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii*: Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT) mit polyvalentem Konjugat, Sabin-Feldmann-Test (SFT), standardisierte Komplement-Bindungsreaktion (KBR). Auch wird erwähnt, daß zur Erkennung einer aktiven Infektion neben der KBR Methoden zur Identifizierung spezifischer IgM-Antikörper wie der Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA) und Enzymimmunoassays (EIA) durchgeführt werden können (3). Die IgM-Suche spielt bei der Mutterschaftsvorsorge insofern eine Rolle, als nur während der Gravidität erworbene *Toxoplasma gondii*-Primärinfektionen eine Fetopathie auslösen können (4). Außerdem ist der IgM-Nachweis das entscheidende Kriterium, um eine konnatale Toxoplasmose zu konstatieren (5, 6).

Die vorliegende Studie stellt die Ergebnisse kommerzieller Testkits (ISAGA, IIFT, sechs μ -capture-EIA) zum Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* gegenüber.

Material und Methoden

Es wurden 153 Patientenserumproben mittels verschiedener kommerziell erhältlicher Testverfahren zum Nachweis spezifischer IgM-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* untersucht. Zur Anwendung gelangten: Toxo-ISAGA, BioMerieux; sechs μ -capture-Enzymimmunoassays (ETI-TOXOK-M reverse, Sorin; Toxo-M EIA, Abbott; Toxo-IgM EIA,

Tab. 1: Anzahl der positiven Resultate von acht kommerziell erhältlichen Testsystemen zum Nachweis von IgM-Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* im Serum.

A₁: Patienten mit klinischem Verdacht auf Toxoplasmose
A₂: Patienten aus Kollektiv A₁ mit serologisch nachgewiesener florider Mononukleose
B: Gravidae im Rahmen der Schwangerschaftsüberwachung

verwendetes Testsystem	A ₁ (n = 73)	A ₂ (n = 29)	B (n = 80)
Toxo-M EIA (Abbott)	27	1	5
Toxo-IgM EIA (BioMerieux)	32	5	5
Freka-Captia Toxo-M (Fresenius)	34	6	3
Toxonostika IgM (Organon)	25	1	1
Platelia Toxo IgM (Pasteur)	31	1	5
ETI-TOXOK-M reverse (Sorin)	26	1	3
Toxo-ISAGA (BioMerieux)	28	0	3
Toxo-Spot I.I.F. (BioMerieux)	29	3	1

BioMerieux; Toxonostika IgM, Organon; Freka-Captia Toxo-M, Fresenius; Platelia Toxo IgM, Pasteur) sowie ein indirekter Immunfluoreszenztest (Toxo-Spot I.I.F., BioMerieux).

Das Probengut umfaßte 80 Seren Gravidar, überprüft in der Mutterschaftsvorsorge, sowie 73 Patientenserumproben mit klinischem Verdacht auf Toxoplasmose in Form von zervikalen bzw. generalisierten Lymphadenopathien mit Fieber. Diese 73 Seren wurden zum Ausschluß einer floriden Mononukleose auf heterophile Antikörper (Mononukleose-Schnelltest, Oxoid; Paul-Bunnell-Test, BioMerieux) und spezifische IgM-Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus-Capsidantigen (EBV-IgM-ELA-Test, Medac) untersucht.

Weiterhin wurden alle 153 Seren auf Rheumafaktoren mittels Latex-Agglutination (RA Test, Ortho) getestet. Die Durchführung der verschiedenen Systeme folgte den Angaben der Hersteller.

Ergebnisse

Die 73 Seren von Patienten mit klinischem Verdacht auf Toxoplasmose erbrachten 41mal in mindestens einem Test IgM-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*. 19 dieser 41 Seren (= 46%) waren in allen acht durchgeführten Tests positiv. Die positiven Testergebnisse schwankten zwischen 25 (Toxonostika IgM, Organon) und 34 (Freka-Captia Toxo-M, Fresenius). Die Anzahl der positiven Resultate des Toxo-Spot I.I.F., BioMerieux (= 29) und des Toxo-ISAGA, BioMerieux (= 28) befand sich jeweils im Bereich des Mittelwertes der sechs Enzymimmunoassays (= 29,2; Standardabweichung = 3,66). Beim Vergleich der sechs EIA untereinander stimmten die positiven Ergebnisse in 20 Fällen überein.

Bei 29 dieser 73 Patientenserumproben trat infektionsserologisch eine floride Mononukleose zutage. In diesen Fällen erkannten der Toxo-Spot I.I.F., BioMerieux dreimal, die EIA Freka-Captia Toxo-M, Fresenius bzw. Toxo-IgM EIA, BioMerieux sechs- bzw. fünfmal und die übrigen EIA je einmal IgM-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*. Der Toxo-ISAGA, BioMerieux war in diesen Fällen eindeutig negativ.

Von den 80 Seren Gravidar waren insgesamt fünf in mindestens einem Test positiv, eine positive Übereinstimmung aller acht Testsysteme gab es nur in einem Fall. Die Menge der positiven Ergebnisse lag zwischen einmal (Toxo-Spot I.I.F., BioMerieux; Toxonostika IgM, Organon), dreimal (Toxo-ISAGA, BioMerieux; Freka-Captia Toxo-M, Fresenius; ETI-TOXOK-M reverse, Sorin) und fünfmal (Toxo-IgM EIA, BioMerieux; Toxo-M EIA, Abbott; Platelia Toxo IgM, Pasteur). Eine Darstellung der positiven Testergebnisse verzeichnen Tabelle 1 und 2.

Bei der Gesamtheit von 153 Seren konnten viermal Rheumafaktoren (RA Test, Ortho) nachgewiesen werden. In keinem dieser vier Fälle zeigte eines der untersuchten Testsysteme ein positives IgM-Ergebnis an.

Diskussion

Eine Primärinfektion des gesunden Menschen mit *Toxoplasma gondii* verursacht nur bei weniger als 50% der Infizierten eine Symptomatik. Den meist milden Krankheitsverlauf kennzeichnen Lymphknotenvergrößerung, leichter Temperaturanstieg und Abgeschlagenheit (7, 8). Die Reaktivierung einer latenten Toxoplasmeninfektion stellt ein seltenes Ereignis dar und findet sich meist bei immunsupprimierten Patienten. Bei HIV-Infizierten kann

Tab. 2: Anzahl der Seren, die bei der angegebenen Anzahl von Testsystemen zu positiven Ergebnissen führten

Anzahl positiver Testergebnisse	Patienten mit klin. V. a. Toxoplasmose (n = 73)	Gravidae (n = 80)	gesamt (n = 153)
8	19	1	20
7	3	0	3
6	5	0	5
5	0	2	2
4	0	2	2
3	4	0	4
2	7	0	7
1	3	0	3
0	32	75	107

eine solche Reaktivierung jedoch eine lebensbedrohliche Enzephalitis oder Pneumonie hervorrufen (9, 10). Eine Primärinfektion während der Gravidität bedingt abhängig vom Schwangerschaftszeitpunkt (im 1. Trimenon zu 15%, im zweiten zu 45% und im dritten zu 68%) eine Infektion des Feten. Das Risiko eines Aborts oder einer kindlichen Schädigung ist indessen bei Infektionen vor der 20. Schwangerschaftswoche besonders groß (4). Während die Geburt von Kindern mit schwerer systemischer bzw. neurologischer Erkrankung (floride Enzephalitis, Hydrozephalus, Mikrophthalmie) selten auftritt, ist die Geburt von subklinisch infizierten Kindern, die erst später durch postenzephalische Symptome, wie Entwicklungsstörungen, Intelligenzdefekte, Hörstörungen, Chorioretinitis und epileptiforme Anfälle auffallen, relativ häufig (4, 11, 12).

Da die Anzahl pränatal durch *Toxoplasma gondii* infizierter Kinder in der BRD auf ca. 1000/Jahr geschätzt und die Kosten für die pflegerischen und sozialen Aufwendungen auf 70 000 DM pro Kind und Jahr beziffert werden, stellt die konnatale Toxoplasmose einen erheblichen sozioökonomischen Faktor dar (12).

Diese Gründe machen die Forderung verständlich, auch in der Bundesrepublik Deutschland das Toxoplasma-Antikörper-Screening zu den Regelleistungen der Mutterschaftsvorsorge zu erheben, wie dies z. B. in Frankreich und Österreich der Fall ist (1, 13, 14).

Als infektionsserologische Methoden zur Eruierung einer Immunität gegen bzw. einer Primärinfektion mit *Toxoplasma gondii* gelten gemäß den Verfahrensrichtlinien für die Laboratoriumsdiagnostik von parasitären Infektionen beim Menschen der Indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) mit polyvalentem Konjugat, der Sabin-Feldmann-Test (SFT) und die standardisierte Komplementbindungsreaktion (KBR) (3). Eine dem SFT gleichwertige Untersuchung stellt die direkte Agglutination (DA) dar (2, 15).

Wenngleich die Konstellation dieser Laborparameter sichere Anzeichen für eine stattgefunden Infektion mit *Toxoplasma gondii* liefert, läßt sie in einigen Fällen keine konkrete Aussage über den Infektionszeitpunkt zu.

Aufgrund eines erhöhten Titers in der standardisierten KBR ($\geq 1:20$) ist eine aktive Infektion zwar zu vermuten; da sich die KBR-Titer allerdings länger als 12 Monate p. i. über diesem Wert bewegen können, wird eine frische Infektion nur durch eine Titerbewegung in einem Zweitserum sicher erfaßt (4). Auch hohe Titer im SFT vermögen jahrelang zu persistieren (4, 16). Deshalb wird neben der KBR die Aufdeckung spezifischer IgM-Antikörper mittels ISAGA und EIA zur Diagnostik der Primärinfektion mit *Toxoplasma gondii* empfohlen (3-6, 16-26).

Ziel dieser Studie war die Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Nachweis von IgM-Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii*, die mittels eines kommerziell erhältlichen ISAGA, sechs verschiedener μ -capture-EIA und eines IIFT erzielt wurden.

Von den 153 untersuchten Seren waren 107 eindeutig negativ, wohingegen 46 Seren in mindestens einem Testverfahren positiv reagierten. Lediglich bei 20 dieser 46 Seren (= 43,5%) ergaben sich in allen acht der verwendeten Testsysteme positive Resultate (vgl. Tab. 1).

Mangels fehlender Referenzmethode soll kein Qualitätsurteil über die einzelnen Testverfahren abgegeben werden. Es ist aber festzustellen, daß die Testergebnisse deutlich divergierten. So wurden bei den 73 Patienten mit Verdacht auf Toxoplasmose 25- bis 34mal, bei den 80 Schwangeren-Seren ein- bis fünfmal Antikörper der IgM-Klasse gegen *Toxoplasma gondii* detektiert.

Die Gründe für die diskrepanten Ergebnisse beruhen vermutlich vor allem auf der von den einzelnen Anbietern gewünschten Sensitivität ihrer Testsysteme. Das Anliegen der möglichst frühzeitigen Erfassung von Primärinfektionen konkurriert mit dem der Mutterschaftsvorsorge, Tests auf Antikörper der IgM-Klasse nicht allzulange p. i. positiv ausfallen zu lassen, da eine Toxoplasmen-Primärinfektion kurz vor der Gravidität für den Feten ohne Relevanz ist (4). Für die Schwangerschaftsvorsorge wäre es deswegen wünschenswert, daß mit dem Erscheinen von IgM-Antikörpern tatsächlich nur frische, evtl. in den letzten drei bis sechs Monaten erworbene Infektionen erfaßt werden.

Der ISAGA weist in der Mehrzahl der Fälle noch sechs bis acht Monate, in einzelnen Fällen bis 17 Monate p. i. auf IgM-Antikörper hin (16). Von anderen Autoren wurde die Sensitivität sieben bis neun Monate p. i. für den ISAGA mit 94% und für Doppelsandwich-EIA mit 68% angegeben (18). Diese und auch andere Studien belegen, daß der IgM-IIFT die geringste Sensitivität besitzt (5, 20, 23, 24, 25, 26, 27).

In der Option der Austitration von Seren, verknüpft mit einer hohen Sensitivität, liegt der Vorteil des ISAGA. Hierbei lassen Titerbewegungen bei Kontrolluntersuchungen eine genauere Aussage über den Infektionszeitpunkt erwarten (5, 6, 16).

Bei den 29 Patienten mit florider Mononukleose zeigten der Freka-Captia Toxo M, Fresenius, und der Toxo-IgM EIA, BioMerieux, in vier Fällen IgM-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* an, die übrigen Tests (standardisierte KBR, ISAGA, IgM-IIFT, und vier EIA) reagierten eindeutig negativ. Eine floride EBV-Infektion kann somit zumindest bei einigen Testsystemen das Toxo-IgM-Resultat beeinflussen. Probleme in der Serodiagnostik bei Patienten mit infektiöser Mononukleose sind ebenso bei Vorliegen einer Infektion mit anderen Erregern beschrieben worden (28, 29, 30, 31).

Die in vier Patientenseren festgestellten Rheumafaktoren verursachten in keinem der acht durchgeführten Testsysteme ein falsch positives Ergebnis. Trotzdem sei angemerkt, daß bei Vorhandensein von Rheumafaktoren im Serum nicht nur beim IIFT, sondern ebenfalls bei μ -capture EIA falsch positive Ergebnisse möglich sind. Auf eine Vorbehandlung des Serums mit RF-Absorbens sollte hier also gleichfalls nicht verzichtet werden (32).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch ein positiver IgM-Befund, verbunden mit höheren KBR- und SFT-Titern, keinen eindeutigen Hinweis auf den Infektionszeit-

punkt zu geben vermag und daß in einigen Fällen seine Datierung vor oder nach Konzeption ein diffiziles Unterfangen darstellt.

Infolge der Durchseuchungsrate mit *Toxoplasma gondii* bei Frauen im gebärfähigen Alter von 30 bis 40% und der zuweilen während der Gravidität labor diagnostisch schwierigen Interpretation der Toxoplasmose erscheint ein Toxoplasma-Antikörper-Screening nicht allein während der Schwangerschaft, sondern schon bei ihrer Planung wünschenswert. Die 60 bis 70% der Frauen ohne Immunität sollten dann im Verlaufe der Gravidität im dritten, im fünften bis sechsten und im achten Schwangerschaftsmonat auf Toxoplasma gondii-Antikörper kontrolliert werden (4). Durch den bekannten Ausgangswert vor der Konzeption (keine Immunität) und nachfolgende Untersuchungen bestünde die Chance einer sichereren Einordnung der Laborwerte und damit im positiven Fall eine deutlichere Indikation zur Therapie. Eine zuverlässige Toxoplasmose-Diagnostik kann nur mittels einer Kombination aus verschiedenen standardisierten Testverfahren durchgeführt werden. Diese Standardisierung konnte beim IgM-Nachweis noch nicht verwirklicht werden, ist für die Zukunft aber dringlichst zu fordern.

Anschrift der Autoren:

Dr. med. Thomas Mertes
Bundeswehrzentrankrankenhaus
Infektionsstation
Rübenacher Straße 170
5400 Koblenz

Dipl.-Biol. Michael Putzker
Dr. med. Dirck Sobe
Ernst-Rodenwaldt-Institut
Postfach 7340
5400 Koblenz

Dr. med. Bernd-Ulrich Suchatzki
Medizinisch-diagnostisches Labor
Dahlbachsweg 8
5450 Neuwied

□

Schrifttum:

1. JANITSCHKE, K.: Toxoplasmose-Vorsorge nach den Mutterschafts- und Kinder-Richtlinien. Bundesgesundhbl. 5, 210-212 (1990).
2. JANITSCHKE, K., BUSCH, W., KELLERSHOFEN, C.: Untersuchungen zur Anwendbarkeit der direkten Agglutination zur Toxoplasmoseüberwachung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge. Imm. Inf. 16, 189-191 (1988).
3. JANITSCHKE, K., SAATHOFF, M., SEITZ, M. H.: Verfahrensrichtlinien für die Laboratoriumsdiagnostik von parasitären Infektionen beim Menschen. VI. Spezielle Routine-methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Toxoplasma gondii. Lab.med. 14, Nr. 6: BDL 59-63 (1990).
4. ENDERS, G.: Infektionen und Impfungen während der Schwangerschaft. Urban und Schwarzenberg (1988).
5. BRADE, V., HARMS, D.: Konnatale Toxoplasmose: Leistungsfähigkeit der modernen IgM-Serodiagnostik am Beispiel von Problemfällen. Imm. Inf. 16, 104-108 (1988).
6. SKINNER, L. J., CHATTERTON, J. M. W., LOSS, A. W. L., MOIR, I. L.: The use of an IgM immunosorbent agglutination assay to diagnose congenital toxoplasmosis. J. Med. Microbiol. 28, 125-128 (1989).
7. CHOWDHURY, M. N.: Toxoplasmosis: a review. J. Med. 17, 373-396 (1986).
8. KRICK, J. A., REMINGTON, J. S.: Toxoplasmosis in adults. An overview. N. Engl. J. Med. 298, 550-553 (1978).
9. LUFT, B. J., REMINGTON, J. S.: Toxoplasmic encephalitis. J. Infect. Dis. 157, 1-7 (1988).
10. SUZUKI, Y., ISRAELSKI, D. M., DANNEMANN, B. R., STEPICK-BIECK, P., THULLIEZ, P., REMINGTON, J. S.: Diagnosis of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome by using a new serologic method. J. Clin. Microbiol. 26, 2541-2543 (1988).
11. STAGNO, S.: Congenital toxoplasmosis. Amer. J. Dis. Child. 134, 635-637 (1980).
12. WERNER, H., JANITSCHKE, K.: Serodiagnostik der Toxoplasmose. Aktuelle Probleme unter besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaft. Kassenarzt 38, 40-45 (1985).
13. MASS, G., GIESING, M.: Toxoplasma-Infektionen. Untersuchungen zur Häufigkeit in Deutschland. Münch. Med. Wschr. 131, 564-567 (1989).
14. PRÖMPELER, H. J., PETERSEN, E. E.: Toxoplasmose-Diagnostik in der Schwangerschaft. Geburtsh. Frauenheilk. 49, 642-648 (1989).
15. DESMONTS, G., THULLIEZ, P.: The toxoplasma agglutination antigen as a tool for routine screening and diagnosis of toxoplasma infection in the mother and infant. Dev. Biol. Stand. 62, 31 (1985).
16. SAATHOFF, M., SEITZ, H. M.: Untersuchungen zum Nachweis von Toxoplasma-spezifischen IgM-Antikörpern - Vergleich von ISAGA (Immunosorbent Agglutination Assay) und Immunfluoreszenz-Ergebnissen. Z. Geburtsh. u. Perinat. 189, 73-78 (1985).
17. BALFOUR, A. H., HARFORD, J. P., GOODALL, M.: Use of monoclonal antibodies in an ELISA to detect IgM class antibodies specific for Toxoplasma gondii. J. Clin. Pathol. 40, 853-857 (1987).
18. DEL BONO, V., CANESSA, A., BRUZZI, P., FIORELLI, M. A., TERRAGNA, A.: Significance of specific immunoglobulin M in the chronological diagnosis of 38 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. J. Clin. Microbiol. 27, 2133-2135 (1989).
19. SLUITERS, J. F., BALK, A. H., ESSED, C. E., MOCHTAR, B., WEIMAR, W., SIMOONS, M. L., IJZERMAN, E. P.: Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for immunoglobulin G and four immunoassays for immunoglobulin M to Toxoplasma gondii in a series of heart transplant recipients. J. Clin. Microbiol. 27, 529-535 (1989).
20. DESMONTS, G., NAOI, Y., REMINGTON, J. S.: Immunoglobulin M-immunosorbent Agglutination Assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired Toxoplasma infections. J. Clin. Microbiol. 14, 486-491 (1981).
21. NAOI, Y., REMINGTON, J. S.: An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to Toxoplasma gondii: Use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. J. Inf. Dis. 142, 757-766 (1980).
22. NAOI, Y., BARNETT, E. V., REMINGTON, J. S.: Method for avoiding false positive results occurring in IgM enzyme-linked immunosorbent assays due to the presence of both rheumatoid factor and antinuclear antibodies. J. Clin. Microbiol. 14, 73-78 (1981).
23. VAN LOON, A. M., VAN DER LOGT, J. T. M., HEESSEN, F. W. A., VAN DER VEEN, J.: Enzyme linked immunosorbent assay, that uses labeled antigen for detection of immunoglobulin M and A antibodies in toxoplasmosis: comparison with indirect immunofluorescence and double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 17, 997-1004 (1983).
24. TOMASI, J. P., SCHLIT, A. F., STADTBAEDER, S.: Rapid double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detection of human immunoglobulin M anti-Toxoplasma gondii antibodies. J. Clin. Microbiol. 24, 849-850 (1986).
25. WIELLAARD, F., VAN GRUITHUIJSEN, H., DUERMEYER, W., JOSS, A. W., SKINNER, L., WILLIAMS, H., VAN ELVEN, E. H.: Diagnosis of acute toxoplasmosis by an enzyme immunoassay for specific immunoglobulin M antibodies. J. Clin. Microbiol. 17, 981-987 (1983).
26. LIN, T. M., CHIN-SEE, M. W., HALBERT, S. P., JOSEPH, J. M.: An enzyme immunoassay for immunoglobulin M antibodies to Toxoplasma gondii which is not affected by rheumatoid factor or immunoglobulin G antibodies. J. Clin. Microbiol. 23, 77-82 (1986).
27. BROOKS, R. G., McCABE, R. E., REMINGTON, J. S.: Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev. Infect. Dis. 4, 775-782 (1987).
28. LINDE, A., FRIDELE, E., DAHL, H., ANDERSSON, J., BIBERFELD, P., WAHREN, B.: Effect of primary Epstein-Barr Virus infection on Human Herpesvirus b, Cytomegalovirus and Measles Virus Immunoglobulin G titers. J. Clin. Microbiol. 28, 211-215 (1990).
29. STIERNSTEDT, G., GRANSTRÖM, M., HEDERSTEDT, B., SKÖLDENBERG, B.: Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. J. Clin. Microbiol. 21, 819-823 (1985).
30. ACKERMANN, R.: Labor Lemphried-Lempke, Köln. Persönliche Mitteilung.
31. BAUER, G.: Hygiene-Institut der Universität Freiburg. Persönliche Mitteilung.
32. FELDNER, F.: RF-Absorbens: IgM-Antikörperbestimmung ohne Rheumafaktorinterferenz. Lab.Med. 14, 283-288 (1990).