

## Die Bedeutung der quantitativen IgG-Bestimmung in der Serodiagnostik von *Toxoplasma*-Infektionen bei HIV-Infizierten

A. Haßl, H. Aspöck

### Einleitung

Die Serodiagnostik von *Toxoplasma*-Infektionen bei HIV-Infizierten konfrontiert mit Problemen, wie sie bei Immunkompetenten unbekannt sind: Einerseits kommt die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper im Verlaufe der Grunderkrankung zum Erliegen, sodaß auch bei akuten *Toxoplasma*-Infektionen häufig nur niedrige und nicht interpretierbare Antikörpertiter nachgewiesen werden können (2), andererseits aber werden große Mengen von „unspezifischen“ IgG-Antikörpern gebildet, d. h. von Antikörpern, deren Zielantigene unbekannt sind (3). Wenn, wie verschiedentlich angenommen wird, diese übermäßige IgG-Produktion auf eine Produktion von anti-idiotypischen Antikörpern zurückzuführen ist, muß damit gerechnet werden, daß im Serum vorhandene anti-*Toxoplasma*-Antikörper auf diesem indirekten Wege zu einem Anstieg des *Toxoplasma*-Antikörpertiters beitragen können. Daraus kann das paradoxe Phänomen resultieren, daß ein Titeranstieg erfolgen kann, ohne daß eine akute Infektion vorliegt; der Gesamt-IgG-Spiegel steigt im Verlaufe der Grunderkrankung enorm an und mit ihm allenfalls eben auch der Spiegel von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii*. Um die Bedeutung eines derartigen gekoppelten Anstiegs der spezifischen und der unspezifischen Antikörper für die *Toxoplasma*-Serodiagnostik bei AIDS-Patienten zu ermitteln, haben wir in einer repräsentativen Zahl von Seren von HIV-Infizierten beide Antikörpertiter erhoben und die Titerbewegungen verfolgt und verglichen.

### Material und Methoden

In 520 Seren von 296 HIV-Infizierten, größtenteils hospitalisierten AIDS-Patienten, wurde der Antikörpertiter in einem Indirekten Immunfluoreszenztest bestimmt. Die Testdurchführung erfolgte nach den Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes der BRD (1). Von allen Seren wurde außerdem mit Hilfe einer radialen Immundiffusion (NOR-Partigen-IgG LC, Behringwerke AG, Marburg/Lahn, BRD) das Gesamt-IgG bestimmt. Von 121 Patienten konnten mehrere, insgesamt 348, Proben untersucht werden; der Zeitraum zwischen den Blutabnahmen variierte von wenigen Tagen bis zu 16 Monaten (Mittel: 3,85 Monate). Die erhobenen Befunde wurden für die weitere Auswertung unter dem Gesichtspunkt des Gesamt-IgG-Gehalts bzw. des *Toxoplasma*-Antikörpertiters im IIFT in je 4 Gruppen geteilt:

1. ansteigende Titer (Anstieg des Gesamt-IgG um mehr als 25% bzw. im IIFT um mindestens eine Titerstufe);

2. abfallende Titer (= Abfall um mindestens 25% bzw. eine Titerstufe);
3. gleichbleibende Titer und
4. schwankende Titer.

## Ergebnisse

Aus den 520 Bestimmungen des Gesamt-IgG wurde eine durchschnittliche Menge von 19,29 mg/ml ( $\pm$  6,83) errechnet. Von den 121 Patienten, von denen mehrere Serumproben untersucht werden konnten, mußten 14 von der Auswertung ausgeschlossen werden, da es sich dabei um Patienten mit serologisch und klinisch oder „ex juvantibus“ diagnostizierten akuten *Toxoplasma*-Infektionen handelte. Solche Exazerbationen führen zu so dramatischen Veränderungen der in den verschiedenen Tests nachweisbaren Antikörpertiter, daß ein Vergleich nicht sinnvoll erscheint. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

## Diskussion

Bei AIDS-Patienten kann bereits ein geringfügiger Anstieg des Titers von spezifischen (IgG-)Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* einen Hinweis auf eine Exazerbation einer chronischen Infektion geben; IgM-Antikörper können in der Regel nicht mehr gebildet werden (2). Die richtige Bewertung von Titeränderungen ist jedoch nur dann möglich, wenn die Bildung von spezifischen Antikörpern nicht von Faktoren beeinflusst wird, die nicht mit der *Toxoplasma*-Infektion in Zusammenhang stehen. Eine solche mögliche schwerwiegende Beeinflussung kann sich dadurch ergeben, daß im Verlaufe der Grunderkrankung von vielen Patienten große Mengen anti-idiotypischer IgG-Antikörper ( $>$  40 mg/ml Serum!) gebildet werden. Daß die polyklonale B- und T-Zellaktivierung, die die Produktion der „unspezifischen“ Antikörper stimuliert, auch zu einer meßbaren Zunahme der Menge von IgG-Antikörpern mit einer Affinität zu *Toxoplasma gondii* führen kann, ohne daß diesem Titeranstieg ein akutes Infektionsgeschehen gegenübersteht, muß man jedenfalls für möglich halten. Beträfe die Stimulierung alle B-Zell-Klone gleichmäßig, so wäre ein paralleler Anstieg der Titer der „unspezifischen“ und der spezifischen IgG-Antikörper zu erwarten. In einem Kollektiv von AIDS-Patienten müßten gleichlaufende Entwicklungen der Titer spezifischer Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* und des Gehalts an IgG-Antikörpern in den Seren feststellbar sein. In diesem Falle wäre — zumal dann, wenn Serumpaare oder gar Serumfolgen zur Verfügung stehen — die routinemäßige Bestimmung des IgG-Gehalts eines jeden Serums bei jeder Bestimmung von Titern spezifischer Antikörper bei HIV-Infizierten unverzichtbar.

Wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen (Tab. 1), konnte keine gleichförmige Entwicklung der spezifischen und der unspezifischen Antikörper gefunden werden. Während die Titer der „unspezifischen“ IgG-Antikörper sich weitgehend gleichmäßig auf „steigend“, „fallend“, „gleichbleibend“ und „schwankend“ verteilen (28% : 27% : 21,5% : 23,5%), zeigen die Titer der Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* eine andere Tendenz: In 72% der untersuchten Serenproben blieb der Titer gleich, 15% hatten in der Folgeuntersuchung einen geringeren Titer spezifischer Antikörper als in der ersten, und nur 13% waren entweder steigend oder unregelmäßig. Es konnte also keine Parallelentwicklung der Antikörpertiter in diesem Kollektiv festgestellt werden. In den meisten Fällen blieb der Titer der spezifischen Antikörper über den Beobachtungszeitraum von durchschnittlich vier Monaten hinweg konstant, manchmal kam es zu einer Abnahme der Menge spezifischer Antikörper, unabhängig von den Veränderungen, die die Menge aller IgG-Antikörper im Serum betrafen.

Für eine *Toxoplasmose*-Serodiagnostik bei HIV-Infizierten ergibt sich daraus eine wesentliche Konsequenz: Eine Stimulierung der IgG-Produktion während des AIDS-

TABELLE 1  
Anzahl der Seren mit einer bestimmten Antikörper-Tendenz  
(n = 107)

Tendenz:	unspezifische IgG				
	gleich- bleibend	fallend	steigend	unregel- mäßig	
spezifische IgG gleichbleibend	27	18	17	15	77
fallend	1	7	3	5	16
steigend	1	1	2	2	6
unregelmäßig	1	3	1	3	8
	30	29	23	25	

Verlaufs muß keinesfalls zwangsläufig auch eine Erhöhung der Titer von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* nach sich ziehen. Es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, daß gelegentlich doch ein gegen *Toxoplasma gondii* gerichteter Klon von der Stimulierung betroffen ist, ohne daß eine akute *Toxoplasmose* vorliegt. Ein derartiges Ereignis scheint jedoch (aus welchen Gründen immer auch) die Ausnahme zu sein, es wäre jedoch durch das Fehlen jeglicher klinischer Symptomatik leicht erkennbar. Eine routinemäßige Parallelbestimmung des Gesamt-IgGs ist daher unserer Meinung nach bei Antikörpertitrationen nicht erforderlich. Der Nachweis von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* beweist bei AIDS-Patienten zweifelsfrei eine Infektion mit dem Erreger, ein Titeranstieg der spezifischen Antikörper kann als gewichtiger Hinweis auf ein akutes Infektionsgeschehen angesehen werden. Einen unwiderlegbaren serologischen Beweis für eine aktive Infektion liefert allerdings nur der Nachweis von zirkulierendem Antigen (2).

### Zusammenfassung

Von 107 HIV-infizierten Personen, vorwiegend Patienten mit klinisch manifestem AIDS, wurden in Abständen von durchschnittlich vier Monaten Blutproben gewonnen. Die Seren wurden einerseits auf ihren Titer an spezifischen Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* und andererseits auf ihren Gehalt an Gesamt-Immunglobulin G untersucht. Durch den Vergleich beider Werte und das Studium der Titerverläufe konnte gezeigt werden, daß die bei AIDS-Patienten zum Teil erheblichen Änderungen der IgG-Mengen nicht notwendigerweise auch zu Änderungen der Titer der spezifischen anti-*Toxoplasma*-Antikörper führen. Ein Anstieg des Titers der spezifischen Antikörper bei HIV-Infizierten ist daher wesentlich wahrscheinlicher auf eine akute Infektion als auf eine unspezifische B-Zell-Stimulierung zurückzuführen.

### Schlüsselwörter

HIV-Infizierte, Serum-IgG-Menge, Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*, unspezifische IgG-Vermehrung.

### Summary

#### Significance of quantitative IgG titration in the serodiagnosis of *Toxoplasma* infections in HIV infected persons

Consecutive serum samples at mean intervals of four months were obtained from 107 HIV infected persons, most of them with clinically apparent AIDS. In all sera, titers of

specific antibodies against *Toxoplasma gondii* as well as the total IgG were determined. By comparison of the titers and by evaluation of titer changes it was shown, that considerable alterations of IgG amounts which appear during the course of AIDS, cannot be correlated with changes of the titers of antibodies against *Toxoplasma gondii*. Therefore, a rise of specific antibodies in the serum of a HIV infected person is most probably an expression of an acute infection and not due to a non-specific stimulation of B-cells.

### Key words

HIV infected persons, serum IgG level, specific antibodies against *Toxoplasma gondii*, non specific IgG increase.

### Literatur

1. BUNDESGESUNDHEITSAMT (1976):  
Empfehlungen für die Durchführung der Toxoplasma-Seroreaktionen mittels Mikromethode.  
Bundesgesundheitsblatt 20, 108 - 112.
2. HASSL, A., ASPÖCK, H., FLAMM, H. (1988):  
Circulating antigen of *Toxoplasma gondii* in patients with AIDS: Significance of detection and structural properties.  
Zbl. Bakt. Hyg. A 270, 302 - 309.
3. KOCH, M. G.:  
AIDS — Vom Molekül zur Pandemie, 1. Auflage.  
Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, 1987.

### KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Andreas Haßl  
Hygiene-Institut der Universität Wien  
Abteilung für Medizinische Parasitologie

Kinderspitalgasse 15  
A-1095 Wien · Austria