

Serologie

Abkürzungen:	ADB:	Antistreptokokken DNase
	Ag:	Antigen
	ASL:	Antistreptolysin-O-Reaktion
	ELFA:	Enzyme linked fluorescence assay
	ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
	FTA-ABS:	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper Absorptionstest
	HAT:	Hämagglutinationstest
	IE:	Immunelektrophorese
	IFT:	Immunfluoreszenztest
	KBR:	Komplementbindungsreaktion
	PA:	Partikelagglutinationstest
	TPPA:	Treponema pallidum Partikelagglutinationstest
	VDRL:	Venereal-Disease-Research-Laboratory Test

I. Bakteriologie

Bartonella henselae

Patientenauswahl: Patienten mit V. a. Katzenkratzkrankheit (fiebrhafte Lymphadenitis, ZNS-Beteiligung, Endokarditis nach Katzenbiss oder -kratzer). Immunsupprimierte Patienten mit V. a. bazilläre Angiomatose (kutane blaurote Läsionen) bzw. Peliosis hepatis (bazilläre Hepatitis).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Immunfluoreszenztest (IgG und IgM)

Die Serologie wird extern durchgeführt (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Elfriede-Aulhorn-Str.6, 72076 Tübingen).

Borrelia burgdorferi

Patientenauswahl: Patienten mit Facialisparesse, lymphozytärer Meningitis/Meningoradikulitis, chron. Enzephalomyelitis, Arthralgien, Oligoarthritis, chron. rezidivierende Arthritis, Karditis, Myositis, Acrodermatitis chronica atrophicans. Die Serodiagnostik ist für das Erythema migrans in der Regel nicht von differentialdiagnostischer Bedeutung, da die Sensitivität mit ca. 50% zu niedrig ist!

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Liquor 1 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgG und IgM); Immunoblot (IgG und IgM)

Befundinterpretation:

Bewertung:

Extinktion Probe: positiv: > cut-off-Wert

Grenzwert: \geq cut-off-Wert bis cut-off-Wert -10%

negativ: < cut-off-Wert -10%

Sensitivität: 97% für ELISA und Immunoblot (außer Erythema migrans, s.o.)

Die Serodiagnostik wird im Sinne einer **Stufendiagnostik** durchgeführt (1. Stufe ELISA als Screening-Test; 2. Stufe Immunoblot als Bestätigungsreaktion). EIA und Immunoblot differenzieren nach IgG und IgM Antikörpern. IgM Antikörper sind in der Regel im Stadium I und II nachweisbar, können aber auch länger persistieren. Der alleinige Nachweis von IgG Antikörpern kann sowohl Ausdruck einer manifesten Infektion, als auch eines Durchseuchungstiters mit fehlender klinischer Symptomatik sein. Bei Verdacht auf Neuroborreliose wird im EIA die intrathekale Antikörperproduktion im Liquor überprüft und die gemessene Antikörperkonzentration mit der im Serum in Relation gesetzt. Erhöhte Serum/Liquor Quotienten werden in nur etwa 65% bei neurologischen Manifestationen gefunden. Ein negativer Antikörperbefund im Liquor schließt deshalb eine Neuroborreliose nicht aus!

Brucella abortus

Patientenauswahl: Patienten mit rezidivierendem Fieber unklarer Genese, Patienten mit chronisch verlaufender Allgemeinerkrankung mit mäßig hohem Fieber (undulierende Fieberkurve!). Anamnestisch ist der Aufenthalt in Mittelmeerländern und der Verzehr von Rohmilchprodukten von Bedeutung. Die Serologie hat wegen des langsamen Wachstums der Erreger und häufigen falsch negativen kulturellen Befunden einen hohen Stellenwert.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: KBR, Widal'sche Agglutinationsreaktion, Coombs-Test

Befundinterpretation:

Positive Bewertung: KBR-Titer > 16; Widal-Titer \geq 160; Coombs-Test > 4 Titerstufen als Widal-Titer

Die KBR weist hauptsächlich IgG Antikörper nach und ist deshalb insbesondere zur Serodiagnostik der chronischen Brucellose geeignet. Die Widal'sche Agglutinationsreaktion weist insbesondere IgM Antikörper nach und ist daher für die Serodiagnostik einer akuten Brucellose geeignet. Der Coombs-Test erfasst inkomplette Antikörper, insbesondere IgG und IgA. Dieser Test wird bei fortbestehendem klinischem Verdacht und negativem Widal-Test angeschlossen. Hier besteht häufig Übereinstimmung mit den Ergebnissen der KBR. Die mit *Brucella abortus*-Antigen durchgeführten Testverfahren erlauben auch die Diagnose einer durch *B. melitensis* und *B. suis* verursachten Erkrankung. Kreuzreaktionen bestehen u.a. mit Enterobacteriaceen und Francisella.

Campylobacter jejuni

Patientenauswahl: Patienten mit reaktiver Arthritis und Guillain-Barré-Syndrom nach vorangegangener Diarrhoe

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Immunoblot (IgA und IgG)

Befundinterpretation:

Sensitivität: 78% (bezogen auf kulturell gesicherte *Campylobacter* Infektionen)

IgA Antikörper finden sich während akuter und ausheilender Infektionen, können aber bei Folgeerkrankungen (z.B. reaktive Arthritis) persistieren.

Chlamydia trachomatis

Patientenauswahl: Patienten mit chronischen und persistierenden *Chlamydia trachomatis*-Infektionen (reaktive Arthritis, Urethritis, Prostatitis, Salpingitis, Infertilität, Extrauterin-Gravidität), Patienten mit follikulärer Konjunktivitis.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Bindehautabstriche (auf Objektträger abgerollt und fixiert).

Untersuchungsverfahren: IgA-ELISA und IgG-ELISA (urogenitale Erkrankung, Pneumonie bei Früh- und Neugeborenen, reaktive Arthritis), Antigen-IFT (okuläre Erkrankung).

Befundinterpretation:

Bewertung: ELISA-Index <1,0: negativ; Index 1-1,1: grenzwertig; Index >1,1 positiv
IFT: >10 apfelgrün fluoreszierende *Chlamydia trachomatis*-Zellen

Spezifität: IgA (98%); IgG (95%)

Sensitivität bei akuter lokaler Infektion: IgA: 18-26%; IgG: 77-82%

Sensitivität bei chron. persistierender Infektion: IgA: 44-48%; IgG: 89-100%

Die hohe Spezifität des Verfahrens ergibt sich aus der Verwendung eines Spezies-spezifischen Peptids. Die frühe Phase der Infektion ist serologisch nur unsicher zu erfassen, da Spezies-spezifische Antikörper erst 3-6 Wochen nach Infektion gebildet werden. Der Nachweis von IgA und IgG-Antikörpern weist auf eine akute oder chronisch persistierende Infektion hin. Der alleinige IgG Nachweis ist als abgelaufene Infektion zu werten, ist aber auch bei chronisch persistierenden Infektionen anzutreffen. Die Antikörper-Prävalenz ist in der gesunden Bevölkerung aufgrund der breiten Durchseuchung hoch (IgA 40%, IgG 65%).

Chlamydophila pneumoniae

Patientenauswahl: Patienten mit persistierenden oder aktiven *Chlamydophila pneumoniae*-Infektionen (Bronchitis, Sinusitis, chronische obstruktive Atemwegserkrankungen, atypische Pneumonien und reaktive Arthritis).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgA und IgG)

Befundinterpretation:

anhand des IgG: Index $\leq 2,2$: negativ; Index 2,2 - 3,8 persistierend,

Index $> 3,8$ positiv

Spezifität: IgA (93%); IgG (95%)

Sensitivität: IgA: 95%; IgG: 99%

Die hohe Spezifität des Verfahrens ergibt sich aus der Verwendung eines hochaufgereinigten und spezifischen Antigens. Der Nachweis von IgA- und IgG-Antikörpern gegen *C. pneumoniae* erlaubt eine Abklärung des Infektionsstatus und des Therapieverlaufs.

Coxiella burnetii

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Q-Fieber

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: KBR

Befundinterpretation:

Bewertung: > 20 positiv (KBR-Titer)

Kreuzreaktionen mit anderen Mikroorganismen sind unbekannt. Die Diagnostik akuter und chronischer Infektionen ist möglich.

Diphtherie-Antitoxin (Impfstatus)

Patientenauswahl: Die Bestimmung des Diphtherie-Antitoxin Titers ist indiziert bei unklarem Impfstatus und zur Kontrolle der Immunantwort bei bestimmten Grundkrankheiten (z.B. Malignomen, AIDS, hämatologischen Erkrankungen) oder therapeutischen Maßnahmen (z.B. Immunsuppression, Cytostatika, Bestrahlung).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA

Befundinterpretation:

Die Testergebnisse werden als IE/ml angegeben.

<0,1 IE/ml: Antikörper in niedriger Konzentration gegen Diphtherie-Toxin vorhanden. Der Antikörpernachweis ist kein Entscheidungskriterium für eine Auffrischimpfung. Hierfür kann nur die Impfanamnese hinzugezogen werden.

>0,1 IE/ml: Antikörper gegen Diphtherie-Toxin vorhanden. Der Antikörpernachweis ist kein Entscheidungskriterium für eine Auffrischimpfung. Hierfür kann nur die Impfanamnese hinzugezogen werden.

***Escherichia coli* O157 (EHEC)**

Patientenauswahl: Patienten mit V. a. enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) oder inkomplettem HUS.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: HAT; Immunoblot (IgM u. IgG)

Befundinterpretation:

Grenzwerte: HAT >80 (bei Kindern), >160 (bei Erwachsenen)

Sensitivität: 90% (Immunoblot), 80% (HAT)

Beide Tests sind erforderlich, um mit maximaler Sensitivität Infektionen zu erfassen. Der HAT erlaubt eine quantitative Bestimmung der Immunantwort und ist geeignet für Verlaufskontrollen. Die Untersuchungen sind nicht geeignet für die Diagnose von EHEC assoziierten Diarrhoeen ohne extraintestinalen Komplikationen. Beide Tests erfassen nur Infektionen mit EHEC O157, Infektionen mit anderen Serovaren werden nicht erkannt.

Francisella tularensis

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Tularämie. Anamnestisch ist der Aufenthalt besonders in den USA und im Süden Russlands, sowie Kontakte mit infizierten Tieren (Jäger!) oder Insektenstichen von Bedeutung.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Widal'sche Agglutinationsreaktion

Befundinterpretation:

Antikörper lassen sich frühestens 2 Wochen nach Infektion nachweisen. Titer von ≥ 40 gelten als Hinweis. Ansteigende Antikörpertiter sichern die Diagnose. Kreuzreaktionen mit Brucellen sind häufig.

Helicobacter pylori

Patientenauswahl: Patienten mit Magenbeschwerden, bei denen keine Indikation oder eine Kontraindikation für die Gastroskopie besteht. In der Regel ist eine endoskopische Untersuchung mit *H. pylori*-Nachweis der serologischen Diagnostik vorzuziehen.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgG); Immunoblot (IgG)

Befundinterpretation:

Sensitivität: 90%

Spezifität: 90% ELISA; 100% Immunoblot

Die Serodiagnostik wird im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt (1. Stufe ELISA als screening-Test; 2. Stufe Immunoblot als Bestätigungsreaktion). Der Nachweis von IgG Antikörpern spricht für das Vorliegen einer chronischen Infektion mit *Helicobacter pylori*. Der Nachweis von IgA oder IgM Antikörpern ist ohne praktische diagnostische Bedeutung. IgG Antikörper gegen *H. pylori* bleiben auch nach erfolgreicher Eradikationstherapie u.U. noch monate- bis jahrelang nachweisbar, so daß sich die Serologie nur sehr eingeschränkt zur Kontrolle des Erfolgs einer Eradikationstherapie eignet. Für diese Fragestellung ist ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest vorzuziehen. Der Nachweis CagA spezifischer Antikörper kann von Bedeutung sein, da Patienten mit Ulcus, Carcinom oder Lymphom in den meisten Fällen mit CagA positiven Stämmen infiziert sind.

Legionella pneumophila

Patientenauswahl: Patienten mit atypischer Pneumonie

Untersuchungsmaterial: 10 ml Urin (Antigennachweis)

Untersuchungsverfahren: ELISA

Befundinterpretation: positiv > cut-off

Sensitivität: 70%

Spezifität: 99,8%

Der sensitive und sehr spezifische Legionellen-Antigennachweis ist eine wichtige Ergänzung zum kulturellen Erregernachweis, der weniger sensitiv ist. Da signifikante Antikörpertiter erst sehr spät (bis zu 6 Wochen) nach einer Infektion auftreten, wird für die Akutdiagnostik einer Legionellose kein Antikörper- sondern ein Antigen-Nachweis durchgeführt. Ein negatives Ergebnis schließt jedoch eine Legionelleninfektion nicht aus, da die Ausscheidung grundsätzlich zeitlich variabel sein kann. Die Sensitivität lässt sich durch Testwiederholung auf 95% steigern, kann aber bei der nosokomialen Infektion niedriger als bei der ambulant erworbenen Erkrankung liegen. Durch eine Makrolid-Therapie wird die Antigen-Ausscheidung nicht beeinflusst.

Leptospira species

Patientenauswahl: Patienten mit V. a. Leptospirose (hochfieberhafte, plötzlich einsetzende Allgemeinerkrankung mit Konjunktivitis, Hepatitis; auch Meningitis, Pneumonie nach Kontakt zu Nager- und Wildtierurin, bzw. damit kontaminierte Böden und Wasser).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Mikroagglutinationsverfahren, ELISA

Die Serologie wird extern durchgeführt (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim)

Mycoplasma pneumoniae

Patientenauswahl: Patienten mit schweren Infektionen der Atemwege (Pharyngitis, Otitis, Tracheobronchitis, interstitieller Pneumonie, Pleuraerguss) und Patienten mit neurologischen Manifestationen (unklare Meningitis, Encephalitis, Meningoencephalitis, transverse Myelitis, Hirnnervenlähmungen wie Facialisparese, Psychosen, Gilles de la Tourette-Syndrom, Guillain Barré-Syndrom, Hirnstammsymptomatik und Hirninfarkte).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Partikelagglutinationstest (PA), Immunoblot

Befundinterpretation: Grenzwert: 40 (PA)

Die serologische Diagnose der *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion erfolgt stufenweise. Die erste Stufe besteht aus dem Partikelagglutinationstest (PA), einem Screening-Test mit guter Sensitivität (100%) und Spezifität (95,6%). Dieser Test erfasst vorwiegend IgM, aber auch IgG-Antikörper. Die 2. Stufe besteht aus dem Immunoblot (Bestätigungstest) zum Nachweis von spezifischen IgA-, IgM- und IgG-Antikörpern gegen *M. pneumoniae*. Dieser Test hat eine hohe Spezifität (98%) und beruht auf dem Nachweis von Antikörpern gegen die Adhäsine P 1, P 90, P 40 und P 30. Ein 3 bis 4facher Titeranstieg im PA oder der Nachweis von IgM und IgA Antikörpern im Immunoblot bei einem Titer ≥ 40 im PA spricht für eine akute Infektion. Isolierte IgG Antikörper Nachweise über einen langen Zeitraum im Immunoblot sprechen für eine abgelaufene Infektion.

Bei Infektionen mit *M. pneumoniae* sind isoliert erhöhte IgM-Werte ebenso möglich, wie IgG- und IgM-Reaktionen (bei erkrankten Kindern mit einer Erstinfektion). Bei Erwachsenen ist eine IgG- und IgM-Reaktion, aber auch eine Reaktion ohne IgM-Beteiligung, dafür aber eine IgA-Antikörperbildung vor allem bei Sekundärinfektionen möglich. Die frühe Phase einer Infektion wird mit serologischen Verfahren nicht erfasst, da die Antikörperantwort relativ spät nach Beginn der klinischen Symptomatik einsetzt.

Neisseria gonorrhoeae

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf chronische verlaufende Gonorrhoe
Arthritis

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: KBR

Befundinterpretation:

Bewertung: 20 Grenzwert; ≥ 20 positiv (KBR-Titer)

Die Untersuchung ist nur sinnvoll für den beschriebenen Patientenkreis, jedoch für die Diagnostik der akuten Gonorrhoe nicht geeignet. Wegen zahlreicher Kreuzreaktionen mit anderen bakteriellen Erregern sind falsch positive Ergebnisse nicht selten.

Rickettsia prowazekii

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Fleckfieber, Zeckenbissfieber oder
Tsutsugamushi-Fieber

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Widal'sche Agglutinationsreaktion

Befundinterpretation:

Bewertung: 160 Grenzwert; ≥ 320 positiv

Einzeltiter ≥ 320 oder ein Titeranstieg um zwei Stufen weisen auf eine Infektion hin

Der Antikörpernachweis beruht auf Kreuzreaktionen mit Proteus-Antigenen (OX-19, OX-2, OX-K). Die Antikörperantwort erfolgt in der Regel schnell und lässt sich 1 Woche nach Infektion erfassen. Die stärkste Reaktion mit OX-19 Antigen ist dabei am ehesten vereinbar mit endemischem und epidemischem Fleckfieber, sowie dem Rocky Mountain spotted fever; die übrigen Zeckenbissfieber-Erkrankungen gehen mit einer bevorzugten OX-2 Antikörperantwort einher; das Tsutsugamushi-Fieber ist durch eine dominierende OX-K Antwort gekennzeichnet. Positive serologische Befunde sind nur mit entsprechender klinischer Symptomatik zu verwerfen.

***Salmonella* spp**

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Typhus/Paratyphus/Enteritis, Verdacht auf reaktive Arthritis nach vorangegangener Diarrhoe

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Widal

Befundinterpretation:

Bewertung: Titer von >100 gelten als positiv, Titerbewegungen um 2 Stufen können ebenfalls hinweisend auf eine Infektion sein.

Streptococcus pyogenes

Patientenauswahl: Die serologische Untersuchung beschränkt sich auf Patienten mit Verdacht auf akutes rheumatisches Fieber, Chorea minor und akute Glomerulonephritis, da bei diesen postinfektiösen Krankheitsbildern die Streptokokken selbst oft kulturell nicht mehr nachweisbar sind.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Antistreptolysin-O Reaktion (ASL); Antistreptokokken-Dnase B (ADB)

Befundinterpretation:

Ein Titeranstieg um 2 Stufen gilt als signifikant. Stehen nur Einzeleren zur Verfügung, werden ASL Titer ≥ 200 IE und ADB Titer ≥ 200 IE als positiv bewertet. Die Sensitivität der ASL Reaktion beträgt 80%. Sie ist nicht spezifisch für *S. pyogenes*, da Streptolysin-O auch von Gruppe C und G Streptokokken gebildet wird und Kreuzreaktionen auch mit anderen Hämolysinen grampositiver Bakterien bestehen. Zur Erhöhung der Spezifität und Sensitivität wird zusätzlich der ADB (Sensitivität 80%) durchgeführt.

Tetanus-Antitoxin (Impfstatus)

Patientenauswahl: Die Bestimmung des Tetanus-Antitoxin Titers ist indiziert bei unklarem Impfstatus und zur Kontrolle der Immunantwort bei bestimmten Grundkrankheiten (z.B. Malignomen, AIDS, hämatologischen Erkrankungen) oder therapeutischen Maßnahmen (z.B. Immunsuppression, Cytostatika, Bestrahlung).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA

Die Testergebnisse werden als IU/ml angegeben.

<0,1 IU/ml Antikörper in niedriger Konzentration gegen Tetanus-Toxin vorhanden.

Der Antikörpernachweis ist kein Entscheidungskriterium für eine Auffrischimpfung. Hierfür kann nur die Impfanamnese hinzugezogen werden.

>0,1 IU/ml: Antikörper gegen Tetanus-Toxin vorhanden.

Der Antikörpernachweis ist kein Entscheidungskriterium für eine Auffrischimpfung. Hierfür kann nur die Impfanamnese hinzugezogen werden.

Treponema pallidum

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Syphilis, einschl. Neurosyphilis und konnatale Syphilis; Untersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Liquor 1 ml

Untersuchungsverfahren: TPPA, VDRL, FTA-ABS (IgG), IgM-Blot

Befundinterpretation:

Bewertung: positiv ≥ 80 (TPPA-Titer); 1 (VDRL-Titer); FTA-Abs ≥ 5

Als Suchtest dient der TPPA, der im positiven Falle mit dem FTA-ABS bestätigt wird. Eine Unterscheidung zwischen florider Infektion und Serumnarbe ist mit diesen Verfahren nicht möglich. Hierzu wird der Nachweis antilipoidaler Antikörper (VDRL) durchgeführt. Kreuzreaktionen bei rheumatischen Erkrankungen, malignen Tumoren und der Borreliose können vorkommen. Da antilipoidale Antikörper jedoch erst ab der 3. Woche nach der Infektion gebildet werden, wird in Zweifelsfällen ein Treponemen-spezifischer IgM-Blot zur Diagnose einer frischen Infektion durchgeführt. Persistierende IgM-Antikörper sind jedoch beschrieben. Der serologische Befund muss daher immer zusammen mit der klinischen Symptomatik interpretiert werden. Zur Therapiekontrolle wird ebenfalls der VDRL herangezogen; ein Sinken um zwei Titerstufen gilt als signifikant.

Bei infizierten Schwangeren besteht schon in der Frühschwangerschaft die Gefahr der Übertragung der Treponemen auf das ungeborene Kind. Die konnatale Syphilis ist serologisch durch das Vorhandensein von IgM neben positivem TPPA, FTA-ABS und VDRL im kindlichen Blut charakterisiert; sie muss von einem möglichen Leih-titer von der Mutter abgegrenzt werden (fehlendes IgM beim Neugeborenen).

Bei Verdacht auf Neurosyphilis wird neben Serum auch Liquor untersucht (TPPA, FTA-ABS, VDRL). Für die Bestimmung des intrathekalen Antikörper (ITPA)-Index wird die Angabe von Gesamt-IgG aus Serum und Liquor benötigt; ein Index $> 3,0$ zeigt eine autochtone Antikörperproduktion im Liquor an.

Yersinia enterocolitica/Y. pseudotuberculosis

Patientenauswahl: Die Serologie hat Bedeutung insbesondere bei nichtenterischen Yersiniosen (mesenteriale Lymphadenopathie, Pseudoappendizitis, chronisch rezidivierende Ileokolitis, extramesenteriale Manifestationen und Sepsis) sowie Folgeerkrankungen (reaktive Arthritis und andere Manifestationen aus dem rheumatischen Formenkreis)

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgA u. IgG); Immunoblot (IgA u. IgG)

Befundinterpretation:

Die Diagnostik wird im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt. Positive ELISA Befunde (screening) werden im Immunoblot verifiziert und eine Differenzierung der Immunglobulinklasse nach IgG und IgA durchgeführt. IgA Antikörper finden sich während akuter und ausheilender Infektionen, können aber bei Folgeerkrankungen (z.B. reaktive Arthritis) persistieren. Serologisch ist eine Differenzierung zwischen *Yersinia pseudotuberculosis* und *Y. enterocolitica* nicht möglich.

II. Mykologie

Aspergillus fumigatus

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf *Aspergillus fumigatus*-assoziierte Erkrankungen

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (Antigennachweis), rekombinanter IgG-ELISA, KBR, IE (Antikörpernachweis)

Befundinterpretation:

Bewertung: KBR positiv $\geq 1:5$; IE positiv ≥ 2 Banden; IgG-ELISA (semiquantitativ Index 0,8-1,0 grenzwertig, $> 1,0$ positiv); Antigennachweis (semiquantitativ Index 1,0 -1,5 fraglich, Index $> 1,5$ positiv)

Sensitivität: Ag-ELISA 90%

Spezifität: Ag-ELISA 98,9 – 98,6%

Das diagnostische Vorgehen besteht in einer Kombination von Antigen und Antikörpernachweis. Der Antigennachweis kann schon vor Auftreten klinischer und radiologischer Zeichen einer Aspergillose positiv werden und ist deshalb zur Überwachung von Risikopatienten geeignet. Da die Diagnosestellung jedoch nicht in allen Erkrankungsphasen durch den Antigennachweis gelingt, muss die serologische Diagnostik durch den Nachweis von Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus* ergänzt werden.

Seltene Aspergillus-Spezies

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf eine durch *Aspergillus niger* oder *Aspergillus versicolor* hervorgerufene Erkrankung.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Immunelektrophorese (IE)

Befundinterpretation:

Spezifische Tests zum Nachweis von Antigenen dieser Spezies stehen nicht zur Verfügung. Fehlende Antikörper bei schwerer Immunsuppression schließen eine Infektion mit den genannten Spezies nicht aus.

Außereuropäische Systemmykosen durch *Coccidioides immitis* oder *Histoplasma capsulatum*

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf Infektion mit *Coccidioides immitis* oder *Histoplasma capsulatum*

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: KBR, IE

Befundinterpretation:

Hinweise auf eine Infektion mit *Coccidioides immitis* oder *Histoplasma capsulatum* können durch die Darstellung von Antikörpern erhoben werden. Geeignete Testsysteme zum Nachweis von Antigenen dieser Spezies stehen nicht zur Verfügung.

Candida albicans

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf *Candida*-assoziierte Erkrankungen

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Latexagglutination (Antigennachweis), KBR, HAT, IE (Antikörpernachweis)

Befundinterpretation:

Bewertung: KBR positiv ≥ 20 ; HAT positiv ≥ 640 , grenzwertig 320; IE positiv ≥ 2 Banden; Latex-

Antigen positiv ≥ 4

Da nicht alle Erkrankungsstadien und Krankheitsbilder mit einer fassbaren Antigenämie einhergehen, andererseits aber nicht alle Erkrankten in der Lage sind, Antikörper zu produzieren (Immunsuppression), sollte der serologische Nachweis einer Candidose durch eine Kombination von Antigen- und Antikörpernachweis geführt werden.

Cryptococcus neoformans

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf *Cryptococcus neoformans* - assoziierte Erkrankungen

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Liquor 1 ml

Untersuchungsverfahren: Antigennachweis (Latex-Agglutination im Serum und Liquor)

Befundinterpretation:

Bewertung: positiv ≥ 2

Die Diagnostik der Kryptokokkose basiert im Wesentlichen auf dem Nachweis von *Cryptococcus neoformans*-Antigenen in Serum und Liquor. Ein positiver Befund beweist eine Kryptokokkose.

Exogen Allergische Alveolitis

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf eine exogen allergische Alveolitis (Farmerlunge, Vogelhalterlunge) hervorgerufen durch nachfolgend beschriebene Antigene: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Candida albicans*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aureobasidium pullulans*, *Micropolyspora faeni*, *Penicillium notatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, Taubenserum, Kanarienvogelserum, Hühnerserum.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Immunelektrophorese (IE)

Befundinterpretation:

Das Einatmen organischer Stäube kann eine exogen-allergische Alveolitis hervorrufen. Dabei können u.a. Bestandteile von Mikroorganismen als Antigene fungieren. Bei der Erkrankung werden spezifische Antikörper (vor allem IgG) gebildet, die mittels IE nachweisbar sind.

III. Parasitologie

Echinococcus spec.

Patientenauswahl: Personen mit Erkrankungen der Leber oder Raumforderungen in der Leber und/oder zystischen Veränderungen in anderen Organen; Risikopersonen (Jäger und Berufstätige in land- und forstwirtschaftlichen Betrieben in Endemiegebieten sind einem erhöhten Risiko einer alveolären Echinokokkose ausgesetzt und sollten 1-2 mal jährlich serologisch vorsorglich untersucht werden).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: *Echinococcus granulosus* (rekomb. ELISA, HAT); *Echinococcus multilocularis* (ELISA; rekomb. ELISA)

Befundinterpretation:

Bewertung: > 160 HAT positiv; ELISA Index $\geq 1,0$ positiv

Die serologische Untersuchung wird im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt. Die erste Stufe verwendet serologische Testverfahren (ELISA, HAT) mit Gesamtantigenpräparationen. Bei Verdacht auf eine alveoläre Echinokokkose sollen die Tests mit *E. multilocularis* Larvenantigenen, bei Verdacht auf eine zystische Echinokokkose mit Hydatidenflüssigkeit von *E. granulosus* durchgeführt werden. Fallen diese Untersuchungen positiv aus, stehen rekombinante Antigene zur Verfügung, die den Befund bestätigen und serologisch eine Art-Identifizierung erlauben. Die Sensitivität der screening Tests liegt für *E. multilocularis* bei > 95%, für *E. granulosus* bei ca. 80%. In 93% der im screening Tests positiven *E. multilocularis* Patientenserum und in 89% der im *E. granulosus* screening Test positiven Seren ist die serologische Differenzierung in der anschließenden 2. diagnostischen Stufe möglich.

Entamoeba histolytica

Patientenauswahl: Patienten nach Aufenthalt in tropischen und subtropischen Gebieten mit intestinalen Beschwerden (breiige Durchfälle mit blutig-schleimigen Auflagerungen); bei Verdacht auf Leberabszeß (Schmerzen im Oberbauch, Fieber und Leukozytose).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: IFT

Befundinterpretation:

Bewertung: Grenzwert 50, positiv ≥ 100 (IFT-Titer)

Die Serologie ist vor allem zum Nachweis von Antikörpern bei der extraintestinalen Amöbiasis indiziert. Nicht invasive Infektionen führen nur ausnahmsweise zur Bildung von Antikörpern; invasive Infektionen, die sich auf den Darm beschränken, nur zu einem geringen Anteil (20-30%), während ein extraintestinaler Befall fast immer mit hohen Antikörpertitern einhergeht.

Leishmania spp.

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf viscerale und mucocutane Leishmaniose

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: Blot

Befundinterpretation:

Bewertung: 1 oder 2 gut sichtbare spezifische Banden (P14 oder P16) sprechen für eine Leishmaniose.

Bei der kutanen Form sind Antikörper meist nicht oder nur in niedrigen Konzentrationen nachweisbar. Generalisierte Infektionen (viscerale und mucocutane Leishmaniose) führen dagegen zu einer ausgeprägten Antikörper-Antwort (Ausnahme: Patienten mit Immunsuppression).

Schistosoma spp.

Patientenauswahl: Patienten nach Aufenthalt in Endemiegebieten und Exposition. Die Serologie hat ihren Stellenwert insbesondere in der 3 Monate dauernden Präpatenz, solange noch keine Eier ausgeschieden werden.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: HAT

Befundinterpretation:

80-90% aller Fälle verlaufen serologisch positiv. HAT Titer ≥ 16 sind diagnostisch verwertbar. Serumtiter von an Bilharziose erkrankten Patienten liegen zwischen 256 und 1024. Für die Interpretation des serologischen Befundes muss die Anamnese, das klinische Bild und der positive bzw. fehlende Nachweis von Schistosoma Eiern im Stuhl bzw. Urin hinzugezogen werden.

Taenia solium

Patientenauswahl: Patienten mit einer oder mehreren cerebralen Zysten und neurologischer Symptomatik sollten auf das Vorliegen einer Neurozystizerkose untersucht werden. Die Serologie ist nicht geeignet zum Nachweis eines Darmbefalls mit dem adulten Schweinebandwurm!

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Liquor 1ml

Untersuchungsverfahren: Immunoblot (IgG)

Befundinterpretation:

Serum: 2 gut sichtbare spezifische Banden sprechen für Zystizerkose

Liquor: 1 gut sichtbare spezifische Bande spricht für Zystizerkose

Aufgrund häufig fehlender Antikörperproduktion insbesondere in Fällen mit singulären Zysten (30% falsch negativ) spielt die serologische Laboratoriumsdiagnostik bei der Neurozystizerkose nur eine untergeordnete Rolle. Computertomographie und NMR des ZNS sollten als diagnostische Verfahren an erster Stelle stehen. Hilfreich bei der Diagnosestellung ist auch eine Weichteilaufnahme des Oberschenkels zum Nachweis von Verkalkungen in Muskulatur und Bindegewebe. Die Serologie als untergeordnetes diagnostisches Prinzip dient zur Bestätigung radiologischer Befunde und hat ihren Platz bei unklaren radiologischen Befunden. Der intrathekale Antikörpernachweis hat einen sehr hohen diagnostischen Stellenwert.

Toxocara canis

Patientenauswahl: Landwirtschaftlich tätige Personen, Hund-, Katzen-, Nutztierhalter und Personen aus Entwicklungsländern sind auf das Vorliegen einer Toxokarose bei folgender klinischer Symptomatik in Betracht zu ziehen: Fieber, respiratorische Symptome (Husten, Bronchitis, asthmatische Beschwerden), viscerale Erscheinungen (Abdominalschmerz, Hepatomegalie), dermatologische Symptome (urtikarielle Hautveränderungen), ophthalmologische Symptome.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgG)

Befundinterpretation: 0,9 - 1,1 grenzwertig; > 1,1 positiv

Kreuzreaktionen mit Antikörpern, die gegen andere Nematoden gerichtet sind, treten nur in begrenztem Maße auf, müssen aber differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Wegen der hohen Antikörperprävalenz in der Bevölkerung müssen die Differentialdiagnosen unbedingt berücksichtigt werden. Der Nachweis von *Toxocara* spezifischen Antikörpern ohne klinische Symptomatik ist deshalb auch keine Indikation für eine Therapie.

Toxoplasma gondii

Patientenauswahl: Patienten mit Verdacht auf akute oder reaktivierte Toxoplasmose (Chorioretinitis, Lymphadenopathie, Enzephalitis, Myokarditis); Verdacht auf pränatale *Toxoplasma*-Infektion (Mikro- oder Hydrozephalus mit intrazerebralen Verkalkungen, Chorioretinitis, Hepatitis, Myokarditis).

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml, Liquor 1 ml

Untersuchungsverfahren: Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA): Competition, IgG, IgM, Aviditätsbestimmung; IgA-ELISA

Befundinterpretation:

Bewertung: Competition-ELFA (< 1,6 positiv, > 1,6 negativ); IgG-ELFA (< 4 U/ml negativ; ≥ 4 - 8 U/ml grenzwertig; ≥ 8 U/ml positiv); IgM-ELFA (< 0,55 negativ; ≥ 0,55-0,65 grenzwertig; ≥ 0,65 positiv); Aviditätsbestimmung (< 0,2 niedrige Avidität; 0,2-0,3 grenzwertige Avidität; > 0,3 hohe Avidität). IgA positiv > 5,0 AU/ml.

Die angegebenen Untersuchungsverfahren werden im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt. Der Competition-ELFA dient als Suchtest für alle Antikörperklassen. Ist dieser Suchtest negativ, kann serologisch beim Immunkompetenten eine Toxoplasmose ausgeschlossen werden. Bei positivem Testresultat kommt als weiteres quantitatives Verfahren der IgG-ELFA und IgM-ELFA zur Anwendung. Bei positivem IgM wird die Aviditätsbestimmung von IgG-Antikörpern zur Differenzierung zwischen einer akuten Toxoplasmose und Erregerpersistenz durchgeführt, da im Laufe der Infektion die Avidität der Antikörper zunimmt.

Bei der akuten Toxoplasmose sind bei Immunkompetenten in der Regel hohe IgM-, IgA- und IgG-Antikörper mit im Verlauf der Infektion zunehmender Avidität nachweisbar. Es etabliert sich später ein Latenzstadium mit Persistenz des Erregers (niedriges IgG, fehlendes IgM, hohe Avidität).

Eine Primärinfektion in der Schwangerschaft kann zu Fruchtschäden führen. Erbringt die Serologie in der Schwangerschaft ein negatives Ergebnis im Competition-, IgG- und IgM-ELFA, wird empfohlen, die Untersuchung alle 8 Wochen zu wiederholen. Die pränatale Infektion ist serologisch beim Neugeborenen durch das Vorhandensein von IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern mit niedriger Avidität charakterisiert.

Bei immunsupprimierten Personen können Reaktivierungen auftreten. Dabei sind IgG-Antikörper meist vorhanden und hochtitrig; IgM-Antikörper fehlen in der Regel. IgA-Antikörper sind meist deutlich erhöht, können aber fehlen. Die Avidität der Antikörper ist hoch.

Trichinella spiralis

Patientenauswahl: Patienten mit Fieber, Myositis, Bluteosinophilie, Gesichtsödem, rheumatischen Beschwerden (bei chronischen Verläufen). Häufig wird über den Genuß von rohem oder unzureichend gegartem Schweinefleisch im Ausland berichtet. In Deutschland kam es wiederholt zu Ausbrüchen durch Verzehr nicht untersuchten Fleisches von Wildschweinen.

Untersuchungsmaterial: Serum 3 ml

Untersuchungsverfahren: ELISA (IgG)

Befundinterpretation:

Spezifische Antikörper lassen sich meist erst ab der 3.-6. Krankheitswoche sicher nachweisen. Antikörper können jahrzehntelang nachweisbar bleiben. Indexwerte 0,9-1,1 grenzwertig; >1,1 positiv.