

Diagnostik der Herpesvirusinfektionen

Alle humanpathogenen Herpesviren verursachen **persistierende Infektionen**. Nachweis von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG gegen diese Erreger weist daher auf die Anwesenheit der Erreger und die Möglichkeit einer **Reaktivierung** hin (Reaktivierung: erneute Vermehrung mit Bildung infektiöser Viruspartikel einer zuvor latenten, asymptomatischen Infektion). Spezifische Antikörper der Klasse **IgM** finden sich im Rahmen einer **Erstinfektion** sowie (meist) bei **Reaktivierungen** in unterschiedlicher Häufigkeit bei den einzelnen Erregern.

Herpes-simplex-Virus Typ 1/2 (HSV 1/2)

Nachweis der **akuten Infektion** (Erstinfektion): serologisch durch Nachweis von Antikörpern der IgG und IgM-Klasse gegen Herpes-simplex-Virus (Anti-HSV, Anti-HSV-IgM). Nachweis des Erregers selbst in Bläschen bzw. Abstrichmaterial durch Nukleinsäurenachweis mittels PCR oder Virusisolierung.

Bei Reaktivierungen (Herpes-simplex-Rezidiv) ist im Allgemeinen keine IgM-Antwort festzustellen!

Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Nachweis der akuten Infektion (Windpocken): serologisch durch Nachweis von Antikörpern der IgG und IgM-Klasse gegen Varizella-Zoster-Virus (Anti-VZV, Anti-VZV-IgM). Nachweis des Erregers selbst in Bläschen bzw. Abstrichmaterial durch Nukleinsäurenachweis mittels PCR oder klassische Virusisolierung.

Bei Reaktivierungen (Herpes zoster) meist erneutes Auftreten von spezifischen Antikörpern der Klasse IgM.

Zytomegalie-Virus (CMV)

Nachweis der akuten Infektion (Erstinfektion): serologisch durch Nachweis von Antikörpern der IgG und IgM-Klasse gegen Zytomegalie-Virus (Anti-CMV, Anti-CMV-IgM). Nachweis des Erregers durch molekularbiologische Verfahren (PCR, Methode der Wahl) oder durch klassische Virusisolierung. Indirekter Nachweis auch durch den sogenannten pp65-Test, bei dem in Granulozyten (wahrscheinlich durch Phagozytose) angereichertes Virusprotein (pp65) durch Fluoreszenz oder Farbreaktion sichtbar gemacht wird; dieser Test weist aber eine wesentlich geringere Sensitivität als die PCR auf!

Nachweis der Reaktivierung: Nachweis von **spezifischen Antikörpern der Klasse IgM**, Nachweis des Erregers durch PCR, Virusisolierung oder (indirekt) durch pp65-Test.

Epstein-Barr-Virus (EBV)

Zur Diagnose einer EBV-Infektion stehen mehrere Marker zur Verfügung:

- **Anti-VCA:**
Antikörper gegen das Virus-Kapsid-Antigen ("*viral capsid antigen*"); bestimmt werden Antikörper der Klasse IgG (Anti-VCA), IgM (Anti-VCA-IgM) und IgA (Anti-VCA-IgA).
- **Anti-EA:**
Antikörper gegen ein frühes Protein ("*early antigen*") während der Vermehrung des EBV; bestimmt werden Antikörper der Klasse IgG (Anti-EA), IgM (Anti-EA-IgM) und IgA (Anti-EA-IgA).
- **Anti-EBNA:**
Antikörper gegen das nukleäre Antigen des EBV (EBNA = *Epstein Barr Virus nuclear antigen*), das in latent EBV-infizierten Zellen gebildet wird.

Diagnostik der Herpesvirusinfektionen

Referenzmethode zum Nachweis dieser Antikörper war die indirekte Immunfluoreszenz. Dieses vor über 40 Jahren etablierte Verfahren wird heute allerdings meist durch Enzymimmunoassays oder Immunoblotteste ersetzt.

- Heterophile Antikörper:

im Verlauf einer infektiösen Mononukleose auftretende Antikörper der Klasse IgM, die Schaf-, Pferde- und Rindererythrozyten agglutinieren (Paul-Bunnell-Antikörper). Lassen sich bei 80 – 90% aller Fälle von infektiöser Mononukleose bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nachweisen, seltener bei Kindern. **In Verbindung mit der typischen Symptomatik und dem Blutbild („Mononukleose“)** beweisend für das Vorliegen einer akuten EBV-Infektion.

Im Verlauf einer EBV-Infektion treten die Antikörper zeitlich versetzt auf: in der Phase der **akuten Infektion** sind **Anti-VCA-IgG und -IgM, Anti-EA-IgG und -IgM** nachweisbar, bei Symptomen einer infektiösen Mononukleose auch **heterophile Antikörper**. **Anti-EBNA fehlt** während der akuten Phase und wird positiv in der Rekonvaleszenz.

Latente EBV-Infektion: Positiv sind **Anti-VCA-IgG und Anti-EBNA**.

Reaktivierung: Marker der latenten Infektion, positiv werden **Anti-VCA-IgM** und die Antikörper gegen EA

Serologische Marker im Verlauf einer EBV-Infektion:

	Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA	Heterophile Antikörper	IgG-Avidität
	IgG	IgM	IgG	IgM			
Akute Infektion	+	+	+	+	-	+	niedrig
Latente Infektion	+	-	- (+)	-	+	-	hoch
Reaktivierung	+	+	+	(+)	+	-	hoch

Serologische Marker bei **Nasopharynx-Karzinom**: Das mit EBV assoziierte Nasopharynx-Karzinom geht mit einer Erhöhung der Konzentrationen der EBV-spezifischen Antikörper einher. Typisch ist das Neuaufreten von spezifischen **Antikörpern der Klasse IgA gegen VCA (Anti-VCA-IgA) und EA (Anti-EA-IgA)**. Diese Antikörper **verschwinden bei Entfernung des Tumors und treten bei Rezidiven oder Metastasen wieder auf**; sie werden daher zur Verlaufskontrolle genutzt.

Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6A/6B)

Die große Mehrheit der Menschen bringt die HHV 6-Primärinfektion in den ersten beiden Lebensjahren hinter sich. Nachweis der **akuten Infektion** (Erstinfektion): serologisch durch Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG und IgM gegen HHV 6. Nachweis des Erregers durch Bestimmung der HHV 6-RNA im Serum. Serologisch ist eine Unterscheidung zwischen den beiden Virustypen nicht möglich!

Auch viele PCR-Verfahren erfassen sowohl HHV 6B als auch das wahrscheinlich weniger pathogene HHV6A. Im Zweifelsfall muss eine Differenzierung mittels spezieller PCR-Verfahren bzw. durch Sequenzierung erfolgen.

Nachweis der **latenten Infektion**: Vorhandensein von Anti-HHV6 IgG bei Fehlen von spezifischen IgM-Antikörpern. Nicht selten Virus-DNA in Lymphozyten nachweisbar, aber in der Regel nicht im Serum.

Reaktivierung führt zu erneutem Auftreten von Anti-HHV6-IgM sowie zu Virämie mit Nachweis von HHV6 im Serum. Bei Komplikationen einer Reaktivierung bei Immunsupprimierten (Enzephalitis, Pneumonie, Hepatitis) HHV6-DNA-Nachweis in Liquor, EDTA-Blut oder broncho-alveolärer Lavage.

Nachweis der **chromosomal integrierten** Form des **HHV6 (ciHHV6)**. Bei kontinuierlich erhöhten HHV6 Kopienzahlen im Blut kann es sich um einen genetischen Träger des HHV6 handeln. ciHHV6 kann durch eine HHV6-PCR aus Haarwurzeln, oder besser aus geschnittenen Fingernägeln nachgewiesen werden. Mit ciHHV6 ist bei etwa 1% aller Menschen zu rechnen.