

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.

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 korrelierte Nasopharynx-Karzinom geht mit einer Erhöhung der Konzentrationen der EBV-spezifischen Antikörper einher. Typisch ist das Neuauftreten 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 benutzt.

Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6A/6B)

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) HHV6-DNA-Nachweis in Liquor 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 nachgewiesen werden.