

SPEZIELLE ERREGERDIAGNOSTIK

Immunologische Grundlagen – Serodiagnostik

Das Immunsystem bildet immer dann Antikörper, wenn natürliche (z. B. Pilze, bakterielle oder virale Makromoleküle), künstliche (z. B. Impfstoffe) oder körpereigene Makromoleküle (bei Autoimmunerkrankungen) als fremd erkannt werden und folglich als Antigen behandelt werden.

Makrophagen, B- und T-Lymphozyten sind dabei die regulierenden Zellen des Immunsystems und es entstehen bestimmte Antikörperpopulationen, die sich unterscheiden in ihrer

1. Spezifität
2. Affinität (=Avidität, Maß für die Intensität der Antikörperreaktion mit dem Antigen, die Avidität nimmt mit der Dauer der Infektion zu)
3. Immunglobulinklasse (IgG, IgM, IgA oder ggf. IgE und IgD)
4. Lokalisation (Serum- oder Schleimhautantikörper)

Mit Hilfe der Serodiagnostik gelingt die qualitative Erfassung („Sichtbarmachung“) und Quantifizierung einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Der im Patientenserum gesuchte Antikörper reagiert dabei mit einem im Test eingesetzten bekannten diagnostischen Antigen.

Grundsätzlich gilt in der Serodiagnostik das Konzept der sogenannten Stufendiagnostik, das heißt, daß zunächst ein Screeningtest zum Nachweis, bzw. zum Ausschluß einer spezifischen Antikörper-Reaktion verwendet wird. Immunologische Screeningtests sind in erster Linie hochsensitiv, um möglichst kein falsches Negativergebnis zu produzieren.

Andererseits sind jedoch unspezifische Seroreaktionen häufiger. Folglich erfordert jedes grenzwertige, positive und nicht klar zuordenbare Testergebnis im Screeningtest die Durchführung eines oder mehrerer weiterer Tests unterschiedlicher Methoden.

Die Interpretation der Serodiagnostik ist immer nur im Zusammenhang mit der klinischen Anamnese und Informationen zum Patienten, z. B. Impfstatus, möglich.

Labordiagnostik der wichtigsten Erreger

Adenoviren

Adenoviren sind unbehüllte, humanpathogene Doppelstrang-DNA-Viren.

Der Neutralisationstest kann zur Serotypisierung genutzt werden. Indirekte Immunfluoreszenz und Enzymimmuntechniken ermöglichen eine schnelle und exakte Diagnostik.

Serologie: Aufgrund der hohen allgemeinen Seroprävalenz kann eine serologische Diagnose nur aufgrund eines deutlichen Titeranstieges im IgG innerhalb 1-3 Wochen gestellt werden. Es bestehen Kreuzreaktivitäten zwischen den verschiedenen Adenovirus-Serotypen.

Bartonella henselae

Bartonella spp. sind gramnegative, aerobe, fakultativ intrazelluläre Stäbchenbakterien.

Erregerreservoir bei der sog. Katzenkratzkrankheit ist der Kot des Katzenflohs. Die Katzenkratzkrankheit muss vor allem bei der Differentialdiagnose der Lymphadenitis des Erwachsenen berücksichtigt werden. Für HIV-Patienten ist bei jedem Fieber unklarer Genese auch eine Bartonellainfektion in Erwägung zu ziehen. Der direkte Erregernachweis erfolgt mittels PCR.

Serologie: IgM- und / oder IgG-Antikörper sind meist schon zum Zeitpunkt der Lymphknotenschwellung nachweisbar. Niedrige Titer kommen allerdings auch bei klinisch unauffälligen Personen vor. Ein Titeranstieg innerhalb weniger Wochen beweist die Infektion.

Bordetella pertussis und parapertussis

Bordetellen sind anspruchsvolle unbewegliche, aerobe, kokkoide, gramnegative Stäbchenbakterien mit einer Fimbrien-Kapsel.

Reservoir für *Bordetella pertussis* und *parapertussis* sind die Zilien-tragenden Epithelzellen des menschlichen Respirationstrakts. Die Verbreitung erfolgt über Tröpfcheninfektion. Eine Reihe von Toxinen verschlechtert lokal die Abwehrkräfte und verursacht Gewebeschäden.

Für die Labordiagnostik sind die Pertussis-Erregernachweise aus tiefen Nasopharyngeal-Abstrichen am bedeutendsten (Bakterienanzucht auf Selektivkulturmedien). Die Anzüchtung von *Bordetella pertussis* dauert mindestens 3 Tage, *Bordetella parapertussis* wächst in 2 Tagen. Der kulturelle Nachweis ist zu 100% spezifisch, hat aber eine eingeschränkte Sensitivität und ist zeitaufwändig.

Serologie: Antikörper-Bestimmungen durch Enzymimmuntechniken.

Borrelia burgdorferi sensu lato

Borrelien sind korkenzieherartig gewundene, dünne, sehr bewegliche, flagellentragende Bakterien.

Borrelia burgdorferi sensu lato ist ein Sammelbegriff für die drei humanpathogenen Genospezies *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* und *Borrelia garinii*.

Laut Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) ist die Lyme-Borreliose eine klinische Diagnose. Nur klinische Kriterien sind entscheidend für die Therapiebedürftigkeit. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung ist regional unterschiedlich und wird von der Borrelien-Durchseuchung der Zecken verschiedener Regionen beeinflusst.

Differentialdiagnostisch relevant sind postinfektiöse reaktive Arthritiden (Auslöser: Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Chlamydien, *Campylobacter*, Mykoplasmen), Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses) und entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Brucellen

Brucellen sind gramnegative, unbewegliche, obligat aerobe, kokkoide Stäbchenbakterien.

Humanpathogene Spezies sind *Brucella abortus* (Hauptwirt Rind), *Brucella suis* (Schwein), *Brucella melitensis* (Schaf, Ziege) und *Brucella canis* (Hund), nicht aber *Brucella ovis* (Schaf) und *Brucella neotomae* (Wüstenratte).

Da die klinische Diagnose der Brucellose durch die mannigfaltige Symptomatik erschwert wird, ist neben anamnestischen Angaben der labordiagnostische Nachweis ausschlaggebend. Die PCR gilt als spezifisches und sensitives Verfahren, mit dem die verschiedenen *Brucella*-Spezies in kurzer Zeit identifiziert werden können. Der kulturelle Erregernachweis ist aufgrund des langsamen in-vitro-Wachstums der Brucellen zeitintensiv und bleibt oft erfolglos.

Serologie: Eine Unterscheidung zwischen akuter, subakuter und chronischer Brucellose ist mit Hilfe der Antikörpertiter von *Brucella*-spezifischem IgA, IgG und IgM möglich. Zu beachten sind Kreuzreaktionen mit den O-Antigenen von z. B. *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, sowie Salmonellen.

Campylobacter

Campylobacter sind spiralförmige gramnegative, begeißelte Stäbchen.

Campylobacterspezies: *C. coli*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. fetus*, *C. gracilis*, *C. helveticus*, *C. hominis*, *C. hyointestinalis*, *C. jejuni*, *C. lanienae*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum*, *C. upsaliensis*.

Dem Erregernachweis mittels Kultur kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Diagnose akuter Campylobacter-Infektionen zu. Durch biochemische Differenzierung und Serotypisierung erfolgt die weitere Erregercharakterisierung. Bei direktem Nachweis darmpathogener Campylobacter-Spezies besteht Meldepflicht.

Serologie: Die Antikörperdiagnostik ist für die Diagnose der Darminfektion von untergeordneter Bedeutung, persistierende Erreger-spezifische IgA-Antikörper werden bei Folgeerkrankungen beobachtet.

Candida

Wichtige Candidaspezies (Hefepilze) sind: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*.

Je nach Kultur- und Umgebungsbedingungen bilden *Candida* Hyphen, Myzele, Pseudomyzele, Blastokonidien und z. T. Chlamydosporen aus. *Candida* kommt ubiquitär in der Natur (feuchtigkeitsliebend) vor, unter anderem auch im Verdauungstrakt des Menschen. Die Vermehrung erfolgt intra- und extrazellulär.

Dem Erregernachweis mittels Mikroskopie und Kultur kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Diagnose superfizieller, systemisch disseminierter und invasiver *Candida*-Infektionen zu. Durch biochemische Differenzierung und morphologische Analyse ist eine weitere Erreger-Charakterisierung möglich.

Serologie: Der Einsatz serologischer Verfahren zum Antigen- und zum Antikörper-Nachweis ist diagnostisch sinnvoll zum Screening von Risikopatienten und Monitoring lebensbedrohlicher Candidosen bei immunkompromittierten Patienten.

Chlamydien

Chlamydien sind gramnegative, obligat intrazelluläre Bakterien.

Chlamydia pneumoniae gehört neben *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci* zu den humanpathogenen Chlamydienarten. Die obligat intrazellulären Bakterien nutzen vor allem das ATP der Wirtszelle für ihren Stoffwechsel. Ihr einzigartiger Entwicklungszyklus spielt in Diagnostik, Therapie und Pathogenese eine wichtige Rolle. Da sich *C.-pneumoniae*-Infektionen weder klinisch noch röntgenologisch eindeutig nachweisen lassen, fällt der Labordiagnostik eine besondere Rolle zu. Besonders wenn die Ansteckung länger zurückliegt, misslingt der Erregernachweis häufig.

Serologie: Nachweis spezifischer Chlamydien-Antikörper. Kreuzreaktionen mit den übrigen Chlamydien-Spezies sind dabei auszuschließen, vor allem durch die parallele Untersuchung der Antikörper gegen *C. psittaci* und *C. trachomatis*; gegebenenfalls Differenzierung mittels Immunoblot.

Chlamydia psittaci:

Bei der Diagnostik von *C. psittaci*-Infektionen spielen das klinische Bild und die Anamnese (Vogelkontakte) eine große Rolle.

Serologie: Infektionen mit *C. psittaci* werden im Allgemeinen serologisch d.h. mittels Immunoblot diagnostiziert.

Chlamydia trachomatis:

Bei akuten urogenitalen Infektionen wird angestrebt, die Erreger durch direkte Nachweisverfahren zu identifizieren. Aufgrund einer Spezifität von nahezu 100% galt der kulturelle Nachweis von *C. trachomatis* bis vor einiger Zeit als der „Goldstandard“ in der Diagnostik urogenitaler Chlamydien-Infektionen, wurde aber wegen des zu großen Aufwandes und der zu geringen Sensitivität durch die PCR verdrängt. Bei *C.-trachomatis*-assoziierten Folgeerkrankungen wie Tubarsterilität und reaktiver Arthritis ist der direkte Erregernachweis häufig nicht mehr möglich.

Serologie: Zur Sicherung der Diagnose kann der Nachweis spezifischer Antikörper hilfreich sein. Der Direktnachweis von *C. trachomatis* an der Portio uteri zu Beginn einer Schwangerschaft gehört heute zum Standardprogramm der Vorsorgeuntersuchungen, da diese Infektion mit dem Risiko von Früh- und Totgeburten assoziiert ist.

Coxsackie-Viren

Coxsackie-Viren sind unbehüllte RNA-Viren, hitzelabil, sehr resistent. Sie gehören zur Familie der Picornaviridae und repräsentieren eine Vielzahl verschiedener, keine Kreuzimmunität aufweisender Serotypen der humanen Enteroviren.

Serologie: Der Nutzen der Serologie ist aufgrund hoher Durchseuchungsraten und massiver Kreuzreaktivitäten zwischen den verschiedenen Serotypen eingeschränkt. Der signifikante Anstieg spezifischer Antikörper-Titer innerhalb zweier Wochen beweist eine frische Infektion.

Cytomegalie-Viren

Klinisch ist eine CMV-Infektion nicht eindeutig zu diagnostizieren.

Serologie: Bei IgM-reaktiven Proben, die gleichzeitig niedrig-avides IgG aufweisen, ist von einer akuten Infektion auszugehen, ist die Avidität hoch, liegt wahrscheinlich eine Reaktivierung vor. Ein deutlicher Anstieg des spezifischen IgG innerhalb ein bis zwei Wochen beweist eine akute Infektion. Findet man Antikörper der Klasse IgG mit hoher Avidität, so besteht bei immunkompetenten Personen Schutz vor einer Sekundärinfektion.

Schwangerschaftsserologie: Bei Verdacht auf eine akute Infektion in der Schwangerschaft kann im fetalen Blut spezifisches IgM oder in der Amnionflüssigkeit durch PCR virales Genom bestimmt werden. Parallel dazu wird die Schwangerschaft engmaschig mittels Ultraschalldiagnostik überwacht.

Im Falle einer negativen Serologie muss eine umfangreiche Beratung betreff der Expositionsprophylaxe erfolgen. Darüberhinaus stehen initiale Ausgangsbefunde zur Verfügung, die später bei Verdacht auf eine Infektion im Verlaufe der Schwangerschaft zusammen mit einer Folgeprobe eine sichere Diagnostik anhand der Titerbewegungen ermöglichen.

Diphtherie

Corynebacteriae diphtheriae sind grampositive, fakultativ anaerobe Stäbchenbakterien.

C. diphtheriae kann mikroskopisch nicht eindeutig von anderen, apathogenen Corynebakterien unterschieden werden. Vielmehr müssen verdächtige Kolonien in Reinkultur isoliert, identifiziert und auf Toxinproduktion geprüft werden. Für den Beweis einer akuten Diphtherie ist allein der positive Toxinnachweis ausschlaggebend.

Serologie: Die quantitative Bestimmung von Antikörpern gegen das Diphtherie-Toxin hat seine Priorität bei epidemiologischen Fragestellungen sowie bei der Überprüfung der Immunitätslage bzw. des Impfstatus.

Differentialdiagnostik: Infektiöse Mononukleose, Angina Plaut-Vincenti, Streptokokken-Angina, Virus-induzierte Pharyngitis und Mumps.

Echinokokken

Echinokokkus granulosis („Hundebandwurm“) mit 3 Spezies *E. equinus*, *E. ortleppi*, *E. canadensis* und Echinokokkus multilocularis („Fuchsbandwurm“), *E. vogeli*, *E. oligarthrus*.

Echinokokkus granulosis: Zystische Echinokokkose mit der Bildung von raumfordernden, flüssigkeitsgefüllten Zysten = Hydatide, meist in der Leber. Echinokokkus multilocularis: Alveoläre Echinokokkose mit destruierendem, infiltrierendem Wachstum durch multiple Blasenbildung, lymphogen-hämatogene Streuung.

Die Diagnose einer Echinokokkose wird primär durch bildgebende Verfahren (Röntgen, Ultraschall, Computer- oder Magnetresonanztomographie) gestellt. Feinnadelbiopsien sollten wegen des Risikos der Streuung nach Zystenruptur nur durchgeführt werden, wenn sich durch Serologie und bildgebende Verfahren keine diagnostische Klärung herbeiführen lässt.

Serologie: Nachweis gattungs- oder artspezifischer Antikörper. Positive Ergebnisse müssen immer mit bildgebenden Verfahren bestätigt werden, negative Ergebnisse schließen eine Infektion nicht aus: Bei der zystischen Echinokokkose (abgeschirmtes Antigen, meist in der Leber) bilden etwa 20% der Betroffenen keine Antikörper.

Bei Verdacht auf eine Infektion wird empfohlen, die Antikörper-Bestimmung nach 4 Wochen, 6, 12 und 24 Monaten zu wiederholen. Die Erkrankung ist meldepflichtig nach § 7 Abs. 3 IfSG.

ECHO-Viren

ECHO-Viren sind unbehüllte Einzelstrang-RNA-Viren. Humanes Enterovirus B, bislang > als 30 Serotypen bekannt. Fäkal-orale Übertragung, Tröpfcheninfektion und Infektion durch kontaminiertes Oberflächenwasser (Seen, Schwimmbäder), „Sommergrippe“.

Serologie: Nachweis enteroviruspezifischer IgG und/oder IgM im ELISA.

Epstein-Barr-Viren (EBV)

Das Epstein-Barr-Virus (Humanes-Herpes-Virus-4; HHV-4) gehört den humanen Herpes-Viren an.

EBV enthält lineare doppelsträngige DNA, die um eine Core-Struktur gewunden ist und von einem Kapsid aus einer Proteinmatrix umhüllt wird. Dieses ist wiederum von einer Lipidhülle mit Glykoproteinen umschlossen.

Direktnachweis: Die Bestimmung von EBV-DNA mittels PCR ist die Methode der Wahl, um die Reaktivierung einer EBV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten festzustellen. Die Serologie ist hier ungeeignet, da die Antikörpertiter keine Korrelation zur Viruslast aufweisen.

Serologie: Nachweis von Antikörpern der Klassen IgG und IgM gegen die verschiedenen EBV-Antigene Virus-Capsid-Antigen (VCA), Early-Antigen (EA) und Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA). Charakteristisch für eine Primärinfektion sind Antikörper der Klasse IgG und IgM gegen EA und VCA. Im Infektionsverlauf verschwindet VCA-IgM, VCA-IgG persistiert und EBNA-IgG tritt auf.

Serologische Unterscheidung zwischen einer Primärinfektion mit EBV und einer Reaktivierung ist nicht immer möglich. Liegen Antikörper gegen EA isoliert vor, kann man von einer Primärinfektion ausgehen. Gleichzeitig nachweisbare Antikörper gegen EBNA weisen auf eine Reaktivierung hin.

Serologische Unterscheidung frischer von länger bestehenden Infektionen vor allem durch die Untersuchung spezifischer Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgM, die in der Regel nur initial in Erscheinung treten, deren Nachweis aber oft unsicher und problematisch ist. Störfaktoren sind eine Persistenz der IgM-Antwort, zu schwache oder verzögerte IgM-Bildung, sowie unspezifische IgM-Reaktion durch polyklonale B-Zell-Stimulation.

Bei 20% aller akuten EBV-Infektionen können keine Antikörper der Klasse IgM gegen VCA nachgewiesen werden, bei 15% wird das IgM verzögert gebildet, andererseits persistiert es bei 4%.

FSME-Viren

Von den FSME-Viren (Frühsommer-Meningoenzephalitis-Viren) sind drei Subtypen bekannt. Neben dem in Deutschland vorkommenden zentraleuropäischen Subtyp gibt es einen fernöstlichen und einen sibirischen Subtyp.

Verschiedene Zeckenarten, in Mitteleuropa in der Regel der Gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) sind die Vektoren (Virusprävalenz ca. 0,1 – 3%). Natürliches Erregerreservoir sind vorwiegend kleine Säugetiere und Vögel. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine meldepflichtige Erkrankung, die saisonal gehäuft vom Frühsommer bis zum Herbst auftritt. Endemiegebiete liegen in Bayern, Baden-Württemberg, Südhessen, Thüringen und Rheinland-Pfalz. Nur etwa 10% bis 30% der Infizierten zeigen 7 bis 14 Tage nach der Ansteckung grippeähnliche Beschwerden mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Erbrechen und Schwindel. Bei etwa 10% der symptomatischen Patienten folgt nach etwa einer fieberfreien Woche eine Meningoenzephalitis mit Kopfschmerzen, Erbrechen, meningealen Reizerscheinungen und vereinzelt Stupor oder Koma.

Gelbfieber-Viren

Vektoren: Stechmücken, Erregerzirkulation zwischen Mücken und Primaten.

Serologie: Spezifische IgM-Antikörper können kurz nach dem Auftreten der ersten Symptome nachgewiesen werden, IgG-Antikörper um zwei Tage versetzt. Zu beachten sind Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (FSME, Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, etc.). Sie werden für die IgM-Klasse bei Immunfluoreszenztests (4-10%) seltener festgestellt, als bei Enzymimmuntests (30-44%). Auch müssen impfinduzierte Antikörper beachtet werden.

Bei der Gelbfieberimpfung empfiehlt die STIKO aufgrund der Änderungen in den internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) keine Auffrischimpfung mehr. Die Änderung wurde möglich, nachdem in den vergangenen Jahren mehrere Studien auf einen lebenslangen Impfschutz nach einmaliger Gelbfieberimpfung hingewiesen haben.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae sind gramnegative Stäbchen der Familie der Pasteurellaceae.

Von der Spezies *Haemophilus influenzae* sind sowohl bekapselte (Serotypen a bis f) als auch kapsellose Stämme bekannt. Es existiert ein hohes Ansteckungsrisiko bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr und für Patienten mit Virusinfektionen der Atemwege und einer defekten Selbstreinigung der Bronchien. Bei Neugeborenen führen Infektionen mit *Haemophilus influenzae* zu Konjunktivitis und Otitis media, bei Kleinkindern zu Meningitis und weiteren entzündlichen Erkrankungen. Bei Erwachsenen treten Infektionen durch *Haemophilus influenzae* seltener auf und manifestieren sich vor allem als Bronchitis.

Als Prophylaxe dient eine Schutzimpfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b. Die Therapie stützt sich im Wesentlichen auf Antibiotika.

Serologie: Antikörper gegen Kapselpolysaccharide werden nur im Verlauf einer akuten Infektion gebildet, hingegen können Antikörper gegen äußere Membranproteine relativ hochtitrig auch bei gesunden Normalpersonen auftreten.

Hanta-Viren

Hantaviren (Bunyaviren) enthalten einzelsträngige RNA und sind assoziiert mit einem Nukleokapsid, welches von einer Hülle aus zwei Glykoproteinen (G1, G2) umgeben ist.

Hanta-Viren sind die Erreger der interstitiellen Pneumonie (vorwiegend in Amerika) und des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (akute Niereninsuffizienz). In Mitteleuropa (auch in Deutschland) und auf dem Balkan kommen Hantavirusinfektionen mit moderater Verlaufsform (Puumala und Dobrava) vor. Die Viren werden über Ausscheidungen infizierter Nagetiere (vorwiegend Mäuse) aerogen durch Staub oder Aerosole auf den Menschen übertragen. Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Wochen beginnt die Krankheit mit hohem Fieber und Grippe-ähnlichen Allgemeinsymptomen (Kopfschmerz, Myalgie). Es folgen starke Schmerzen im Lenden- und im Abdominalbereich. Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, zur Prävention vermeidet man den Kontakt mit Nagetieren.

Serologie: Bestimmung Hanta-spezifischer Antikörper der Klassen IgG und IgM durch Enzymimmuntests oder Blot-Techniken. Positive Ergebnisse sind meldepflichtig.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives, gebogenes, spiralförmiges Stäbchenbakterium.

Reservoir für Helicobacter pylori ist ausschließlich der menschliche Magen.

Pathogenitätsfaktoren: VacA (vakuolisierendes Zytotoxin A) und CagA-Protein (Zytotoxin-assoziiertes Gen A), deren Präsenz signifikant stärker mit Folgekrankheiten (z.B. Magenkarzinomen) assoziiert ist. Charakteristisch ist die besonders hohe Ureaseaktivität, die das Überleben in der Magenschleimhaut durch Neutralisation der Magensäure über die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid sichert.

Helicobacter pylori ist nachweislich an der Pathogenese von chronisch-atrophischer Gastritis, Ulcus ventriculi et duodeni und Adenokarzinom sowie MALT-Lymphom beteiligt. Es wurde deshalb (1994) durch die WHO (World Health Organisation) zum „Karzinogen erster Klasse“ ernannt. Helicobacter-pylori-Infektionen werden mit einer Tripeltherapie aus zwei Antibiotika und einem Protonenpumpeninhibitor behandelt.

Nicht-invasive Methoden umfassen den Antikörpernachweis im Serum und den Stuhlantigentest.

Serologie: Liegt zunächst keine Indikation für eine Gastroskopie vor oder die Koloniedichte in der Magenschleimhaut ist reduziert, sind IgG- und IgA-spezifische Enzymimmuntests (ELISA) sehr hilfreich.

Darüberhinaus werden spezifische Antikörper gegen die Virulenzfaktoren CagA und VacA mittels Immunoblot bestimmt: Hierdurch gelingt die serologische Unterscheidung zwischen einer aktiven und inaktiven, sowie einer Typ I und einer Typ II H. pylori Infektion.

Typ I Helicobacter pylori-Infektion (Ulcusmarker p136 bzw. p87 vorhanden).

Typ II Helicobacter pylori-Infektion (Ulcusmarker p136 bzw. p87 negativ).

Die Screening-Methode weist eine 90% Sensitivität und 95% Spezifität (Immunoblot) auf. Die Serologie ist nicht zur Eradikationskontrolle geeignet.

Stuhlantigentest: Zur Sicherung der Primärdiagnose werden Erreger mittels monoklonaler Antikörper im Stuhl bestimmt. Der Antigentest ist auch zur Therapiekontrolle geeignet. Besonders für Kleinkinder stellt er die Methode der Wahl dar.

¹³C-Harnstoff-Atemtest: Oral zugeführter, markierter Harnstoff wird durch bakterielle Urease gespalten. Die ¹³CO₂-haltige Expirationsluft wird aufgefangen und gemessen. Geeignet für Primärdiagnostik und Therapiekontrolle.

Invasive Testmethoden aus gastroendoskopischem Biopsiematerial

Helicobacter Ureaseschnelltest: Biopsiematerial wird über eine pH-Wert-Änderung durch Farbumschlag eines Indikators auf Ureaseaktivität untersucht. Besonders geeignet für eine schnelle Primärdiagnostik in der Praxis.

Histologie: Mikroskopische Darstellung von *H. pylori* in der Magenschleimhaut mittels HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin). Nachweis pathologischer Veränderungen (Aktivität und Chronizität). Einsatzgebiete: Primärdiagnostik und Therapiekontrolle.

Kultur: Anzucht der Bakterien auf Spezialnährmedien über 5 – 7 Tage und bei positivem Befund Erstellen eines Antibiogramms. Hierzu senden Sie bitte frisch gewonnene Magenschleimhaut-Biopsien in einem Kulturröhrchen, das wir Ihnen auf Anfrage zur Verfügung stellen.

PCR-Verfahren: Erregernachweis durch Analyse der DNA, gleichzeitig können Antibiotika-Resistenz-assoziierte Punktmutationen, wie z.B. gegen Clarithromycin, aufgedeckt werden. Damit ist eine Resistenzbestimmung auch dann möglich, wenn die konventionelle Kultivierung nicht gelingt. Für die PCR senden Sie bitte eine Schleimhaut-Biopsie in Kochsalz und nicht in Formalin ein.

Hepatitis-Viren

Virologisch-serologische Hepatitisiagnostik, Direktnachweis und Bestimmung der Viruslast, bzw. Prophylaxe / Arbeitsmedizinische Aspekte siehe Kapitel MEDLAB Richtlinien Seite 54-60.

Herpes-simplex-Viren 1 und 2

Reservoir für Herpes-simplex-Viren (doppelsträngige, DNA) ist ausschließlich der Mensch. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und verläuft in der Regel ohne schwere Krankheitssymptomatik. Selten, aber schwerwiegend, sind die Herpes-simplex-Enzephalitis und der Herpes neonatorum bei Neugeborenen (Ansteckung im Geburtskanal).

Die Durchseuchung der Bevölkerung mit HSV-1 beträgt 70 – 90%, mit HSV-2 weniger: 8 – 30%. Für die HSV-Therapie stehen mehrere, hauptsächlich lokal anzuwendende Virostatika zur Verfügung, z. B. Acyclovir und seine Derivate.

Serologie: Nachweis Virus-spezifischer Antikörper über indirekte Immunfluoreszenz und Enzymimmuntests. Für die Beurteilung des Risikos eines Herpes neonatorum in der Schwangerschaft sowie für epidemiologische Studien ist die Typ-spezifische Serologie mit ELISA-Tests oder Immunblots von Bedeutung. Der Nukleinsäurenachweis mittels PCR ist der Goldstandard für die Diagnose einer Herpes-simplex-Enzephalitis.

HIV-1 und HIV-2

Die bisher bekannten beiden Arten werden als HIV-1 und HIV-2 bezeichnet, ihre Aminosäuresequenzen sind zu etwa 50% homolog. Beide Infektionen ähneln sich hinsichtlich des klinischen Bildes, die Krankheit verläuft aber bei HIV-2 langsamer. HIV-1 und HIV-2 entstanden aus unterschiedlichen Typen der Simian immunodeficiency viruses (SIV) bestimmter Affenpopulationen.

Das Viruspartikel ist von einer Lipoproteinhülle umgeben. In diese eingebettet sind env-Glykoproteinkomplexe, die aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41) bestehen.

Gp120 ist für die Bindung des Virus an die CD4-Rezeptoren der Zielzellen von entscheidender Bedeutung. Da die Hülle des HIV aus der Membran der Wirtszelle entsteht, enthält sie zum Beispiel Moleküle der HLA-Klassen I und II sowie Adhäsionsproteine. Im Inneren des Virions befindet sich das Kapsid (core) mit dem viralen Genom, bestehend aus zwei Kopien Einzelstrang-RNA in Plusstrangorientierung sowie den Enzymen Reverse Transcriptase (RT) und Integrase

Serologie: Nach Empfehlung der Weltgesundheits-Organisation (WHO) wird die Diagnose „HIV-positiv“ aufgrund von Antikörpern gegen mindestens zwei verschiedene Virusproteine (z.B. gp160, p120, gp41, p55, p40, p24, p17, p66, p51, p32) im Westernblot gestellt. Das Ergebnis muss nun noch durch eine unabhängig vom ersten Test abgenommene Blutprobe verifiziert werden, um Verwechslungen auszuschließen.

Mit Immuntests der 4. Generation kann durch die ^{gleichzeitige} Erfassung des HIV-1-p24-Antigens, welches sich schon vor Bildung der Anti-HIV-Antikörper im Blut befindet, die diagnostische Lücke im Regelfall verkürzt werden. Beachtet werden muss jedoch, dass das HIV-1-p24-Antigen nur für ca. 4 Wochen im Körper nachweisbar ist. Dies ist im Normalfall nicht weiter nachteilig, da sich die Nachweisbarkeit des HIV-1-p24-Antigens und der HIV-Antikörper zeitlich überschneiden.

In Einzelfällen kann aber bei Infizierten das p24-Antigen bereits wieder unter die Nachweisgrenze zurückgehen, während die HIV-Antikörper noch nicht messbar sind. Es hat sich somit eine „zweite diagnostische Lücke“ aufgetan.

Zur Überprüfung einer HIV-Infektion bei Neugeborenen seropositiver Mütter kann ein positiver IgG-Antikörper-Test nicht verwertet werden, da das IgG von der Mutter stammen könnte, das diaplazentar in den Blutkreislauf des Kindes gelangte. Man könnte dann möglicherweise spezifische Antikörper der Klassen IgA und IgM bestimmen, da sie die Plazenta-Schranke nicht passieren können, die gängige Untersuchungsmethode bei Neugeborenen und Säuglingen ist aber der Virusnachweis über die Reverse-Transcriptase-PCR.

Die Spezifität der Reverse-Transcriptase-PCR liegt bei nahezu 100%, und mit einer unteren Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml übertrifft das Verfahren alle anderen HIV-Tests an Sensitivität (95%). Das Verfahren weist daher die kleinstmögliche diagnostische Lücke auf: Bereits 15 Tage nach einem Risikokontakt kann die Aussage über eine mögliche HIV-Infektion gemacht werden.

Humane-Herpes-6-Viren

Reservoir für HHV-6 ist ausschließlich der infizierte Mensch. HHV-6 existiert als Spezies HHV-6A oder HHV-6B. Beide sind auf Nukleotidebene zu 90% homolog, können jedoch nicht miteinander rekombinieren. Der Übertragungsmodus von HHV-6A ist bisher noch ungeklärt. HHV-6A-Infektionen verlaufen eher asymptomatisch.

HHV-6B wird in der Regel als Kontakt- oder Tröpfcheninfektion über den Speichel weitergegeben. Bei Erwachsenen ist die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung > 95%, beide Spezies zusammengenommen. HHV-6B ist das ätiologische Agens des Exanthema subitum (Roseola infantum oder Dreitagefieber), das zu den klassischen Kinderkrankheiten zählt – betroffen sind fast ausschließlich Kinder unter zwei Jahren.

Die Erkrankung ist durch plötzliches hohes Fieber gekennzeichnet, als Komplikation können Krampfanfälle auftreten, zum einen Fieberkrämpfe mit meist guter Prognose, zum anderen Enzephalitis-bedingte Krämpfe aufgrund einer Beteiligung des ZNS. Seltener sind gastrointestinale und respiratorische Symptome, Schwellung der zervikalen Lymphknoten und rote Flecken an Gaumen und Zäpfchen (Nagayama-Flecken). Bei Entfieberung, nach 3 – 4 Tagen, tritt ein Hautausschlag mit feinen Flecken oder Papeln an Rumpf und Nacken auf.

Serologie: Bei Dreitagefieber ist in der Regel keine Labordiagnostik erforderlich.

Humane-Herpes-8-Viren

Das Humane-Herpes-Virus 8, erstmals 1994 beschrieben, wird auf Grund seiner Entdeckung im Gewebe von Kaposi-Sarkomen auch als Kaposi-Sarkom-Herpes-Virus bezeichnet. HHV-8 infiziert in erster Linie B-Lymphozyten, die auch den Ort der Latenz darstellen. Reservoir für HHV-8 ist ausschließlich der infizierte Mensch, der das Virus auch asymptomatisch ausscheiden kann.

Influenza-Viren A, B und C

Influenza-A-Viren kommen beim Menschen (Serotypen H1N1, H2N2 und H3N2), bei anderen Säugern und in großer Vielfalt bei Vögeln vor. Die Übertragung zwischen verschiedenen Spezies ist möglich und ist bedeutend für das Entstehen neuer Virusvarianten. Influenza-B und -C-Viren treten nur beim Menschen auf.

Influenzaviren zeichnen sich durch eine große genetische Variabilität aus, die auf einer hohen Mutationsfrequenz und einem leichten Genaustausch beruht. Die daraus hervorgehende Antigenvariabilität ist eine Ursache für die charakteristische Epidemiologie der Influenza. Durch die Anzüchtung und Typisierung isolierter Viren lässt sich überprüfen, welche Influenzaviren (Influenza A oder B, Serotypen) zu der Erkrankung geführt haben.

Serologie: Da die meisten Menschen während ihres Lebens mehrmals mit Influenzaviren infiziert werden, ist der Nachweis spezifischer Antikörper kein Beweis für das Vorliegen einer frischen Infektion. Positive Antikörpertiter liegen nach spezifischer Impfung vor, bzw. sind sie von epidemiologischer Bedeutung.

Direktnachweis: Im Nasenabstrich oder Nasopharyngealsekret gelingt der Antigennachweis mittels chromatographischem Immunoassay. Die PCR zum Nachweis von Influenzaviren ist zur Sicherung der Diagnose oder zur differentialdiagnostischen Abklärung von Bedeutung. Zu beachten ist, daß die Wahrscheinlichkeit eines positiven Labortests nach den ersten zwei Erkrankungstagen abnimmt und von der Qualität des Probenmaterials abhängt. Zum Beispiel haben Abstriche aus der Nase eine höhere Sensitivität als Proben aus dem Rachenraum.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiellen gehören zu den Enterobacteriaceae und sind gramnegative, kurze Stäbchenbakterien. Klebsiella bildet eine charakteristische Polysaccharid-haltige Kapsel und wächst aerob bzw. fakultativ anaerob.

Spezies: *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*, *K. granulomatis*, *K. pneumoniae* (Subspezies: *pneumoniae*, *ozaenae*, *rhinoscleromatis*).

Eine Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* ist vor allem von anderen nosokomialen Infektionen abzugrenzen. Die meist typische Kolonie- und Kapselform gibt in extraintestinalen Proben erste Hinweise auf den Erreger. Direktnachweise (in Blut oder Liquor) sind vor allem in der Diagnostik einer Sepsis relevant. Neben den etablierten Verfahren zur Resistenzprüfung kommt der Bestimmung von ESBL-Resistenztypen durch PCR immer größere Bedeutung zu.

Serologie: Der serologische Antikörperrnachweis spielt in der Klebsiellen-Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle (z.B. bei Mucoviszidose-Patienten).

Legionellen

Legionellen sind gramnegative, aerobe, flagellentragende Stäbchenbakterien und umfassen derzeit 51 Spezies und 73 Serogruppen (SG). Potentiell sind alle Legionellen humanpathogen, die Mehrzahl der Erkrankungen geht aber auf *L. pneumophila pneumophila* (90%) zurück. Neben *L. pneumophila* gibt es eine Vielzahl weiterer Legionellen-Spezies (*L. non-pneumophila*), von denen *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. jordanis*, *L. gormanii*, *L. dumoffii*, und *L. bozemani* die bekanntesten sind. Wassertemperaturen von 25-45°C sind Voraussetzung für ihre Vermehrung, die überwiegend intrazellulär in Amöben und anderen phagozytierenden Protozoen bzw. – nach Infektion – vornehmlich in Makrophagen stattfindet.

Temperaturen ab 50°C verzögern ihre Entwicklung, Temperaturen über 60°C inaktivieren Legionellen, was für Hygienemaßnahmen von Bedeutung ist.

Die Diagnose einer Legionellose (Legionärskrankheit) basiert auf dem klinischen und röntgenologischen Bild einer Pneumonie und dem labordiagnostischen Erregernachweis. Weil

Legionellen nicht zur normalen menschlichen Bakterienflora gehören, ist ein positiver Befund beweisend für eine Infektion.

Der Nachweis von Legionellen-DNA mittels PCR ist eine schnelle und sensitive Methode, mit der auch schwierig zu kultivierende Legionellen-Spezies diagnostiziert werden können. Der DNA-Nachweis gelingt auch in Urin und Serum. Dominierend ist mit einem Anteil von mehr als 60% der Urin-Antigentest mittels ELISA, der nur auf die Serogruppe 1 beschränkt ist. Diagnostischer Goldstandard ist nach wie vor die Legionellen-Kultur. Trotz mangelnder Sensitivität sollte sie zumindest bei Risikopatienten angestrebt werden. PCR und Kultur bilden eine ideale Basis für Stammtypisierungen und epidemiologische Studien.

Serologie: Standardtest zum Antikörpernachweis ist der indirekte IFT Titer > 1:100 gelten als diagnostisch relevant. Ein Anstieg der Konzentration spezifischer Antikörper um den Faktor 10 nach 2-3 Wochen ist serologisch beweisend für eine Legionellen-Infektion. Da die Antikörperbildung teilweise verzögert abläuft, sollte ggf. nach 6-8 Wochen eine weitere Probe untersucht werden. Ein einmalig gemessener hoher Titer ist kein Beweis für eine Legionellen-Infektion. Kreuzreaktivitäten zwischen den einzelnen Spezies können vorkommen. Ein negativer Antikörpernachweis schließt eine Legionellen-Infektion nicht aus. Die Serologie hat auch epidemiologische Bedeutung.

In Deutschland besteht Meldepflicht nach § 7 Abs.1 Nr. 26 Infektionsschutzgesetz.

Listeria monocytogenes

Listerien sind teils kokkoide, bewegliche, aerobe, fakultativ anaerobe, fakultativ intrazelluläre, grampositive Stäbchenbakterien.

Spezies: *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. innocua*, *L. murrayi* (*L. grayi*). *Listeria monocytogenes* lässt sich in 13 Serovare subdifferenzieren. Hauptsächlich die Serovare 1/2a, 1/2b, 4b sind mit Erkrankungen des Menschen assoziiert. Ihre Befähigung, auch bei 4°C zu wachsen, wird zur selektiven Anreicherung ausgenutzt.

Der PCR-Direktnachweis hat sich hauptsächlich zur Identifizierung von Listerien in Lebensmitteln und Umweltproben etabliert. Als möglicher Erreger von Meningitis, Enzephalitis, Sepsis oder intrauterinen Infektionen in der Schwangerschaft sollte *Listeria monocytogenes* kulturell identifiziert und ein Antibiotogramm für die antibiotische Therapie erstellt werden.

Die Serologie spielt für die Diagnose eine untergeordnete Rolle. Meldepflichtig nach § 7 IfSG.

Masern-Viren

Im Gegensatz zu anderen Paramyxoviren enthält das Masern-Virus keine Neuraminidase. Es existiert nur ein einziger Serotyp, der eine hohe Antigenstabilität besitzt. Das Virus ist sehr empfindlich gegenüber Hitze, Licht, UV-Strahlung, Detergenzien und Desinfektionsmitteln.

Serologie: Sicherster Marker akuter Masern sind Virus-spezifische IgM-Antikörper. Sie können bei 50% der Patienten bereits drei Tage nach Exanthembeginn nachgewiesen werden, bei mehr als 90% innerhalb von 10 Tagen. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG sind weitere sichere Zeichen einer frischen Infektion. In Zweifelsfällen untersucht man die Avidität des spezifischen IgG, ist sie hoch, kann man eine akute Masern-Infektion ausschließen. Bei Verdacht auf eine Masern-Enzephalitis werden spezifische IgG-Antikörper im Liquor bestimmt: SSPE-Patienten (Subakute sklerosierende Panenzephalitis) zeigen extrem hohe IgG-Titer in Serum und Liquor. Die Möglichkeit von Kreuzreaktionen mit anderen Paramyxoviren ist zu berücksichtigen.

Mumps-Viren

Die Virus-Hülle ist an der Innenseite von einem Matrixprotein ausgekleidet und trägt Spikes aus Hämagglutinin-Neuraminidase-Protein und Fusionsprotein. Auf genomischer Ebene können mehrere Mumps-Stämme differenziert werden, die sich in ihren biologischen Eigenschaften unterscheiden, z. B. hinsichtlich der Neurovirulenz. Die Diagnosestellung erfolgt bei typischer Symptomatik aufgrund des klinischen Bildes (Parotitis) und wird nur bei atypischen Verläufen laboranalytisch abgesichert.

Serologie: Virus-spezifische IgM-Antikörper lassen sich in der Regel zeitnah zum Krankheitsbeginn nachweisen. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg im IgG bestätigen eine frische Infektion. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des ZNS werden die Antikörper parallel in Liquor und Serum bestimmt und der spezifische Liquor-Serum-Quotient errechnet.

Die Kontrolle des Impftiters ist frühestens vier Monate nach einer Mumps-Impfung sinnvoll, da die Vakzin-induzierte humorale Immunität erst dann voll etabliert ist. Hierfür sind Reagenzien einzusetzen, die Antigene sowohl des Wildtyps, als auch des Impfvirus enthalten.

Differentialdiagnostisch sind Parotisschwellungen bei anderen viralen Infektionen (z. B. Influenza A, Parainfluenza, Coxsackie, HIV, EBV), Sekretstau bei Speichelsteinen oder Tumoren der Glandulae parotidaeae zu berücksichtigen.

Mycoplasma hominis und pneumoniae

Mycoplasmen gehören zu den kleinsten selbstreproduzierenden Bakterien. Sie besitzen keine starre Zellwand (Murein-Defizit) und sind daher gegen zellwandaktive Antibiotika resistent.

M. hominis: Die Diagnostik beruht auf dem Nachweis hoher Keimzahlen des Erregers im Urogenitaltrakt. Antikörpertests bei Infektionen durch *M. hominis* haben wegen der weiten Verbreitung des Erregers als Bestandteil der kommensalen Flora eine nur eingeschränkte diagnostische Bedeutung.

M. pneumoniae: Da eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* keine typischen Krankheitserscheinungen verursacht, kommt der Labordiagnostik ein besonderer Stellenwert zu. Der Erregernachweis mit RT-PCR gilt als schnell und zuverlässig. Die Erregeranzucht ist schwierig, zeitaufwändig (6-15 Tage) und fehlerbehaftet.

Serologie: Die Prävalenz spezifischer Antikörper korreliert nicht unbedingt mit dem Erregernachweis, dennoch ist die Serologie wichtig für die Therapieentscheidung.

Parvo-Viren

Die klassische kindliche Parvo-Virus-Infektion bedarf in der Regel keiner Diagnostik.

Serologie: Im Rahmen der Schwangerschaftsdiagnostik ist die Immunitätsbestimmung zu Beginn der Schwangerschaft anzuraten. Seronegative Patientinnen stellen eine Risikogruppe dar. Nach Kontakt zu erkrankten Personen oder bei klinischen Hinweisen auf eine akute Infektion sollte die Diagnostik immer aus einer Kombination von Serologie (IgG, niedrig-avides IgG und IgM) und PCR bestehen, da IgM-Titer gelegentlich schnell absinken können. Wird in der Schwangerschaft eine akute Infektion diagnostiziert, ist eine engmaschige Überwachung des Fetus mittels Dopplersonographie sinnvoll, um einen Hydrops fetalis rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls mit intrauterinen Transfusionen zu behandeln.

Plasmodien

Plasmodien sind einzellige Blutparasiten. Arten: Plasmodium falciparum, vivax, ovale, malariae und andere.

Eine Malariadiagnostik sollte veranlasst werden:

- a. Bei jedem Patienten mit Fieber nach vorübergehendem Aufenthalt in Malariaendemiegebieten 6 Tage bis 6 Monate vor Erkrankungsbeginn.
- b. Bei jedem Patienten mit rezidivierendem Fieber alle 48 oder 72 Stunden, sowie bei Fieber unklarer Ursache (FUO) nach vorübergehendem Aufenthalt in Malariaendemiegebieten bis mehrere Jahre vor Erkrankungsbeginn.
- c. Bei jedem Immigranten aus Malariaendemiegebieten mit unklarem Fieber.
- d. Bei Herkunft aus Hochrisikogebieten kann auch bei asymptomatischen Immigranten ein Screening sinnvoll sein (aus *awmf Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria, Version 15. August 2011; Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, DTG*).

Der direkte mikroskopische Nachweis der Plasmodien erfolgt im Blutausschlag und / oder im „Dicken Tropfen“. Mindestens 200 Gesichtsfelder müssen im „Dicken Tropfen“ (unter Öl-Immersion, Objektiv x 100, Okular x 10) durchgesehen werden, um die Aussage treffen zu können, dass zum Zeitpunkt der Blutentnahme mikroskopisch keine Plasmodien nachweisbar sind. Die Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt bei 50 Parasiten pro μl Blut, das entspricht einer Parasitämie von unter 0,001%.

Den dünnen Ausstrich mit Immersionsöl bei 600-facher Vergrößerung mikroskopieren. Plasmodien sind anhand ihrer charakteristischen Morphologie als „Einschlüsse“ in den Erythrozyten zu erkennen: Sowohl im „Dicken Tropfen“, wie auch im Blutausschlag sind das Chromatin der Zellkerne rot-violett, das Plasma blau und die Erythrozyten im Ausstrich grau/rötlich gefärbt.

Der PCR-Nachweis ist für spezielle diagnostische Fragestellungen (forensische Untersuchungen, epidemiologische Studien, genetische Grundlagen von Resistenzen) und bei Infektionen mit geringer Parasitämie sinnvoll.

Antigen-Schnelltests sind in der Regel etwas weniger sensitiv, sie erfassen auch nicht alle HRP-2-Varianten (Histidin-Rich-Protein 2).

Respiratorische Synzytial-Viren

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae (Genus Pneumovirus). Es besitzt eine doppelschichtige Lipidhülle, in die Glykoproteine eingelagert sind, darunter ein Fusions- (F-) und ein Adhäsions- (G)-Protein.

Es gibt zwei Gruppen von RSV, A und B, die sich in der Antigenstruktur des G-Proteins unterscheiden. Virusstämme beider Gruppen zirkulieren gleichzeitig, RSV A dominiert jedoch in den meisten Jahren. Die Virusreplikation findet in den zilienträgenden Epithelzellen der Schleimhäute der Atemwege statt. Durch eine vom F-Protein verursachte Synzytienbildung und die körpereigene Immunreaktion werden die Epithelien reversibel geschädigt. Dabei entstehender Zelltetritus, einwandernde unspezifische und spezifische Abwehrzellen und Mukus verlegen die Bronchien. Dies begünstigt die Entstehung von nicht belüfteten, aber auch von kompensatorisch zu stark belüfteten Lungenarealen. Die Infektion -in erster Linie durch Tröpfcheninfektion- ist üblicherweise selbstlimitierend, die Epithelien regenerieren sich innerhalb von 4–8 Wochen. Die Inkubationszeit beträgt 2–8 Tage.

Vorkommen: Das RSV ist ein weltweit verbreiteter Erreger von akuten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege in jedem Lebensalter und einer der bedeutendsten Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen, insbesondere Frühgeborenen und Kleinkindern.

In Saisonalität und Symptomatik ähneln RSV-Infektionen der Influenza. RSV-Infektionen betreffen alle Altersgruppen. Es besteht kein vollständiger Nestschutz. Neugeborene und junge Säuglinge können jedoch in den ersten 4–6 Lebenswochen durch diaplazentar übertragene Antikörper vor einer RSV-bedingten Erkrankung geschützt sein, während Frühgeborene durch eine geringere Versorgung mit maternalen Antikörpern auch in den ersten Lebenswochen bereits schwer an einer RSV-Infektion erkranken können. Eine langfristige Immunität besteht nicht. Reinfektionen sind häufig, insbesondere bei Erwachsenen mit regelmäßigem Kontakt zu Kleinkindern. Risikopatienten, die schwer an einer RSV-Infektion erkranken können, sind Frühgeborene, Kinder mit pulmonalen Vorerkrankungen (z.B. bronchopulmonale Dysplasie, zystische Fibrose, neurologische und muskuläre Erkrankungen mit eingeschränkter Ventilation) und Kinder mit Herzfehlern mit vermehrter Lungendurchblutung, Erwachsene mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen sowie alle immundefizienten und immunsupprimierten Personen. Nosokomiale RSV-Infektionen sind bei Frühgeborenen, immundefizienten und immunsupprimierten Personen bedeutsam. RSV ist einer der wichtigsten Erreger einer nosokomialen Infektion und Pneumonie bei Säuglingen und jungen Kleinkindern. Eine häufige Komplikation der RSV-Infektion ist eine akute Otitis media. In bis zu $\frac{1}{4}$ der Fälle einer akuten Otitis media bei Kindern unter 3 Jahren wird RSV allein oder als Koinfektion mit anderen viralen oder bakteriellen Erregern nachgewiesen. Als Langzeitkomplikation sind wiederkehrende Obstruktionen und eine anhaltende Hyperreagibilität des Bronchialsystems als Folge einer akuten RSV-induzierten Bronchiolitis beschrieben.

Diagnostik: Wie für andere virale Erreger von Atemwegserkrankungen eignet sich Nasopharyngealsekret aus Nasenrachenspülwasser, -aspiration oder -abstrichen für den Nachweis von RSV. Genomnachweise mittels PCR sind sehr spezifisch, schnell und hochsensitiv, selbst bei geringer Viruslast in der Probe. Als Antigennachweis sind immunchromatographische meist auf Enzym-Immunoassays (EIA) basierende Schnelltests verfügbar. Sie sind für Personen bis zum 18. Lebensjahr evaluiert. Die Sensitivität von EIA liegt in einem Bereich von 50–90 % und ihre Spezifität bei 75–100 %, wobei der positive Vorhersagewert stark vom Alter der Patienten und der Saison abhängt. Bei Säuglingen und jungen Kleinkindern während der RSV-Saison ist die diagnostische Aussagekraft deutlich höher als bei älteren Kindern oder der Testdurchführung außerhalb der Saison. In der Labordiagnostik werden auch Immunfluoreszenzverfahren (IFT) eingesetzt, die eine Sensitivität und eine Spezifität von über 90 % erreichen. Außerhalb der Saison ist eine Sicherung der Diagnose durch einen Genomnachweis wichtig. Serologie: IgG- und IgA-Antikörpernachweise sind im Vergleich zu direkten Erregernachweisen von untergeordneter Bedeutung. Bei einer RSV-Infektion werden Antikörper nur in geringfügiger Konzentration gebildet. Um einen Titeranstieg zu erfassen, müssen zwei Seren mit mindestens 2–4 Wochen Abstand untersucht werden. Antikörpernachweise sind daher vor allem zur retrospektiven Sicherung der Diagnose und zu Surveillance- und Forschungszwecken geeignet.

Röteln-Viren

Serologie: Die Diagnose einer akuten Rötelninfektion wird abgesichert durch den Nachweis spezifischer Röteln-Antikörper der Klasse IgM und einen signifikanten Anstieg des IgG innerhalb zweier Wochen. Zusätzliche Bedeutung besitzt die Bestimmung der Avidität des spezifischen IgG. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems werden die spezifischen Antikörper und die Gesamt-Antikörper parallel in Liquor und Serum bestimmt und der spezifische Liquor-Serum-Quotient errechnet. Ein Wert deutlich über 1 spricht für eine intrathekale Antikörper-Synthese.

Indirekte Immunfluoreszenz und Enzymimmuntests erlauben eine Differenzierung der Immunglobulinklassen. Sie haben inzwischen den HAH-Test abgelöst. EBV- und Parvo-Virus-Infektionen können mit einer Röteln-ähnlichen Symptomatik verlaufen. Auch andere virale Exantheme (HHV6, Masern, Parvo-Virus B19), sowie Arzneimittel-Exantheme und sonstige

allergische Hauterscheinungen müssen gelegentlich serologisch abgegrenzt werden.

Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge dient die Analytik der Vorbeugung von Röteln-Embryopathien. Sowohl prä- als auch postnatal erlaubt die Kombination aus PCR und Bestimmung des spezifischen IgM sowie des spezifischen IgG eine Bestätigung oder den Ausschluss einer kongenitalen Infektion.

Tetanus

Clostridium tetani ist ein weltweit verbreitetes grampositives, obligat anaerobes, bewegliches Stäbchenbakterium. Es bildet Sporen, die sehr widerstandsfähig gegen Hitze, Austrocknung und Desinfektionsmittel sind.

Nach Infektion vermehrt sich *C. tetani* im sauerstoffarmen Wundmilieu sehr schnell und produziert zwei Exotoxine, das hämolytische Tetanolyysin und das hochpotente neurotoxische Tetanospasmin (LD₅₀ 0,0001µg/kg). Letzteres verhindert die Freisetzung inhibierender Neurotransmitter und blockiert somit die Hemmung spinaler Motoneuronen. Es resultieren Erhöhung des Muskeltonus, Übererregbarkeit der Muskulatur sowie Krämpfe.

Die Diagnose eines Tetanus erfolgt in erster Linie durch das klinische Bild sowie die Verletzungs- und Impfanamnese.

Serologie: Die quantitative Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das Tetanus-Toxin mittels ELISA gilt als standardisiertes Testverfahren und dient vorrangig der Kontrolle des Immunstatus.

Toxoplasma gondii

Bei den wenigen symptomatischen *Toxoplasma*-Infektionen Erwachsener mit voller Immunkompetenz dient die Diagnose in erster Linie zur Abgrenzung gegenüber anderen Infektionen. Bei Reaktivierungen, wie sie bei immunsupprimierten Patienten auftreten können, stehen mit Pyrimethamin in Kombination mit Sulfonamiden wirksame Medikamente zur Verfügung, die nach entsprechender Diagnosestellung verabreicht werden können. Bis zur 16. SSW kommt lediglich Spiramycin (umstritten) infrage. Die Wirkung erstreckt sich lediglich auf vegetative Formen, nicht auf Zysten.

Serologie: Durch die Antikörper-Bestimmung in der frühen Schwangerschaft oder bereits vor Beginn kann man die seronegativen Frauen identifizieren und gegebenenfalls eine Serokonversion sofort erkennen. Die rechtzeitige Diagnose einer Neuinfektion während der Schwangerschaft kann das Schicksal des Kindes maßgeblich bestimmen, da es möglich ist, noch während der Schwangerschaft wirksame Antibiotika zu verabreichen. Seronegative Schwangere werden zur Expositionsprophylaxe angehalten.

Treponema pallidum

Treponemen sind gramnegative, spiralig gewundene Bakterien. Humanpathogen sind: *T. pallidum* subsp. *pallidum* (Syphilis) sowie die Erreger der nichtvenerischen Treponematosen: *T. pallidum* subsp. *endemicum* (endemische Syphilis, Bejel), *T. pallidum* subsp. *pertenue* (Frambösie) und *T. carateum* (Pinta).

Die Syphilis bzw. Lues ist eine weltweit verbreitete Allgemeininfektion und wird überwiegend durch sexuellen Kontakt übertragen. Es folgen Inkubation, Primäraffekt, Generalisation und Organmanifestation. Der Kliniker unterteilt die Erkrankung in unterschiedliche Stadien. Den Frühstadien primäre Syphilis (Lues I) und sekundäre Syphilis (Lues II) kann eine längere, bis zu mehreren Jahren schlummernde latente Syphilis (Lues latens) folgen. Die unbehandelte Infektion geht in die Spätstadien tertiäre Syphilis (Lues III) und Neurosyphilis (quartäres Stadium, Lues IV) über.

Eine diaplazentare Übertragung der Erreger in der Schwangerschaft führt zur Lues connata mit der Unterteilung in die Phasen präcox (Neugeborene und Säuglinge) und tarda (Kinder über 3 Jahre). Therapeutikum der Wahl für alle Krankheitsstadien ist Penicillin.

Ureaplasma urealyticum

Die Diagnostik der Infektionen durch *U. urealyticum* beruht auf dem Nachweis hoher Keimzahlen des Erregers im Urogenitaltrakt. Antikörpertests haben wegen der weiten Verbreitung des Erregers als Bestandteil der kommensalen Flora nur einen geringen diagnostischen Wert.

Varizella-Zoster-Viren

VZV wird auch als Humanes Herpes-Virus 3 (HHV-3) bezeichnet.

Serologie: Spezifische Antikörper lassen sich bei Varizellen etwa 3-4 Tage nach dem Ausbruch des Exanthems nachweisen. Bei primären Infektionen findet man in der Regel zunächst spezifische Antikörper der Klassen IgM und IgA. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG innerhalb von 7-10 Tagen bestätigen die Diagnose. Bei einer Reaktivierung kommt es meist zu einem starken Anstieg spezifischer Antikörper der Klasse IgA.

Die Bestimmung der Avidität des spezifischen IgG ist ebenfalls etabliert und hilft, primäre von sekundären Infektionen serologisch zu differenzieren. Die Serologie spielt eine wichtige Rolle bei der Immunitätsbestimmung vor und während der Schwangerschaft.

Yersinia enterocolitica

Mikroskopisch stellen sich die Bakterien als gramnegative, kokkoide bis pleomorphe, meist alkalistabile, psychrophile (kälteliebende) Kurzstäbchen mit mono- bis peritricher Begeißelung dar.

14 Spezies. Obligat humanpathogen sind *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* und *Y. enterocolitica*. Die Spezies *Yersinia enterocolitica* bildet eine heterogene Gruppe von pathogenen und apathogenen Stämmen, die in über 60 verschiedene Serovare subdifferenziert werden können.

Für die Diagnose einer akuten Infektion mit *Yersinia enterocolitica* ist der direkte Erregernachweis im Stuhl die Methode der Wahl. Der Antikörperrnachweis wird hauptsächlich zur Abklärung von Yersinien-assoziierten Folgeerkrankungen, vor allem der reaktiven Arthritis, eingesetzt.