

Virusdiagnostik – warum?

Günther Maass

Institut für Virusdiagnostik am Hygienisch-Bakteriologischen Landesuntersuchungsamt „Westfalen“

Gegen die Forderung, die leider oft pauschal geäußerte nichtssagende klinische Verdachtsdiagnose „Viruserkrankung“ stets durch entsprechende virusdiagnostische Untersuchungen zu erhärten und die Ursache der Erkrankung zu klären, werden häufig Einwände erhoben, die sich schlagwortartig durch folgende Bemerkungen illustrieren lassen:

- ▶ „Röteln oder Masern diagnostiziert man aufgrund des charakteristischen Exanthems“
- ▶ „Es ist gleichgültig, durch welches Virus eine akute Erkrankung des Respirationstraktes verursacht wird, da keine ursächliche Therapie möglich ist“
- ▶ „Für die Therapie ist es ohne Belang, ob jemand an einer Hepatitis A oder Hepatitis B leidet“
- ▶ „Pränatale Virusinfektionen können die Ursache kindlicher Mißbildungen sein; aber nachdem der Schaden einmal eingetreten ist, ist eine ätiologische Klärung ohne Bedeutung“
- ▶ „Virusdiagnostische Untersuchungen sind teuer, nur selten zeigen sie ein positives Ergebnis, das zudem häufig erst dann vorliegt, wenn der Patient bereits wieder genesen ist“.

Diese Bemerkungen geben zum Teil Ansichten wieder, die vor etlichen Jahren sicher richtig waren, die aber nicht dem gegenwärtigen Kenntnisstand über Ätiologie und Pathogenese der Viruskrankheiten und den Möglichkeiten zu ihrer ätiologischen Klärung gerecht werden. Aus diesen

Gründen soll nachstehend versucht werden, anhand ausgewählter Beispiele die Bedeutung virusdiagnostischer Untersuchungen für die ärztliche Behandlung, Versorgung und Beratung des Kranken, seiner Kontaktpersonen und der Bevölkerung darzustellen. Es geht um die Frage, welche Möglichkeiten zur Klärung der Ätiologie und – in Einzelfällen – auch der Prognose sind bei den beispielhaft ausgewählten Krankheiten heute jedem Arzt zugänglich, wie beeinflussen deren Ergebnisse das ärztliche Handeln? Auf die Darstellung technischer Einzelheiten der Laboratoriumsmethoden wird verzichtet; wegen der notwendigen Kürze der Darstellung ist eine gewisse Vereinfachung der Problematik nicht immer zu vermeiden.

Vielleicht darf zu Beginn der Erörterungen an eine Selbstverständlichkeit ärztlichen Handelns erinnert werden, wonach ein wesentlicher Unterschied zwischen einer wissenschaftlich fundierten Medizin und anderen Formen der Heilkunde in dem steten Bemühen liegt, die Ursache einer Erkrankung zu klären. So wurden Laboratoriumsuntersuchungen zur ätiologischen Klärung bakterieller Infektionskrankheiten jahrzehntelang vor Einführung der Antibiotika in die Therapie routinemäßig vorgenommen.

Hierdurch erhielt man neben der Kenntnis über die klinische Symptomatik, unter der Infektionen mit bestimmten Bakterien ablaufen können, Angaben über ihre Epidemiologie, ohne die eine gezielte Bekämpfung nicht möglich ist. Warum sollte dies bei Viruserkrankungen anders sein?

Die meisten Virusinfektionen können nicht aufgrund charakteristischer Krankheitssymptome diagnostiziert werden. Zu ihrer Erkennung und gegenseitigen Abgrenzung sind virusdiagnostische Untersuchungen erforderlich. Eine spezifische Chemotherapie der Viruserkrankungen ist derzeit nicht möglich, doch sind die Ergebnisse virusdiagnostischer Untersuchungen Grundlage für ärztliches Handeln beim Infizierten (zum Beispiel Röteln), für prophylaktische Maßnahmen bei den Kontaktpersonen (zum Beispiel Hepatitis A und B) sowie für Maßnahmen des spezifischen Infektionsschutzes der Bevölkerung (zum Beispiel Influenza).

Im folgenden werden einige Viruskrankheiten genannt, bei denen die Virusdiagnostik Grundlage ärztlicher Maßnahmen für den Untersuchten ist, außerdem Erkrankungen, bei denen sie eine Voraussetzung für Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe – sowohl als Individual- als auch als Kollektivschutz – ist; natürlich ist diese Abgrenzung etwas willkürlich.

Virusdiagnostik als Grundlage ärztlicher Maßnahmen für den Untersuchten

Tritt bei einer Schwangeren eine exanthematische Erkrankung auf, muß wegen der Möglichkeit einer Fruchtschädigung stets an *Röteln* gedacht werden. Röteln können aber nicht immer aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert werden, da das Exanthem häufig nur flüchtig und wenig charakteristisch ist, so daß eine Verwechslung mit anderen exanthematischen Erkrankungen leicht möglich ist. Nicht selten wird bei fehlendem oder übersehenem Exanthem die Verlegenheitsdiagnose „grippaler Infekt“ gestellt. Nach Untersuchungen in Großbritannien

Virusdiagnostik

sind etwa die Hälfte der ausschließlich aufgrund klinischer Symptome gestellten Röteldiagnosen falsch. Außerdem muß daran erinnert werden, daß zumindest die Hälfte aller Infektionen mit Rötelnvirus asymptomatisch verläuft, so daß fehlende Symptome nach Kontakt einer Schwangeren mit Rötelnkranken nicht gegen eine stattgehabte Infektion sprechen. Um eine frische Infektion mit Rötelnvirus zu sichern, sind also virusdiagnostische Untersuchungen erforderlich.

In den meisten Fällen wird eine frische Rötelnvirusinfektion durch den Nachweis eines signifikanten (das heißt mindestens vierfachen) Anstiegs der Antikörperkonzentration (Antikörpertiter) gegen Rötelnvirus im Hämagglutinationshemmungstest (HHT) oder der Komplementbindungsreaktion (KBR) bei Untersuchung von zwei zeitgerecht entnommenen Serumproben bewiesen.

Dieses routinemäßige Vorgehen kann dann erfolglos bleiben, wenn die Schwangere – ohne erkrankt zu sein – lediglich an einem nicht sicher festzustellenden Termin Kontakt mit Rötelnkranken hatte oder wenn versäumt wurde, sofort nach der Exposition Blut zur Antikörperbestimmung zu entnehmen, so daß ein möglicher Anstieg des Antikörpertiters bei späterer Untersuchung nicht immer festgestellt werden kann.

Um auch in solchen Fällen eine kürzlich durchgemachte Erstinfektion mit Rötelnvirus beweisen zu können, macht man sich die Gesetzmäßigkeit der Immunreaktion des Organismus auf das Eindringen des Rötelnvirus zunutze. Die anfänglich nach einer Erstinfektion gebildeten Immunglobuline gehören überwiegend der Klasse IgM an, in den folgenden Wochen werden sie zunehmend durch Immunglobuline der Klasse IgG ersetzt. Weist man also – nach Fraktionierung der Immunglobuline in einer Serumprobe – eine Antikörperaktivität gegen Rötelnvirus in der IgM-Fraktion nach, so spricht dieser Befund – zusammen mit den anamnestischen Daten – für

eine kürzlich durchgemachte Erstinfektion mit dem Erreger, da diese rötelnspezifischen IgM-Antikörper nur einige Wochen (im allgemeinen 6 bis 10 Wochen) nachweisbar bleiben. Zur Fraktionierung der Immunglobuline in die Klassen IgM, IgG und eventuell IgA stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (zum Beispiel Saccharose-Dichtegradientenzentrifugation, Gelfiltration), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Es ist meines Erachtens nicht entschuldigbar, wenn heute noch – in Kenntnis der hohen Mißbildungsrate nach einer Rötelnernstinfektion in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten – nach Auftreten eines „Exanthems“ in der Schwangerschaft keine virusdiagnostischen Untersuchungen zur Klärung einer eventuellen Rötelninfektion – das heißt bei begründetem Verdacht auch der Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper – durchgeführt werden oder wenn nach einer durch Laboratoriumsuntersuchungen gesicherten Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft keine Konsequenzen gezogen werden, das heißt, wenn der Vorschlag zur Interruptio unterbleibt. Im vierten Schwangerschaftsmonat sinkt die Mißbildungsrate auf etwa 7 bis 10 Prozent, aber auch dann muß eine eventuelle Rötelninfektion geklärt und die Patientin entsprechend unterrichtet werden.

Virusdiagnostische Untersuchungen sind nicht nur angezeigt, um pränatal eine mögliche Schädigung des Feten zu erkennen, sondern sie können auch beim Auffinden der Ursache einer Mißbildung bei Neugeborenen behilflich sein, um Eltern über eventuelle weitere Schwangerschaften ärztlich beraten zu können.

Die pränatale Infektion eines Feten mit Rötelnvirus führt – anders als die Infektion im postnatalen Leben – zu einer chronischen Infektion des Feten, die postnatal monate-, gelegentlich auch jahrelang fortbestehen kann. Diese chronische Infektion ist durch eine Rötelnvirusausscheidung mit verschiedenen Kör-

perflüssigkeiten (unter anderem Urin, Speichel, Tränenflüssigkeit) und durch eine anhaltende Synthese von rötelnspezifischen Immunglobulinen der Klasse IgM gekennzeichnet, wobei die Dauer der Virusausscheidung und die Nachweisbarkeit von IgM in etwa gleich laufen. Können also rötelnspezifische IgM-Antikörper bei Neugeborenen nachgewiesen werden, so spricht dies für eine pränatale Infektion mit dem Erreger, da Immunglobuline dieser Klasse stets vom Neugeborenen als Antwort auf eine pränatale Infektion selbst gebildet wurden und nicht diaplasentar – wie Antikörper der Immunglobulinklasse IgG – von der Mutter übertragen wurden. Selbstverständlich kann auch die Virusausscheidung im Urin, im Speichel usw. durch Isolierung und Identifizierung des Rötelnvirus mit entsprechenden Methoden nachgewiesen werden.

Pränatale Infektionen mit *Zytomegalievirus* sind eine andere häufige Ursache kindlicher Mißbildungen. Nach Feststellung verschiedener Untersucher werden etwa 1 Prozent aller Neugeborenen mit einer Zytomegalievirusinfektion geboren. Infektionen mit Zytomegalievirus treten also häufiger auf als andere pränatale Infektionen. Infektionen mit diesem Virus erfolgen auch peri- oder postnatal; Hauptinfektionsquelle ist die Mutter, wobei dem Zervixsekret offenbar eine besondere Bedeutung zukommt. Diese perinatalen Infektionen führen natürlich nicht zu kindlichen Mißbildungen, können aber die Ursache verschiedenartiger Erkrankungen im Neugeborenenalter sein. Zytomegalievirus ist ein Mitglied der Familie der Herpesviren und kann zu latenten – das heißt symptomlosen – Infektionen des Menschen führen, die zum Beispiel während der Schwangerschaft reaktiviert werden. Zur Zeit kann nicht sicher gesagt werden, ob lediglich die Erstinfektion einer Graviden zu prä- oder perinatalen Infektionen des Feten und damit zu eventuellen Schäden führen kann oder ob dies auch als Folge einer Reaktivierung des latent vorhandenen Erregers möglich ist. ▽

Die Infektion eines Säuglings mit Zytomegalievirus wird durch den Nachweis der Virusausscheidung zum Beispiel im Urin, durch den Nachweis viruspezifischer IgM-Antikörper im Serum (meistens mit Hilfe fluoresceinmarkierter Antikörper) und durch den Nachweis von Antikörpern mit Hilfe der KBR geklärt.

Die Zytomegalie ist aber auch ein Beispiel für die Bedeutung der Virusdiagnostik auf anderen Gebieten der Medizin. Im Gefolge zahlreicher immunologischer Störungen eines Erkrankten, gleichgültig ob es sich um erworbene immunologische Defekte bei anderen Erkrankungen oder um Störungen des Immunsystems infolge ärztlicher Maßnahmen handelt, kann es zu Erstinfektionen mit Zytomegalievirus oder zu Reaktivierungen latent vorhandener Viren kommen. Beide Ereignisse können von einer Vielzahl klinischer Erscheinungen, zum Beispiel von Seiten der Leber und der Lungen, begleitet sein, häufig sind jedoch keine Krankheitszeichen nachweisbar. Infektionen mit Zytomegalievirus sind eine der Hauptursachen von „Komplikationen“ bei Empfängern von Knochenmarks- und Nierentransplantaten.

Eine akute Viruserkrankung, deren Abgrenzung von einer bakteriellen Infektion unter Umständen auch therapeutische Konsequenzen hat, ist die akute Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Dieses Syndrom wird – außer gelegentlich durch enteropathogene Bakterien – durch Infektion mit verschiedenen Virusarten hervorgerufen; außer *Rotaviren* kommen offenbar auch *Coronaviren* und *Astroviren* als Ursache der Erkrankung in Betracht. In den Stuhlproben von 30 bis 50 Prozent der Erkrankten können durch direkte elektronenmikroskopische Untersuchung derartige Viruspartikel nachgewiesen werden.

Infektionen mit den genannten Viren sind somit die Hauptursache dieser sehr häufigen und durchaus nicht immer leicht verlaufenden Erkrankung; enteropathogene Bakterien

treten demgegenüber – außer bei epidemischen Häufungen – deutlich zurück.

Der sonst in der Virologie übliche Erregernachweis durch Virusisolierung und -identifizierung nach Verimpfung des Untersuchungsmaterials in empfängliche Zellkulturen kann bei Infektion mit diesen Viren nicht angewendet werden, da zur Zeit für die genannten Viren keine empfänglichen Zellkulturen bekannt sind.

Untersuchungen zum Nachweis von Infektionen des Menschen mit einigen anderen Mikroben wie *Chlamydien* (zum Beispiel Ornithose), *Rickettsien* (zum Beispiel Q-Fieber) oder auch mit *Mykoplasmen* (zum Beispiel *M. pneumoniae*, der häufigsten Ursache der atypischen Pneumonie) werden meistens auch vom Virologen durchgeführt, da die durch sie hervorgerufenen Krankheitsbilder aufgrund der klinischen Symptomatik von den virusbedingten Krankheiten nicht unterschieden werden können.

Erkrankungen nach Infektion mit diesen Mikroben sind einer antibiotischen Therapie aber zugänglich, ihre Feststellung – meistens durch serologische Untersuchungen (zum Beispiel Komplementbindungsreaktion) von Serumpaaren – hat für den Patienten also wesentliche Bedeutung.

Virusdiagnostik als Grundlage für Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe

Der Ablauf einer Viruserkrankung wird durch Antibiotika nicht beeinflusst, sie können lediglich auf eine eventuelle bakterielle Sekundärinfektion Einfluß nehmen. Das Schwergewicht der Bekämpfung von Viruserkrankungen und der Verhütung ihrer Ausbreitung liegt also auf dem Gebiet der spezifischen Prophylaxe, das heißt der passiven Verabreichung von Immunglobulinen (Serumphylaxe) und der aktiven Schutzimpfung. Die Virusdiagnostik ist die Grundlage für eine

rationale Anwendung beider Verfahren; hierfür sollen einige Beispiele gegeben werden.

Bei der Bekämpfung der *Virushepatitis* wird seit vielen Jahren die passive Prophylaxe bei Kontaktpersonen der Erkrankten mit Immunglobulinen durchgeführt, ohne daß die Ätiologie der Erkrankung geklärt werden konnte, das heißt ohne Kenntnis, ob eine Infektion mit Hepatitisvirus A oder B vorlag. Die Mehrzahl (ca. 60 Prozent) der im hiesigen Bereich sporadisch auftretenden akuten Hepatitis-Erkrankungen wird durch Infektionen mit *Hepatitisvirus B* hervorgerufen. Diese Infektionen werden durch den Nachweis des Hepatitis-Bs-Antigens (HBsAg; früher als „Australia-Antigen“ bezeichnet) im Blut der Infizierten mit Hilfe rasch durchzuführender und empfindlicher Tests (zum Beispiel Radioimmuntest, passiver Hämagglutinationstest, Elisa) aufgeklärt.

Als Folge der Infektion mit Hepatitisvirus B wird HBsAg nicht nur bei Hepatitis-Erkrankten, sondern auch bei den symptomlosen Dauerträgern des Virus (0,7 Prozent der Erwachsenen im hiesigen Bereich) als Indikator für die Anwesenheit des Virus gefunden. Der Nachweis dieses Antigens beweist aber nicht nur eine Infektion mit dem Erreger, mehrfache Ermittlungen der HBsAg-Konzentration im Blut während der akuten Krankheitsphase lassen bereits 4 bis 6 Wochen nach Beginn der Erkrankung eine Prognose über eine eventuelle Chronifizierung des Prozesses zu.

Eine weitere Möglichkeit zur Prognose der Infektion mit Hepatitisvirus B besteht nach Ansicht einiger Untersucher im Nachweis eines weiteren, vom genannten HBsAg unabhängigen Antigens im Blut der Infizierten, dem e-Antigen. Träger dieses e-Antigens sollen – im Vergleich zu Trägern von e-Antikörpern – außerdem eine erhöhte Infektiosität besitzen.

Die Feststellung des Subtyps des HBsAg – neben der gemeinsamen Antigenpezifität besitzt HBsAg un-

Virusdiagnostik

ter anderem die sich wechselseitig ausschließenden Antigenspezifitäten δ und γ – gestattet, Infektionsketten in der Bevölkerung, vor allem in Krankenhäusern usw. nachzugehen.

Mehrere Wochen bis Monate nach Beginn einer Infektion mit Hepatitisvirus B können Antikörper gegen HBsAg im Serum der Infizierten gefunden werden, die als Indikator für eine Immunität gegen Hepatitisvirus B gelten. Zu ihrem Nachweis stehen verschiedene Tests zur Verfügung, im allgemeinen wird ein Radioimmuntest verwendet. Für eine rationale spezifische Prophylaxe gegen die Hepatitis B bei Kontaktpersonen müssen also zwei Voraussetzungen gegeben sein, das Auftreten von Infektionen mit Hepatitisvirus B und die Ermittlung der Kontaktpersonen, die gegen dieses Virus nicht immun sind, das heißt ohne Antikörper gegen HBsAg sind.

Sind diese Voraussetzungen gegeben, kann die Verwendung des kommerziell verfügbaren Hepatitis-B-Hyperimmunglobulins erwogen werden. Selbstverständlich sind hierbei noch weitere Überlegungen erforderlich, die Ergebnisse der virusdiagnostischen Untersuchungen sind nur eine Voraussetzung hierzu.

Entsprechendes gilt für *Hepatitis A*, die viel seltener als die *Hepatitis B* ist und meist in epidemischer Häufung auftritt; zur Verhütung der Ausbreitung von Infektionen mit diesem Virus wird seit Jahren menschliches Gammaglobulin (Immunglobulin, NiG) erfolgreich angewendet. Der Nachweis einer Infektion mit diesem Erreger erfolgt derzeit meistens über die Feststellung eines Anstiegs der Antikörperkonzentration gegen Hepatitisvirus A bei Untersuchung von zwei Serumproben mit Hilfe eines Radioimmuntests. Der Nachweis der Ausscheidung von Hepatitisvirus A im Stuhl der Infizierten gelingt nur in Ausnahmefällen, da bei dieser Infektion die Virusausscheidung nur kurzfristig während der Inkubationszeit und im Beginn der akuten Erkrankung nachweisbar ist; außer während Epidemien wird das Unter-

suchungsmaterial zum Virusnachweis deshalb meistens zu spät gewonnen.

Bevor Gammaglobulin zur Verhütung der Ausbreitung der Infektionen und zur Verhinderung einer ikterischen Erkrankung bei den Kontaktpersonen angewendet wird, sollte das Vorliegen von Infektionen mit Hepatitisvirus A bewiesen sein.

Die Virushepatitis ist nur ein Beispiel für die Bedeutung der Virusdiagnostik für eine vernünftige Individualprophylaxe und für den Kollektivschutz. Die Bedeutung der Virusdiagnostik für weitere Maßnahmen des Kollektivschutzes soll am Beginn der Poliomyelitis und der Influenza erörtert werden.

Entscheidend für die Einleitung von Maßnahmen zur Bekämpfung der spinalen Kinderlähmung beim Auftreten einer *Poliomyelitis* Erkrankung, zum Beispiel Abriegelungsimpfungen mit Lebendimpfstoff, ist die Feststellung der Infektionen mit Polioviren und die Typisierung der nachgewiesenen Viren. Selbstverständlich kann eine typische Poliomyelitis mit schlaffen Lähmungen usw. aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert werden, aber nur 0,1 bis 1 Prozent der Infizierten zeigen diese Symptomatik. Etwa 5 Prozent erkranken unter dem Bild einer abakteriellen Meningitis, für die eine Vielzahl von Viren (vor allem Enteroviren, aber auch Mumpsvirus, Herpes-simplex-Virus, in einigen Gegenden Deutschlands auch FSME*) in Betracht kommen und die von einer Poliovirusinfektion abgegrenzt werden müssen. Der größte Teil der Infektionen mit Polioviren verläuft aber unter uncharakteristischen Zeichen einer fieberhaften Allgemeinerkrankung oder bleibt klinisch inapparent.

Die mit Poliovirus Infizierten können also nicht aufgrund irgendwelcher Symptome erkannt werden, sondern ausschließlich durch den Nachweis des Poliovirus. Dieses Virus wird von den infizierten Menschen während mehrerer Tage bis Wochen im Stuhl ausgeschieden; durch die Verimp-

fung von Stuhlproben in empfängliche Zellkulturen und durch die anschließende Typisierung wird der Erreger identifiziert. Poliovirusinfektionen sind seit Einführung der Poliomyelitislebendimpfung („Schluckimpfung“) selten geworden, aber im Hinblick auf die unzureichende Durchimpfung der Bevölkerung kommt den sogenannten importierten Poliomyelitisinfektionen als Infektionsquelle für die Bevölkerung eine große Bedeutung zu, die daher erkannt werden müssen.

Als weiteres Beispiel für die Bedeutung der Virusdiagnostik als Grundlage für Maßnahmen der aktiven spezifischen Prophylaxe soll die *Influenza* erwähnt werden. Ursache dieser in mehr oder weniger regelmäßigen Intervallen auftretenden Pandemien ist Influenzavirus A, während Infektionen mit Influenzavirus B als Einzelerkrankung oder nur in lokal begrenzten Häufungen auftreten. Influenzavirus A unterscheidet sich von den meisten anderen Viren, die Ursache menschlicher Erkrankungen sind, durch kontinuierliche und gelegentlich auch sprungartige Veränderungen seiner immunologischen Eigenschaften.

Diese Veränderungen der immunologischen Eigenschaften des Virus erlauben dem Virus ein Überleben in einer sonst immunen Population und sind – bei stärkeren Veränderungen – Ursache der weltweiten Influenzapandemien. Die Kenntnis der durch deutliche Antigenveränderungen entstandenen Subtypen des Influenzavirus A, die in der Bevölkerung vorherrschen, ist eine unabdingbare Voraussetzung zur Herstellung eines wirksamen Influenzaimpfstoffs, zu dessen Herstellung die Viren dieses Subtyps verwendet werden müssen. Hierzu muß das Virus aus geeignetem Untersuchungsmaterial (zum Beispiel Rachenabstriche) von Patienten in den ersten Krankheitsstagen isoliert werden. Dieses Verfahren ist recht aufwendig und wird deshalb in der Regel auf Einzelfälle beschränkt bleiben.▷

*) Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis

Wird dagegen eine Klärung der Frage gewünscht, ob ein Patient an einer Influenza A oder B leidet – diese Feststellung ist für die ärztliche Praxis meistens ausreichend –, so wird diese Infektion mit Hilfe serologischer Tests ermittelt. Hierzu wird – wie schon bei der Erörterung anderer Virusinfektionen beschrieben – der Antikörpertiter in zwei zeitgerecht entnommenen Serumproben vergleichend bestimmt. Das hierbei in der Komplementbindungsreaktion (KBR) verwendete Antigen ist typenspezifisch, das heißt, die mit seiner Hilfe ermittelten Antikörper sind Folge einer Infektion mit Influenzavirus A oder B, gleichgültig welchem Subtyp das Virus zuzurechnen ist.

Vor allem in Epidemiezeiten kann aufgrund eines deutlich erhöhten Antikörpertiters in einer zeitgerecht entnommenen einzelnen Serumprobe zumindest der Verdacht auf eine frische Infektion mit Influenzavirus geäußert werden.

Diese wenigen Beispiele sollen genügen, die Bedeutung der Virusdiagnostik für ärztliche Entscheidungen aufzuzeigen. Man könnte diese Überlegungen erweitern, wenn man zum Beispiel an die Maßnahmen zur Überwachung und zum Schutz von Risikopersonen (Hepatitisinfektionen bei medizinischem Personal, Rötelninfektionen bei Kinderschwestern usw.) denkt.

Virusdiagnostik – wo und wie

Abschließend sollen einige Bemerkungen über die Durchführung virusdiagnostischer Untersuchungen gemacht werden. Die Laboratoriumsdiagnose von Viruserkrankungen erfolgt grundsätzlich nach den gleichen Prinzipien wie die Laboratoriumsdiagnose anderer übertragbarer Erkrankungen. Einerseits kann das Virus aus geeignetem Untersuchungsmaterial durch Verimpfen in empfängliche Zell- oder Organkulturen oder im diagnostischen Tierversuch isoliert werden, der isolierte Erreger wird anschließend durch immunologische Methoden

identifiziert. Dieses Verfahren der Virusisolierung und -identifizierung kann bei den meisten Viren, die als Krankheitserreger beim Menschen bekannt sind, angewendet werden; im vorangehenden Text wurden eine Reihe von Beispielen hierfür genannt (Poliovirus, Influenzavirus, Rötelnvirus usw.).

Der Nachteil der Virusisolierung beruht in dem häufig recht großen Arbeits- und Zeitaufwand für die Untersuchung.

Ist kein geeignetes Zellsubstrat zur Isolierung einzelner Viren bekannt, so wird der direkte elektronenmikroskopische Nachweis von Viruspartikeln im Untersuchungsmaterial versucht. Dieses Vorgehen findet vor allem bei Infektionen des Gastrointestinaltraktes mit Rotaviren, Coronaviren usw. Anwendung; die Untersuchung ist rasch durchzuführen, so daß das Ergebnis innerhalb eines Tages vorliegen kann. Neben der Virusisolierung ist der Nachweis viruspezifischer Antigene im Untersuchungsmaterial mit Hilfe immunologischer Verfahren als weitere diagnostische Möglichkeit zu nennen. Von diesem Vorgehen macht man zum Beispiel bei dem Nachweis von HBsAg nach Infektionen mit Hepatitisvirus B Gebrauch. Immer wieder wurde versucht, diesen Nachweis von virusspezifischen Antigenen (zum Beispiel unter Verwendung von fluoresceinmarkiertem Antikörper) routinemäßig direkt mit Untersuchungsmaterial der Patienten durchzuführen, da dieses Verfahren sehr viel rascher durchzuführen ist als die Virusisolierung, der einsendende Arzt also in kurzer Zeit eine Diagnose erhalten kann. Doch ist die Anwendbarkeit dieses Verfahrens zur Zeit eng begrenzt.

Neben dem Nachweis des Virus – sei es durch direkten elektronenmikroskopischen Nachweis, sei es durch Kultivierung – ist der Nachweis viruspezifischer Antikörper im Blut der Infizierten eine häufig durchgeführte diagnostische Untersuchung.

Zum Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene Virusarten stehen

unterschiedliche Tests zur Verfügung, die je nach Virusart eingesetzt werden können. Neben der Komplementbindungsreaktion (zum Beispiel Infektionen mit Influenzavirus, Parainfluenzaviren), dem Hämagglutinationshemmungstest (zum Beispiel Infektionen mit Masernvirus, Rötelnvirus), dem Radioimmuntest (zum Beispiel Infektionen mit Hepatitisvirus A) muß gelegentlich auch der recht aufwendige Neutralisationstest (zum Beispiel Infektionen mit Coxsackieviren) durchgeführt werden.

Gemeinsam ist bei allen diesen Tests zum Antikörpernachweis zu beachten, daß in der Regel nur ein signifikanter (mindestens vierfacher) Anstieg der Antikörperkonzentration (Antikörpertiter) bei Untersuchung von zwei zeitgerecht entnommenen Serumproben eine frische Infektion mit dem betreffenden Erreger beweist. In der Praxis bedeutet diese Feststellung, daß die erste Serumprobe dem Patienten so früh wie möglich während der akuten Krankheitsphase entnommen werden muß, die zweite etwa 8 bis 10 Tage danach. Im Laboratorium werden beide Serumproben in einem Ansatz untersucht, um einen eventuellen Anstieg des Antikörpertiters gegen ein bestimmtes Virus festzustellen.

Bei der Besprechung der virusdiagnostischen Untersuchungen zum Nachweis von Infektionen mit Influenzaviren war bereits darauf hingewiesen worden, daß – vor allem in Epidemiezeiten – aufgrund eines deutlich erhöhten Antikörpertiters in einer einzelnen Serumprobe zumindest der Verdacht auf eine frische Infektion mit einem bestimmten Virus geäußert werden kann. Soll vor einer geplanten Schutzimpfung, zum Beispiel gegen Masern, Röteln usw., der Immunitätsstatus des Probanden geklärt werden, so genügt hierfür selbstverständlich die Untersuchung einer einzelnen Serumprobe.

Bei der Besprechung der Röteln- und Zytomegaliediagnostik wurde bereits auf die Möglichkeit des

Virusdiagnostik

Nachweises von virusspezifischen IgM-Antikörpern in einer einzelnen Serumprobe hingewiesen, um eine frische Infektion mit dem jeweiligen Virus zu beweisen.

Da man nicht auf das Untersuchungsergebnis der zweiten Serumprobe des Patienten warten muß, wird durch diese Untersuchung eine rasche diagnostische Klärung ermöglicht.

Um sinnvolle und kostensparende Untersuchungen durchführen zu können, ist es unumgänglich, das Laboratorium über das vorliegende Krankheitsbild oder die klinische Verdachtsdiagnose zu informieren. Nur dann können geeignete Zellsubstrate zur Virusisolierung ausgewählt werden, wenn gezielt nach Enteroviren, Zytomegalievirus, Rötelnvirus gesucht werden soll. Die Suche nach einem Anstieg des Antikörpertiters gegen bestimmte Virusarten beziehungsweise der Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern ist auch nur dann möglich, wenn Informationen über das Krankheitsbild mitgeteilt werden.

Die Angaben „Virusdiagnostik“ oder ähnliches sind nicht ausreichend; das Laboratorium wird bei solchen Angaben immer einen Antikörpertiteranstieg gegen eine Vielzahl verschiedener Viren festzustellen versuchen, um dem Einsender eine leidlich befriedigende Antwort zu geben. Es liegt auf der Hand, daß hierdurch die Untersuchungen unnötig verteuert werden.

Einfache virusdiagnostische Untersuchungen, wie zum Beispiel Antikörpernachweis gegen Influenzaviren, Rötelnviren usw., werden von allen Medizinaluntersuchungsämtern und -stellen sowie den Fachärzten für Laboratoriumsmedizin durchgeführt. Sollte ein Amt derartige Untersuchungen nicht vornehmen, wird es das Untersuchungsmaterial an eine andere geeignete Stelle weitersenden. Außerdem sind in allen Bundesländern Spezialinstitute oder -laboratorien für Virusdiagnostik vorhanden, die zusätzliche Untersuchungen vornehmen wie

zum Beispiel Isolierung von Zytomegalievirus, Nachweis von röteln-spezifischen IgM-Antikörpern, elektronenmikroskopischen Nachweis von Rotavirus usw. Die Anschriften dieser Institute sind von den zuständigen Medizinaluntersuchungsämtern und -stellen zu erhalten. Eine Aufzählung des geeigneten Untersuchungsmaterials und der – bei einigen Viren zu beachtenden – Versandbedingungen würden den Rahmen dieser Darstellung überschreiten.

Die meisten Institute und Laboratorien zur Virusdiagnostik geben Merkblätter heraus, aus denen derartige Angaben entnommen werden können.

Literatur

Enders, G., Lennartz, H.: Rötelnembryopathie noch heute?, Münch. med. Wschr. (im Druck) – Deinhardt, F., Frösner, G.: Passive Immunisierung gegen Virushepatitis in: Spiess, H.: Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie, Dtsch. Grünes Kreuz, Marburg 1977 – Frösner, G.: Nachweis von Hepatitis-A-Antigen und -Antikörpern zur Diagnose der Hepatitis-A-Infektion, Münch. med. Wschr. 119 (1977) 825 – Gerlich, W.: Natur und Nachweis der Hepatitis-Viren, diagnostik 10 (1977) 445 – Heni, N., Glogner, P., Schmitz, H.: Klinik und Diagnostik der akuten Cytomegalie-Infektion bei primär gesunden Erwachsenen, Klin. Wschr. 54 (1976) 1117 – Henigst, W.: Respirations-Infektionen durch Viren bei Kleinkindern, Med. Klinik 70 (1975) 1831 – Jansen, P.: Diagnostik von intrauterinen Infektionen mit Zytomegalie- und Rötelnvirus, Med. Klinik 70 (1975) 267 – Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A.: Medizinische Mikrobiologie, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1977 – Luthardt, T.: Cytomegalie, Enke-Verlag, Stuttgart 1976 – Maass, G., Baumeister, H. G., Freitag, N.: Viren als Ursache der akuten Gastroenteritis bei Säuglingen und Kleinkindern, Münch. med. Wschr. 119 (1977) 1029 – Spiess, H.: Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie (Schlußkommuniqué) in: Spiess, H.: Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie, Dtsch. Grünes Kreuz, Marburg 1977 – Weise, H. J.: Poliomyelitis in der Bundesrepublik Deutschland einschl. Berlin (West), Bundesgesundhbl. 21 (1978) 121

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med.
Günther Maass
Institut für Virusdiagnostik
am Hygienisch-Bakteriologischen
Landesuntersuchungsamt
„Westfalen“
Von-Stauffenberg-Straße 36
4400 Münster

FÜR SIE GELESEN

Vermehrte ADH-Sekretion bei bakterieller Meningitis

Das Syndrom der inadäquaten Antidiuretic-Hormone-Sekretion wird überwiegend bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben. Es ist charakterisiert durch eine niedrige Serumosmolalität infolge einer Hyponatriämie bei ausgeprägtem Natriumverlust über die Niere. Der Urin weist eine hohe Osmolalität auf. Nieren- und Nebennierenfunktion sind normal. Diese Symptome sind Folge einer vermehrten ADH-Sekretion. Das Krankheitsbild wird häufig bei Patienten mit eitriger Meningitis beobachtet. Den Autoren ist es erstmals gelungen, die erhöhten Plasmakonzentrationen von Arginin-Vasopressin mit Hilfe des Radioimmunoassay bei 17 Patienten mit eitriger Meningitis zu bestimmen. Als Kontrolle dienten 13 gesunde Kinder und 21 Patienten mit fieberhaften Erkrankungen. Mittelwert und einfache Standardabweichung der AVP-Konzentration im Serum betragen in den beiden letzteren Gruppen $0,7 \pm 0,6$ bzw. $1,0 \pm 1,2$ mU/ml. Die mittlere Konzentration und einfache Standardabweichung der AVP-Konzentration bei bakterieller Meningitis war auf $3,3 \pm 2,3$ mU/ml erhöht und damit signifikant größer ($p < 0,001$) als bei den Kontrollgruppen. Findet sich bei einem Patienten die oben genannte Laborparameterkonstellation, so ist eine solche vermehrte ADH-Sekretion anzunehmen.

Die Therapie der Wahl besteht in einer deutlichen Flüssigkeitsrestriktion. Zusätzlich können hypertone Salzlösungen infundiert werden, diese Maßnahme ist jedoch wegen der Gefahr einer Volumenüberlastung des Herzens nicht ungefährlich und meist nicht notwendig. Dmn

Kaplan, Sheldon L., and Feigin, Ralph D.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. The Journal of Pediatrics, St. Louis, 92 (1978) 758–761, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, 1200 Moursund Ave., Houston, TX 77030 – Mendoza, Stanley A.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. The Pediatric clinics of North America 23 (1976) 681, Department of Pediatrics, University of California, San Diego La Jolla, California 92093