



Institut für Medizinische Virologie  
Universitätsklinikum Tübingen

Untersuchungsverzeichnis  
Virusdiagnostik



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
1. Anschrift und Telefonverbindungen	<b>3</b>
2. Verzeichnis der untersuchten Erreger (in alphabetischer Reihenfolge)	<b>4</b>
3. Untersuchungsmaterial, Probennahme und -transport, Kriterien der Probenannahme	<b>5</b>
3.1 Untersuchungsmaterial	<b>5</b>
3.2 Probennahme und -transport	<b>6</b>
3.3 Kriterien der Probenannahme	<b>9</b>
4. Untersuchungshäufigkeit, Untersuchungsnachforderung und Materialarchivierung, medizinische Validierung und Vergabe von Unteraufträgen	<b>9</b>
4.1 Untersuchungshäufigkeit	<b>9</b>
4.2 Untersuchungsnachforderung und Materialarchivierung	<b>10</b>
4.3 Medizinische Validierung und Meldung nach Infektionsschutzgesetz	<b>10</b>
4.4 Vergabe von Unteraufträgen	<b>11</b>
5. Untersuchungsprogramm	<b>13</b>
5.1 Erreger nach Methoden geordnet	<b>13</b>
5.2 Virusspezifischer Antikörper-Index (IgG) im Liquor	<b>17</b>
5.3 Auftragsumfang bei Pauschalaufträgen	<b>18</b>
6. Orientierungshilfe zur symptombezogenen Virusdiagnostik	<b>19</b>
7. Abkürzungen	<b>22</b>
8. Literatur	<b>23</b>
<b>9. Änderungshinweise</b>	<b>23</b>

## 1. Anschrift und Telefonverbindungen

Institut für Medizinische Virologie  
Universitätsklinikum Tübingen  
Elfriede-Aulhorn-Straße 6  
72076 Tübingen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. G. Jahn

Homepage: <http://www.med.uni-tuebingen.de>

	<b>Telefon</b>	<b>FAX</b>
<b>Pforte</b>	07071 / 29-82354	
<b>Laboratorien</b>		
Eingangslabor	-80178	-5649
Serologie	-82361, -82133	
Molekulare Diagnostik / PCR	-80182	
Virusisolierung	-80179	
Virostatikaresistenz	-81573	
<b>Sekretariat Ärztlicher Direktor</b>	-82348	-5790
<b>Diensthabender Arzt</b>	151-4081 (Funker, klinikumsintern) 0160-8939782 (samstags, sonn- und feiertags 08:00 – 22:00 Uhr, für Notfälle)	
<b>Probenannahme</b> (während der regulären Dienstzeiten)		
Montag – Freitag	8:00 – 17:00 Uhr	
Samstag	8:00 – 12:00 Uhr	

## 2. Verzeichnis der untersuchten Erreger (in alphabetischer Reihenfolge)

Adenovirus (ADV)  
Coxsackievirus A und B  
Cytomegalovirus (CMV)  
ECHO-Virus  
Enterovirus  
Epstein-Barr-Virus (EBV)  
Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME-Virus)  
Hantaviren  
Hepatitis-A-Virus (HAV)  
Hepatitis-B-Virus (HBV)  
Hepatitis-C-Virus (HCV)  
Hepatitis-D-Virus (HDV)  
Hepatitis-E-Virus (HEV)  
Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HSV 1/2)  
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)  
Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)  
Humanes Immundefizienzvirus 1 und 2 (HIV 1/2)  
Humanes Metapneumovirus (HMPV)  
Humane Papillomviren (HPV)  
Humanes T-Zell-Leukämievirus 1 und 2 (HTLV 1/2)  
Influenzavirus A  
Influenzavirus B  
Masernvirus  
Mumpsvirus  
Norovirus  
Parainfluenzavirus 1 - 4 (PIV)  
Parvovirus B19  
Poliovirus 1-3  
Polyomaviren (JCV und BKV)  
Puumalavirus  
Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)  
Rotavirus  
Rötelnvirus  
Varizella-Zoster-Virus (VZV)

### 3. Untersuchungsmaterial, Probennahme und -transport, Kriterien der Probenannahme

#### 3.1. Untersuchungsmaterial

<i>Material</i>	<i>Volumen und Gefäß</i>	<i>Untersuchungs- methode</i>
Abstrich (Haut, Schleimhaut, Auge)	Steriler Watteträger in 2 - 3 ml physiologischer Kochsalzlösung oder vorgefertigter Virusträgerlösung (im Institut erhältlich, Tel. -80179)	PCR, Vi
Abstrich HPV-Diagnostik	Spezielles Abstrichbesteck inkl. Transportmedium erforderlich (STM: Specimen Transport Medium, im Institut erhältlich, Tel. -82077)	Hybrid Capture-Assay
Biopsiematerial	in 2 - 3 ml physiologischer Kochsalzlösung, steriles Röhrchen ( <b>nicht</b> in Formalin!)	PCR, Vi
Bläscheninhalt	Steriler Watteträger in 2 - 3 ml physiologischer Kochsalzlösung oder vorgefertigter Virusträgerlösung (im Institut erhältlich, Tel. -80179)	PCR, Vi
Bronchoalveoläre Lavage	5 ml, steriles Röhrchen	PCR, Vi, Ag
EDTA-Blut	10 ml, EDTA-Monovette	PCR, Vi, Ag (CMV-pp65, i.d.R. dienstags und mittwochs, Probe muß bis 12:00 Uhr im Labor sein)
Fruchtwasser	2 - 5 ml, steriles Röhrchen	PCR, Vi
Glaskörper-/ Vorderkammerpunktat	steriles Röhrchen	PCR
Knochenmarkpunktat	2 - 10 ml, EDTA-Röhrchen	PCR
Liquor	1 - 2 ml, steriles Röhrchen	PCR, Sero, ggf. Vi
Muttermilch	3 - 5 ml, steriles Röhrchen	PCR, Vi
Rachenspüllösung	7 ml gepufferte PBS-Lösung (im Institut erhältlich, Tel. -80179)	PCR, Vi
Serum	10 ml, Serum-Monovette	Sero
Stuhl	3 - 5 g, Stuhlröhrchen	Ag, PCR, Vi
Trachealsekret / Sputum	2 ml, steriles Röhrchen	PCR, Vi
Trockenblutfilterkarte		PCR
Urin	5 ml, steriles Röhrchen	PCR, Vi

### 3.2. Probennahme und -transport

Die Anforderung von Virusdiagnostik kann entweder unter Verwendung der vom Institut zur Verfügung gestellten beleglesefähigen Anforderungsformulare oder innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen auch per EDV über das Labor-Anforderungssystem LAURIS erfolgen.

Bei Verwendung der Anforderungsformulare sollte zur Markierung der dafür vorgesehenen Felder ein Bleistift benutzt werden. Bei Einsendung mehrerer Untersuchungsmaterialien eines Patienten ist für **jede** Probe ein **eigenes** Anforderungsformular auszufüllen (Ausnahme: Serum-Liquor-Paare zur Antikörperdiagnostik). Jedes Probenbehältnis ist zur Identifikation mit dem passenden und vollständig ausgefüllten Barcode-Etikett (unten auf der Vorderseite des Anforderungsformulars) zu bekleben. Das mit „Sonstiges“ beschriftete Etikett ist immer dann zu verwenden, wenn es sich beim Untersuchungsmaterial nicht um Serum oder Liquor handelt.

Grundsätzlich sind bei allen Einsendungen von Untersuchungsproben zur virologischen Diagnostik folgende Angaben auf dem Anforderungsformular oder bei Anforderung per EDV im Labor-Anforderungssystem LAURIS zu machen:

- Name und Vorname des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Art des Untersuchungsmaterials
- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme
- Wichtige klinische Angaben
- Gewünschte Untersuchung
- Einsender inkl. Telefonnummer und anfordernder Arzt

Vollständige Aufträge inkl. des geeigneten und eindeutig identifizierbaren Untersuchungsmaterials sind Voraussetzung für eine Auftragsbearbeitung.

Eilige und Notfalluntersuchungen sind rechtzeitig im Labor anzukündigen. Wichtig für den reibungslosen Ablauf ist auch eine entsprechende Kennzeichnung des Auftrags (z.B. „EILT“, „NOTFALL“) inkl. der Angabe, wem das Untersuchungsergebnis bis wann unter welcher Telefon- oder Funknummer mitgeteilt werden kann. Ideal ist die vorherige Absprache mit dem Dienstarzt des Instituts für Medizinische Virologie (Funker 151-4081).

Die **Präanalytik** hat für die virologische Diagnostik sehr große Bedeutung. Nur geeignetes sowie unter bestmöglichen Bedingungen entnommenes und transportiertes Untersuchungsmaterial ermöglicht auch eine optimale Labordiagnostik; deshalb an dieser Stelle einige praktische Hinweise:

Bei der Probenentnahme sind geeignete *Einmal-Schutzhandschuhe* zu verwenden; ist die Gefahr der Aerosolbildung oder des Verspritzens gegeben, so sind zusätzlich Mundschutz und Schutzbrille zu tragen.

Für die *Probengewinnung* ist grundsätzlich *steriles* Abnahmebesteck zu verwenden. Nach der Entnahme müssen Kanülen, Punktionsnadeln etc. sofort in geeigneten Sammelbehältnissen entsorgt werden, um das Risiko der Verletzung zu minimieren; auf keinen Fall sollten Kanülen nach der Probenentnahme in die Schutzhülle zurückgeführt werden (kein „Recapping“!). Wenn immer möglich, sollte Sicherheitsbesteck für die Materialgewinnung verwendet werden.

Bei *venösen Blutentnahmen* (i.d.R. aus der Vena cubitalis in der Ellenbeuge) sollte ein zu langes Stauen vor der Punktion vermieden werden, da dies die Gerinnung aktivieren und eine Hämolyse verursachen kann. Auch zu heftiges Ziehen am Kolben des Blutentnahmeröhrchens, zu langes Zwischenlagern oder Kühlung der Vollblutprobe unter 0°C (auch versehentlich z.B. bei Lagerung im Kühlschrank in der Nähe des Gefrierteils) kann zur Hämolyse führen, welche die Qualität der Virusdiagnostik negativ beeinflussen kann.

Viele molekularbiologische Untersuchungen (insbesondere mittels *Polymerase-Kettenreaktion*, PCR) werden aus EDTA-Blut, bei entsprechender Fragestellung aber auch aus verschiedenen anderen Untersuchungsmaterialien durchgeführt (z.B. Liquor, Bläscheninhalt, respiratorische Sekrete, Urin u.a., je nach Ort des vermuteten Infektionsgeschehens). Bei der Gewinnung von EDTA-Blut ist es erforderlich, unmittelbar nach der Entnahme das *vollständig gefüllte* Röhrchen vorsichtig mehrfach „über Kopf“ zu schwenken. Heparin als Antikoagulans zur Gerinnungshemmung ist nicht geeignet, da es inhibitorische Effekte auf die PCR ausüben kann. Zur Vermeidung von Kontamination sind Untersuchungsproben für molekularbiologische / PCR-Untersuchungen stets in *separaten Probenbehältnissen* einzusenden, die fest zu verschließen sind und bis zur Analyse im Labor nicht mehr geöffnet werden dürfen.

Für *infektionsserologische Untersuchungen* (Antikörperdiagnostik im Blut) ist Vollblut mit Trennmaterien (z.B. Kügelchen) einzusenden. Diese Kügelchen sind Gerinnungshilfen, die nach Zentrifugation der Probe im Labor den weiteren Kontakt des Serums mit den Erythrozyten vermindern.

Bei der Gewinnung von *Abstrichmaterial* (z.B. Rachen-, Konjunktival- oder Genitalabstrich; die Menge des gewonnenen Zellmaterials ist hier entscheidend für die Empfindlichkeit der Untersuchung !) und Bläscheninhalt zur Virusisolierung mittels Zellkultur oder zum Nukleinsäurenachweis ist es wichtig, das gewonnene Untersuchungsmaterial vor Eintrocknen zu schützen. Deshalb ist der verwendete sterile Watteträger unmittelbar nach Gewinnung des Abstrichs in ein geeignetes Transportmedium zu überführen. Die für *bakteriologische* Untersuchungen verwendeten gelartigen *Transportmedien* sind für virusdiagnostische Zwecke *nicht geeignet* ! Hier sind entweder eine im Labor erhältliche vorgefertigte Virusträgerlösung oder alternativ ca. 2 - 3 ml physiologische Kochsalzlösung in einem sterilen Behältnis zu verwenden.

Hinsichtlich des *Transports* sollte grundsätzlich für einen schnellstmöglichen Versand des Untersuchungsmaterials gesorgt werden. Die Proben sind in für infektiöses Material geeigneten Behältnissen inkl. einer flüssigkeitsdichten Umverpackung entsprechend der aktuell gültigen Bestimmungen zu versenden, um eine Infektionsgefährdung des Transport- und Laborpersonals zu vermeiden.

Im Falle einer Probenentnahme am späten Nachmittag oder abends/nachts sowie an Wochenenden außerhalb der regulären Dienstzeiten sollten diese beim Einsender bei +4°C gelagert und erst am darauf folgenden Werktag versandt werden.

Weitere *Hinweise zum Probentransport* sind der nachfolgenden *Tabelle* zu entnehmen.

Untersuchungsverfahren	Untersuchungsmaterial	Transport
Antikörpernachweis <sup>†</sup>	Serum, Liquor	Zügiger Versand bei Raumtemperatur
DNA-PCR, Hybridisierung HC2	EDTA-Blut, Liquor, Urin, Stuhl, Abstrichmaterial, Rachenspülung, Trachealsekret, BAL, Biopsie, Muttermilch u.a.	Zügiger Versand bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden
RNA-(RT)-PCR <sup>††</sup>	EDTA-Blut, Liquor, Stuhl, Abstrichmaterial, Rachenspülung, Biopsie u.a.	Schnellstmöglicher Transport innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur oder besser gekühlt (insbesondere HIV-1-RNA, HCV-RNA)
Antigennachweis	EDTA-Blut, Stuhl, BAL	Zügiger Versand bei Raumtemperatur, bei Verzögerung besser gekühlt
Virusisolierung <sup>†††</sup>	EDTA-Blut, Liquor, Urin, Stuhl, Abstrichmaterial, Rachenspülung, Trachealsekret, BAL, Biopsie, Fruchtwasser, Muttermilch u.a.	Schnellstmöglicher Transport und vorzugsweise gekühlt, Material aber <b>nicht einfrieren</b> und nicht eintrocknen lassen

**Legende zur Tabelle Hinweise zum Probentransport:**

- <sup>†</sup> Für die Durchführung von Testsystemen zum Nachweis von Antikörpern im Blut wird Serum benötigt. Eine Serummonovette ist in der Regel für alle angebotenen serologischen Testsysteme zum Antikörpernachweis inklusive Hepatitisserologie ausreichend. Für den Nachweis von Antikörpern im Liquor (HSV, VZV, Masernvirus, Mumpsvirus, FSME-Virus) wird immer eine etwa zeitgleich zum Liquor gewonnene Serumprobe des Patienten benötigt (steady state).
- <sup>††</sup> Untersuchungsproben für die HCV-RNA-PCR (qualitativ und quantitativ) und die HCV-Genotypisierung sowie für die quantitative HIV-1-RNA-PCR (EDTA-Blut, **kein** Serum und **kein** Heparin-Blut) müssen wegen der Instabilität der viralen RNA möglichst schnell nach Abnahme im virologischen Labor eingetroffen sein (maximale Transportzeit: 6 Stunden). Bei gleichzeitiger Anforderung von Untersuchungsverfahren zum Antikörper- und Nukleinsäurenachweis im Blut (z.B. Hepatitisviren, HIV, Herpesviren) sind zwei getrennte Aufträge mit jeweils separaten Untersuchungsproben (Serum für die Antikörper- und EDTA-Blut für die PCR-Diagnostik) zu erstellen.
- <sup>†††</sup> Für den Versand von Abstrichmaterial stehen spezielle Transportmedien zur Verfügung, die bei Bedarf im Labor telefonisch angefordert werden können (Tel.: -80179). Alternativ ist auch ein Transport des Abstrichmaterials in 2 - 3 ml physiologischer Kochsalzlösung möglich. Die Durchführung des Abstrichs sollte immer mit einem sterilen Watteträger vorgenommen werden, der anschließend ins Transportgefäß überführt wird. Für die Virusisolierung aus Rachensekret ist eine spezielle Spüllösung verfügbar, die ebenfalls im Labor angefordert werden kann.



### 3.3 Kriterien der Probenannahme

Untersuchungsproben können während der regulären Dienstzeiten angenommen werden:

Montag bis Freitag	8:00 – 17:00 Uhr
Samstag	8:00 – 12:00 Uhr

Untersuchungsaufträge müssen abgelehnt werden, wenn die eingesandte Probe

- nicht eindeutig identifizierbar und zuzuordnen ist
- für die betreffende Untersuchung ungeeignet ist
- von zu geringem Volumen für die betreffende Untersuchung ist
- sich in einem zur Virusdiagnostik ungeeigneten Transportmedium befindet (z.B. Abstrichtupfer in bakteriologischem Transportmedium !)

Korrekt gekennzeichnete Proben, die uns ohne Untersuchungsauftrag erreichen, werden bis zu 1 Woche gekühlt gelagert, so daß innerhalb dieser Zeitspanne eine nachträgliche Auftragsbearbeitung - sofern noch sinnvoll - möglich ist.

## 4. Untersuchungshäufigkeit, Untersuchungsnachforderung und Materialarchivierung, medizinische Validierung und Vergabe von Unteraufträgen

### 4.1 Untersuchungshäufigkeit

#### *Serologische Untersuchungen*

Ein Großteil der serologischen Untersuchungen wird innerhalb von 1 – 2 Tagen nach Eingang des Untersuchungsmaterials durchgeführt. Dies betrifft insbesondere Testsysteme zum Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, HIV-1/2, HTLV-1/2, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Parvovirus B19, FSME-Virus, Puumalavirus sowie Masern-, Mumps- und Rötelnvirus. Die Komplementbindungsreaktion (KBR) zum Nachweis von Antikörpern gegen Erreger respiratorischer Infektionen wird in der Regel zwei- bis dreimal wöchentlich durchgeführt. Seltener, aber mindestens einmal wöchentlich werden serologische Untersuchungen zum Nachweis von Antikörpern gegen Humanes Herpesvirus 6, Hepatitis-D-Virus und Hepatitis-E-Virus durchgeführt.

#### *Virusisolierung*

Die Isolierung und Identifizierung von Viren in Zellkultursystemen benötigt in Abhängigkeit vom Erreger wenige Tage bis zu 4 Wochen.

### **Nukleinsäurenachweis (PCR, ggf. inkl. Hybridisierung / Sequenzierung)**

ADV, CMV, EBV, HHV-6, HSV, VZV	5 x pro Woche
Norovirus	3 - 5 x pro Woche
HMPV, Influenzavirus A und B, PIV, RSV	3 - 5 x pro Woche
Polyomaviren BKV und JCV	2 x pro Woche
HBV quant.	2 x pro Woche
HCV quant.	2 x pro Woche
HIV-1-RNA quant.	2 x pro Woche
Parvovirus-B19	2 x pro Woche
HCV qual.	1 - 2 x pro Woche
Enteroviren	1 - 2 x pro Woche
ADV quant.	2 x pro Woche
EBV quant.	2 x pro Woche
HCV Genotypisierung	1 x pro Woche
HBV Genotypisierung *	nach Bedarf
CMV quant.	nach Bedarf
HHV-6 quant. *	nach Bedarf
Parvovirus-B19 quant.	nach Bedarf
HEV, HHV-8, HPV	nach Bedarf

Abweichungen sind in dringenden Fällen nach telefonischer Rücksprache selbstverständlich möglich.

#### **4.2 Untersuchungsnachforderung und Materialarchivierung**

Nach Abschluß des Untersuchungsauftrags werden die Materialien unter geeigneten Bedingungen in Abhängigkeit von ihrer Stabilität über einen längeren Zeitraum aufbewahrt, so daß Untersuchungsnachforderungen möglich sind, falls sich zwischenzeitlich neue differentialdiagnostische Aspekte ergeben haben.

#### **4.3 Medizinische Validierung und Meldung nach Infektionsschutzgesetz**

Im Rahmen der medizinischen Validierung werden alle Untersuchungsergebnisse dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend bewertet. Klinische Angaben zum Patienten sowie ggf. vorhandene Vorbefunde finden dabei Berücksichtigung.

Auffällige Befunde oder für die weitere Diagnostik und Therapie wichtige Untersuchungsergebnisse werden vorab telefonisch mitgeteilt.

Nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) §7 Abs.1 namentlich meldepflichtige Untersuchungsbefunde werden an das zuständige Gesundheitsamt übermittelt; entsprechend werden nach §7 Abs.3 IfSG zu meldende Untersuchungsergebnisse nichtnamentlich an das Robert-Koch-Institut gemeldet.

#### 4.4 Vergabe von Unteraufträgen

In seltenen Fällen ergeben sich bei virologischen Untersuchungen nicht eindeutige Befunde, die der weiteren Abklärung bedürfen. Sofern uns bereits geeignetes Untersuchungsmaterial in ausreichender Menge zur Verfügung steht, werden wir dieses dann nach Rücksprache mit dem Einsender an geeignete Auftragslaboratorien versenden. Dabei handelt es sich um akkreditierte oder aufgrund ihrer Expertise besonders ausgewiesene Laboratorien wie z.B. Nationale Referenzzentren (NRZ) oder RKI-Konsiliarlabore.

Weiterhin werden vom Institut für Medizinische Virologie nicht für alle Virusinfektionen Untersuchungsverfahren angeboten. In diesen Fällen werden wir die Einsender nach telefonischer Rücksprache an geeignete Laboratorien verweisen. Zur Klärung der erforderlichen Versandmodalitäten und des Kostenträgers ist es ratsam, bereits im Vorfeld mit dem jeweiligen Labor Kontakt aufzunehmen und die entsprechenden Untersuchungsproben dann direkt dorthin zu versenden.

#### Liste ausgewählter Auftragslaboratorien

<b>Labor</b>	<b>Untersuchung</b>
NRZ für Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Viren Institut für Medizinische Virologie Justus-Liebig-Universität Gießen Schubert Straße 81 35392 Gießen Telefon: 0641.99-41201	z.B. Sequenzierung relevanter Genombereiche zur Abklärung von HBs-Escape-Mutationen
NRZ für Hepatitis-C-Viren Institut für Virologie Universitätsklinikum Essen Virchowstraße 179 45147 Essen Telefon: 0201 - 723-35 61	z.B. Typisierung von HCV-Stämmen, die mit den gängigen Verfahren (z.B. LiPA) nicht einzuordnen sind
Virologisches Institut Klinische und Molekulare Virologie Universitätsklinikum Erlangen Schlossgarten 4 91054 Erlangen Telefon: 09131.85-22762	z.B. Bestätigungsdiagnostik nach reaktivem anti-HTLV-1/2-Screeningtest (Nukleinsäurenachweis und Serologie)
Konsiliarlabor für Coronaviren Institut für Virologie Universitätsklinikum Bonn Sigmund-Freud-Straße 25 53127 Bonn Telefon: 0228.287-15881	z.B. Nukleinsäurenachweis und Serologie für Coronaviren inkl. MERS-Coronavirus

Konsiliarlabor für Varizella-Zoster-Virus (VZV) Institut für Virologie und Antivirale Therapie Universitätsklinikum Jena Hans-Knöll-Straße 2 07745 Jena Telefon: 0 36 41.93 95 700	z.B. Resistenztestung von VZV gegenüber Aciclovir
Labor Enders Rosenbergstraße 85 70193 Stuttgart Telefon: 0711.6357-0	z.B. Nukleinsäurenachweis und Serologie (Avidität) für Rötelnvirus

Weitere spezialisierte Laboratorien finden sich auf der Gesamtliste der Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlabore des Robert-Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

Untersuchungsmaterialien für die Diagnostik *hochkontagiöser* viraler Krankheiten (z.B. *Viren der Risikogruppe 4* wie Ebolavirus, Lassavirus und andere Erreger viraler hämorrhagischer Fieber) können nicht angenommen werden, da diese nur in Laboratorien der biologischen Sicherheitsstufe 4 untersucht werden dürfen. Bei entsprechendem klinischen Verdacht bitten wir unsere Einsender, direkt Kontakt mit einer der nachfolgend genannten Einrichtungen aufzunehmen, die Probe anzukündigen und die Transportmodalitäten zu besprechen.

<b>Labor</b>	<b>Untersuchung</b>
Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Bernhard-Nocht-Straße 74 20359 Hamburg Telefon: 040.428 18-0 (Zentrale, 24h)	z.B. Nukleinsäurenachweis und Serologie für tropische Viren
Konsiliarlabor für Filoviren Institut für Virologie Klinikum der Philipps-Universität Marburg Hans-Meerwein-Straße 2 35043 Marburg Telefon: 06421.28-66254 Mobil: 0177.3108196 (24h)	z.B. Nukleinsäurenachweis und Serologie für Ebola-Virus

## 5. Untersuchungsprogramm

### 5.1. Erreger nach Methoden geordnet

**Komplementbindungsreaktion** (KBR) zum Nachweis von Antikörpern gegen:

Adenovirus  
Coxsackievirus \*  
Influenzavirus A  
Influenzavirus B  
Parainfluenzavirus 1  
Parainfluenzavirus 2  
Parainfluenzavirus 3  
Respiratory-Syncytial-Virus

**Indirekter Immunfluoreszenztest** (IFT) zum Nachweis von Antikörpern gegen:

Humanes Herpesvirus 6 (IgM, IgG)

**Enzymimmunoassay** (EIA), **Chemilumineszenz-Immunoassay** (CLIA), **Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay** (CMIA), **Elektrochemilumineszenz-Immunoassay** (ECLIA) oder **Immunchromatographischer Test** (ICT) zum Nachweis von Antikörpern gegen:

Cytomegalovirus (IgM, IgG, ggf. mit Avidität)  
Epstein-Barr-Virus (VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG)  
FSME-Virus (IgM, IgG)  
Hepatitis-A-Virus (IgM, IgG)  
Hepatitis-B-Virus (anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs,)  
Hepatitis-C-Virus (anti-HCV)  
Hepatitis-D-Virus (anti-HDV, IgM)  
Hepatitis-E-Virus (IgM, IgG)  
Herpes-simplex-Virus 1 (IgG)  
Herpes-simplex-Virus 2 (IgG)  
Herpes-simplex-Virus 1/2 (IgM, IgG)  
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (anti-HIV 1/2)  
Humanes T-Zell-Leukämievirus 1/2 (anti-HTLV 1/2)  
Masernvirus (IgM, IgG)  
Mumpsvirus (IgM, IgG)  
Parvovirus B19 (IgM, IgG)  
Puumalavirus (IgM, IgG)  
Rötelnvirus (IgM, IgG)  
Varizella-Zoster-Virus (IgM, IgG)

**Enzymimmunoassay (EIA), Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) oder Immunchromatographischer Test (ICT) zum Nachweis viraler Antigene:**

Adenovirus  
Cytomegalovirus (pp65-Antigen)  
Hepatitis-B-Virus HBsAg  
Hepatitis-B-Virus HBeAg  
Humanes Immundefizienzvirus 1 (p24-Antigen)  
Respiratory-Syncytial-Virus  
Rotavirus

**Westernblot / Immunoblot zum Nachweis von Antikörpern gegen:**

Cytomegalovirus (IgM, IgG, ggf. mit Avidität)  
Epstein-Barr-Virus (IgA, IgM, IgG, ggf. mit Avidität)  
Hantaviren (IgM, IgG)  
Hepatitis-C-Virus (anti-HCV)  
Hepatitis-E-Virus (IgM)  
Humanes Immundefizienzvirus 1 (anti-HIV-1)  
Humanes Immundefizienzvirus 2 (anti-HIV-2)  
Rötelnvirus (IgG)

**Virusanzucht mittels Zellkultursystemen (z.B. HSV, CMV, ADV, Enteroviren, Influenzaviren)**

Humane Vorhautfibroblasten (HFF)  
MDCK-Zellen  
Vero-Zellen u.a.

**Virale Nukleinsäure, z.B. mittels PCR, qualitativ**

Adenovirus  
Cytomegalovirus  
Enteroviren (Coxsackie-A, Coxsackie-B, Polio, ECHO)  
Epstein-Barr-Virus  
Hepatitis-C-Virus, inkl. Genotypisierung  
Hepatitis-E-Virus  
Herpes-simplex-Virus 1 und 2  
Humanes Herpesvirus 6  
Humanes Herpesvirus 8  
Humanes Metapneumovirus  
Humane Papillomviren  
Influenzavirus A und B

Norovirus  
Parainfluenzavirus 1 - 4  
Parvovirus-B19  
Polyomavirus JCV und BKV  
Respiratory Syncytial Virus  
Varizella-Zoster-Virus

***Virale Nukleinsäure, z.B. mittels PCR, quantitativ***

Adenovirus  
Cytomegalovirus  
Epstein-Barr-Virus  
Hepatitis-B-Virus  
Hepatitis-C-Virus  
Humanes Herpesvirus 6 \*  
Humanes Immundefizienzvirus 1  
Parvovirus-B19  
Polyomavirus BKV

***Virostatikaresistenztestung***

Aciclovir (HSV): phänotypisch aus Zellkulturisolaten  
genotypisch (UL23-Sequenzierung) aus Zellkulturisolaten  
Ganciclovir (CMV): phänotypisch aus Zellkulturisolaten  
genotypisch (UL97-RFLP, Sequenzierung) aus Direktmaterial  
oder Zellkulturisolaten

ggf. auch phänotypische und genotypische Testung von Foscarnet und Cidofovir (CMV, HSV)

***Virusgenotypisierung***

Hepatitis-B-Virus (HBV):	DNA-PCR und Sequenzierung *
Hepatitis-C-Virus (HCV):	RT-PCR und reverse Hybridisierung

**Nukleinsäurenachweise / PCR-Untersuchungen** können für verschiedene Viren aus unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien sinnvoll sein:

<b>Virus</b>	<b>Methode</b>	<b>Material</b>
Adenovirus	DNA-PCR DNA-PCR quant.	Konjunktivalabstrich, BAL, Urin, Stuhl, EDTA-Blut bzw. -Plasma EDTA-Blut bzw. -Plasma
Cytomegalovirus	DNA-PCR DNA-PCR quant.	EDTA-Blut bzw. -Plasma, <b>Fruchtwasser</b> , BAL, Rachenspülung, Urin, Stuhl, Liquor, Biopsie, Muttermilch EDTA-Blut bzw. -Plasma, <b>Fruchtwasser</b> , <b>Muttermilch</b>
Enteroviren	RNA-PCR	Liquor, Stuhl, Rachenspülung, Punktat
Epstein-Barr-Virus	DNA-PCR DNA-PCR quant.	EDTA-Blut, Liquor, Biopsie EDTA-Blut bzw. -Plasma
Hepatitis-B-Virus	DNA-PCR quant.	EDTA-Blut bzw. -Plasma
Hepatitis-C-Virus	RNA-PCR RNA-PCR quant.	EDTA-Blut bzw. -Plasma EDTA-Blut bzw. -Plasma
Hepatitis-E-Virus	RNA-PCR	EDTA-Blut bzw. -Plasma, Stuhl
Herpes-simplex-Virus 1	DNA-PCR	Liquor, Bläscheninhalt, Abstrich, EDTA-Blut bzw. -Plasma, BAL, Biopsie
Herpes-simplex-Virus 2	DNA-PCR	Liquor, Bläscheninhalt, Abstrich, EDTA-Blut, Biopsie
Humanes Herpesvirus 6	DNA-PCR DNA-PCR quant.*	EDTA-Blut, BAL, Liquor, Biopsie EDTA-Blut bzw. -Plasma
Humanes Herpesvirus 8	DNA-PCR	Biopsie, EDTA-Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1	RNA-PCR quant.	EDTA-Blut bzw. -Plasma
Humanes Metapneumovirus	RNA-PCR	BAL, Rachenspülung, -abstrich
Humanes Papillomvirus	Hybridisierung	Abstrich
Influenzavirus A	RNA-PCR	BAL, Rachenspülung, -abstrich
Influenzavirus B	RNA-PCR	BAL, Rachenspülung, -abstrich
Norovirus	RNA-PCR	Stuhl
Parainfluenzavirus 1 - 4	RNA-PCR	BAL, Rachenspülung, -abstrich
Parvovirus-B19	DNA-PCR DNA-PCR quant.	EDTA-Blut (auch fetal), Fruchtwasser, EDTA-Knochenmark, Biopsie EDTA-Blut bzw. -Plasma, Fruchtwasser
Polymaviren (JCV / BKV)	DNA-PCR DNA-PCR quant.	Liquor, Urin, EDTA-Blut bzw. -Plasma EDTA-Blut bzw. -Plasma (BKV)
Varizella-Zoster-Virus	DNA-PCR	Liquor, Bläscheninhalt, Abstrich, EDTA-Blut bzw. -Plasma, BAL



Angaben zur Messunsicherheit der verschiedenen quantitativen Parameter können auf Anfrage mitgeteilt werden.

## 5.2. Virusspezifischer Antikörper-Index (IgG) im Liquor

Die Bestimmung virusspezifischer Antikörper-Indizes (AI) im Liquor gibt Aufschluss über den Anteil der im Zentralen Nervensystem (ZNS) synthetisierten spezifischen IgG-Konzentration an der Gesamt-IgG-Fraktion im Liquor und ermöglicht somit den Nachweis einer erregerspezifischen intrathekalen Immunglobulinsynthese. Diese ist für zwei verschiedene Klassen neurologischer Erkrankungen von diagnostischer Bedeutung:

1. Akute ZNS-Infektionen mit monospezifischer Immunreaktion gegen den ursächlichen Erreger.
2. Chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen wie Multiple Sklerose, bei welcher virusspezifische Antikörper im Rahmen sekundärer, polyspezifischer Immunreaktionen gebildet werden, die als das Resultat einer unspezifischen Stimulation virusspezifischer B-Zellen gedeutet werden.

Es ist zu beachten, dass im Rahmen akuter ZNS-Infektionen intrathekal gebildete Antikörper meist erst ab etwa 10 Tage nach Erkrankungsbeginn nachweisbar sind und somit deren Bestimmung im akuten Erkrankungsstadium nicht geeignet ist.

Zur Bestimmung erregerspezifischer AI werden Liquor und Serum benötigt, die etwa zur gleichen Zeit entnommen werden sollten (steady state). Die Konzentration der virusspezifischen IgG in Liquor und Serum wird zunächst mittels Enzymimmunoassay in willkürlichen Konzentrationseinheiten bestimmt. Der sich hieraus ergebende erregerspezifische Liquor-Serum-Quotient wird dann auf den Liquor-Serum-Quotienten für Gesamt-IgG bezogen, das Verhältnis dieser beiden Quotienten wird als Antikörper-Index bezeichnet. Der Referenzbereich liegt bei 0,7 - 1,5, ein AI  $\geq 2,0$  spricht für eine lokale **ZNS-Infektion mit** virusspezifischer IgG-Synthese.

Virusspezifische IgG-Indizes können für Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Masern- und Mumpsvirus bestimmt werden.

### 5.3. Auftragsumfang bei Pauschalauftträgen

Bei der Anforderung von **Erregerkombinationen** werden folgende serologische Untersuchungen durchgeführt:

<b><i>ZNS-Infektionen</i></b>	Influenzavirus A/B, Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus 6
<b><i>Exanthematische Infektionen</i></b>	Rötelnvirus, Masernvirus, Parvovirus B19, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus 6
<b><i>Respiratorische Infektionen</i></b>	Adenoviren, Influenzavirus A/B, Parainfluenzavirus 1-3, RSV
<b><i>Myokarditis / Perikarditis</i></b>	Adenoviren, Influenzavirus A/B, Parainfluenzavirus 1-3, Mumpsvirus, Parvovirus B19, CMV, EBV
<b><i>Virusinfektionen bei Schwangeren</i></b>	Rötelnvirus, Parvovirus B19, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Cytomegalovirus
<b><i>Lymphadenopathie</i></b>	CMV, EBV, Rötelnvirus, HTLV 1/2, HIV 1/2
<b><i>Hepatitis</i></b>	Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-D-Virus (nur bei Nachweis von HBsAg), Hepatitis-E-Virus, CMV, EBV

## 6. Orientierungshilfe zur symptombezogenen Virusdiagnostik (im Einzelfall sind auch weitere Viren bzw. Methoden zu berücksichtigen)

### **Arthritis / Arthralgien**

Parvovirus-B19	IgG / IgM im Serum
Rötelnvirus	IgG / IgM im Serum
Hepatitis-B-Virus	HBsAg, anti-HBc im Serum

### **Exanthem / Enanthem**

Masernvirus	IgG / IgM im Serum
Parvovirus-B19	IgG / IgM im Serum, ggf. EDTA-Blut für PCR
Rötelnvirus	IgG / IgM im Serum
Varizella-Zoster-Virus	Bläscheninhalt für PCR; IgG / IgM im Serum
Humanes Herpesvirus 6	IgG / IgM im Serum
Herpes-simplex-Virus	Bläscheninhalt für Vi und / oder PCR IgG / IgM im Serum
Epstein-Barr-Virus	IgG / IgM im Serum
Humanes Immundefizienzvirus 1/2	Antikörper / Antigen im Serum
Coxsackievirus	PCR und / oder Vi aus Stuhl und / oder Bläscheninhalt KBR *, ggf. Titerverlauf durch Kontrollserum nach ca. 7 - 10 Tagen

### **Gastroenteritis**

Adenovirus	Ag / PCR im Stuhl
Norovirus	PCR im Stuhl
Rotavirus	Ag im Stuhl
Bei Immunsupprimierten: Cytomegalovirus	PCR und Vi aus Biopsie und Stuhl

### **Hepatitis**

Hepatitis-A-Virus	IgG / IgM im Serum
Hepatitis-B-Virus	HBsAg, anti-HBc, ggf. auch weitere HBV-Marker im Serum
Hepatitis-C-Virus	Antikörpernachweis im Serum, PCR aus EDTA-Blut / -Plasma
Hepatitis-D-Virus	IgG / IgM im Serum
Hepatitis-E-Virus	IgG / IgM im Serum, PCR aus EDTA-Blut / -Plasma
Cytomegalovirus	IgG / IgM im Serum; bei Immunsupprimierten Vi und PCR aus Biopsie und EDTA-Blut
Epstein-Barr-Virus	IgG / IgM im Serum

### **Konjunktivitis / Keratitis**

Adenovirus	PCR aus Abstrich
Herpes-simplex-Virus	PCR aus Abstrich
Varizella-Zoster-Virus	PCR aus Abstrich
Enteroviren	PCR aus Abstrich

### **Koninatale Infektionen**

Cytomegalovirus	Vi und PCR aus Urin des Neugeborenen; retrospektiv: PCR aus Trockenblutfilterkarte (Guthriekarte) <b>Pränatale Infektion:</b> Mutter: IgG / IgM / Avidität im Serum; PCR aus EDTA- Blut; PCR und Vi aus Fruchtwasser; Fötus: PCR, IgG / IgM aus Nabelschnurblut / -Plasma <b>Postnatale Infektion:</b> Vi und PCR aus Muttermilch, Urin und Rachenabstrich
Herpes-simplex-Virus	PCR aus EDTA-Blut / -Plasma und ggf. Liquor des Neugeborenen; Vi und PCR aus Rachenabstrich, ggf. auch aus Bläscheninhalt des Neugeborenen
Parvovirus-B19	PCR aus Fruchtwasser; PCR im Nabelschnurblut; IgG / IgM, ggf. auch PCR im mütterlichen Serum
Rötelnvirus	IgG / IgM im Nabelschnurblut und mütterlichen Serum
Varizella-Zoster-Virus	IgG / IgM im mütterlichen und ggf. kindlichen Serum; PCR aus EDTA-Blut / -Plasma des Neugeborenen; ggf. PCR aus Bläscheninhalt der Mutter und des Neugeborenen

### **Lymphadenitis / Lymphadenopathie**

Cytomegalovirus	IgG / IgM im Serum, ggf. inkl. Avidität, Vi aus Urin und Rachenspülung
Epstein-Barr-Virus	IgG / IgM im Serum
Humanes Immundefizienzvirus 1/2	Antikörper-/Antigen-Nachweis im Serum
Humanes T-Zell-Leukämievirus 1/2	Antikörper-Nachweis im Serum
Rötelnvirus	IgG / IgM im Serum

### **Myokarditis / Perikarditis**

Adenovirus	KBR, ggf. Titerverlauf durch Kontrollserum nach ca. 7 - 10 Tagen
Coxsackievirus	PCR und Vi aus Stuhl; ggf. PCR aus Biopsie; KBR *, ggf. Titerverlauf durch Kontrollserum nach ca. 7 - 10 Tagen

Cytomegalovirus	IgG / IgM im Serum, ggf. Vi und PCR aus Biopsie
Epstein-Barr-Virus	IgG / IgM im Serum; ggf. PCR aus Biopsie
Influenzavirus A und B	KBR, ggf. Titerverlauf durch Kontrollserum nach ca. 7 - 10 Tagen
Parainfluenzavirus 1 - 3	KBR, ggf. Titerverlauf durch Kontrollserum nach ca. 7 - 10 Tagen
Mumpsvirus	IgG / IgM im Serum
Parvovirus-B19	IgG / IgM im Serum; ggf. PCR

### **Nephropathie / Nierenversagen**

Puumalavirus / Hantaviren	IgG / IgM im Serum
---------------------------	--------------------

### **Respiratorische Infektionen**

Adenovirus	PCR, ggf. auch Vi aus Nasopharyngealsekret, Rachenspülung/-abstrich, Trachealsekret, BAL; retrospektiv ggf. Antikörpernachweis im Serum
Humanes Metapneumovirus	PCR aus Nasopharyngealsekret, Rachenspülung/ abstrich, Trachealsekret, BAL
Influenzavirus A und B	PCR, ggf. auch Vi aus Nasopharyngealsekret, Rachenspülung/-abstrich, Trachealsekret, BAL; retrospektiv ggf. Antikörpernachweis im Serum
Parainfluenzavirus	PCR, ggf. auch Vi aus Nasopharyngealsekret, Rachenspülung/-abstrich, Trachealsekret, BAL; retrospektiv ggf. Antikörpernachweis im Serum
Respiratory-Syncytial-Virus	PCR, ggf. auch Vi aus Nasopharyngealsekret, Rachenspülung/-abstrich, Trachealsekret, BAL; retrospektiv ggf. Antikörpernachweis im Serum

#### *Bei Immunsupprimierten zusätzlich:*

Herpes-simplex-Virus	Vi und PCR aus BAL oder Trachealsekret
Cytomegalovirus	Vi und PCR aus BAL oder Trachealsekret
Varizella-Zoster-Virus	PCR aus BAL oder Trachealsekret

### **ZNS-Infektionen**

FSME-Virus	IgG / IgM im Serum, ggf. auch im Liquor
Herpes-simplex-Virus	PCR aus Liquor (akutes Stadium); IgG in Serum und Liquor (AI, postakutes Stadium)
Enteroviren (Coxsackie, Polio, ECHO)	PCR aus Liquor; PCR / Vi aus Stuhl und Rachenspülung
Masernvirus	IgG / IgM im Serum, ggf. auch im Liquor (AI)
Mumpsvirus	IgG / IgM im Serum, ggf. auch im Liquor (AI)
Varizella-Zoster-Virus	PCR aus Liquor (akutes Stadium); IgG in Serum und Liquor (AI, postakutes Stadium)

#### *Bei Immunsupprimierten zusätzlich:*

Cytomegalovirus	PCR aus Liquor
Epstein-Barr-Virus	PCR aus Liquor
Humanes Herpesvirus 6	PCR aus Liquor
JC-Virus	PCR aus Liquor

## 7. Abkürzungen

ADV	Adenovirus
Ag	Antigen / Antigennachweis
AI	Antikörper-Index
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BKV	BK-Virus
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBNA	Epstein-Barr Nukleäres Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECHO	Enteric Cytopathogenic Human Orphan
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EIA	Enzymimmunoassay
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
gB	Glykoprotein B (CMV)
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBsAg	Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-Virus-e-Antigen
HBcAg	Hepatitis-B-Virus-core-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HC2	Hybrid Capture-Test
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HFF	Human Foreskin Fibroblast
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMPV	Humanes Metapneumovirus
HPV	Humanes Papillomvirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HTLV	Humanes T-Zell-Leukämievirus
ICT	Immunchromatographischer Test
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M

JCV	JC-Virus
KBR	Komplementbindungsreaktion
LiPA	Line-Probe-Assay
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MDCK	Madin Darby Canine Kidney
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PIV	Parainfluenzavirus
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
RT	Reverse Transkription
Sero	Serologische Untersuchungsverfahren
STM	Specimen Transport Medium
VCA	Virales Capsid-Antigen
Vi	Virusisolierung mittels Zellkultur
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
*	nicht akkreditiertes Untersuchungsverfahren

## 8. Literatur

Th. Mertens, O. Haller, HD. Klenk: Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten: Leitlinien der Gesellschaft für Virologie, Verlag Urban & Fischer, 2. Auflage 2004

H.-W. Doerr, W. Gerlich: Medizinische Virologie, Thieme-Verlag, 2. Auflage 2010

R. Marre, Th. Mertens, M. Trautmann, E. Vanek: Klinische Infektiologie, Verlag Urban & Fischer, 2. Auflage 2007

D. Richman, R. Whitley, F. Hayden: Clinical Virology, ASM Press, 3<sup>rd</sup> edition 2009

## 9. Änderungshinweise

Änderungen gegenüber der Vorversion des Untersuchungsverzeichnisses sind in gelber Farbe unterlegt.