



Herpes simplex-Virus 2-Antikörper

Akronym	HSV-2
Material	Serum , 1 mL anti-HSV 2-IgG anti-HSV 2-IgM
	Liquor , 1 mL anti-HSV 2-IgG anti-HSV 2-IgM

Referenzbereich	Serum	[U/mL]	Grauzone
	anti-HSV 2-IgG	< 25	25 - 50
	anti-HSV 2-IgM	< 25	25 - 50
	Liquor		
	anti-HSV 2-IgG	< 25	
	anti-HSV 2-IgM	< 25	
	ASI	< 2	

Methode	<u>Elisa</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat Serum</u> <u>Zertifikat Liquor</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Infektionsimmunologie</u>
Analysenkosten	<u>EBM</u> , <u>GOÄ</u>

Indikationen Verdacht auf aseptische Meningitis, gelegentlich in Assoziation mit vaginalen, urethralen und analen mukoepithelialen Läsionen und nässenden Ekzemen. V.a. primäre Infektion bei Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Myalgien sowie Schmerzen im Vaginal-, Urethral- und Analbereich (Tenesmen, nässender Ausfluss, inguinale Adenopathie). Extragenitale Läsionen (Gesichtshaut, Herpes labialis, Keratitis) sind selten (9 - 25 %). Grundsätzlich können Infektionen mit beiden Virustypen zu identischen Symptomen führen. Häufigster Manifestationsort bei HHV 2-Infektionen ist jedoch der Urogenitalbereich.

Infobox Herpes-Viren sind große, behüllte, 150 - 200 nm große DNA-Viren, die Menschen und viele Wirbeltiere (bis hin zu den Fischen) befallen können. Die Vermehrung der doppelsträngigen DNA und die Morphogenese der Viren erfolgt im Kern der infizierten Zelle. Die Wirtszellen sterben bei der lytischen produktiven Vermehrung der Herpes-Viren ab. Die Genome der Herpes-Viren bestehen aus linearer doppelsträngiger DNA von 120 - 200 kb. Bei allen Virustypen finden sich einmalig vorkommende (unique) und wiederholte (repeat) Sequenzabschnitte, die bei den verschiedenen Genera in unterschiedlichem Muster angeordnet sind. Bei der Infektion einer Zelle wird die lineare DNA in ein zirkuläres Molekül überführt, das dann als Episom im Nukleoplasma liegt. Die beiden DNA-Stränge kodieren für bis zu 200 Genprodukte, die teilweise unter Verwendung unterschiedlicher Leserraster mit überlappenden Leserrahmen exprimiert werden. Zumeist wird die Expression des Gens durch einen virusspezifischen vorgelagerten Promotor kontrolliert, der Erkennungsstellen für die eukaryote RNA-Polymerase II besitzt. Die Promotorbereiche enthalten ferner Bindungsstellen für zelluläre und virale Transaktivatoren, die den Zeitpunkt der Genexpression im Rahmen des Infektionszyklus bestimmen. Die Herpes-Viren codieren für Enzyme, die in den Nukleinsäurestoffwechsel und die Genreplikation eingreifen. Herpes-Viren zeichnen sich ferner durch ihre Fähigkeit zu einer latenten lebenslangen In-



Herpes simplex-Virus 2-Antikörper

fektion und zur rekurrierenden Aktivierung aus. In der Latenzphase ist die Produktion von infektiösen Viren unterdrückt, die infizierten Zellen überleben. Bei der Reaktivierung zum lytischen Infektionszyklus kommt es zu einer der Primärinfektion ähnlichen oder gleichen Krankheitsmanifestation. Nach der Genomorganisation und Homologie werden die humanpathogenen Herpes-Viren drei Subfamilien zugeordnet: den α -, β und γ -Herpesviridae.

α -Herpesviridae: Simplex-Virus; Humanes Herpes-Virus 1 (HHV 1), (Herpes simplex-Virus 1), Humanes Herpes-Virus 2 (HHV 2), (Herpes simplex-Virus 2), Varizella-Virus, Humanes Herpes-Virus 3 (HHV 3), (Varizella Zoster-Virus)

β -Herpesviridae: Cytomegalo-Virus, Humanes Herpes-Virus 5 (HHV 5), (Humanes Cytomegalo-Virus), Roseolo-Virus, Humanes Herpes-Virus 6 (HHV 6), Humanes Herpes-Virus 7 (HHV 7)

γ -Herpesviridae: Lymphocrypto-Virus, Humanes Herpes-Virus 4 (HHV 4), (Epstein-Barr-Virus), Rhadino-Virus, Humanes Herpes-Virus 8 (HHV 8), (Kaposi-Sarkoma-Virus)

Infektionen mit Herpes-Viren können zu einem breiten Spektrum von klinischen Symptomen führen, die von harmlosen mukokutanen Manifestationen bis zu lebensbedrohenden, visceralen, zerebralen und generalisierten Infektionen reichen. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus können zudem maligne lymphoproliferative Erkrankungen und Karzinome auslösen. Das humane Herpes-Virus 8 ist mit dem Kaposi-Sarkom assoziiert.

Die Übertragung von Herpes-Viren erfolgt in der Regel durch engen körperlichen Kontakt über die Mund- oder die Genitalschleimhäute, ausgenommen Varizella Zoster-Infektionen, die auch über Aerosole übertragen werden. Eine parenterale Übertragung kann durch Blut- oder Organtransplantate erfolgen. Die Infektion kann sowohl von primär infizierten Personen als auch von Personen mit latenten Infektionen ausgehen, wobei der Übertragende häufig symptomlos ist.

Primärinfektionen erfolgen meist in der frühen Kindheit oder im jugendlichen Erwachsenenalter. Die Durchseuchung mit Herpes-Viren ist hoch und liegt bei gesunden Erwachsenen je nach Viruspezies zwischen 50 und 100 %, mit Ausnahme von HHV 8 (< 3%) und HHV 2 (< 20%).

Erreger

Die humanen Herpes simplex-Viren 1 und 2 aus der Unterfamilie der α -Herpesvirinae sind Verursacher akuter und latenter Infektionen (siehe oben). Sie besitzen ein lineares doppelsträngiges DNA-Genom von etwa 152 kb, das in ein kurzes 26 kb und ein langes 126 kb-Segment unterteilt ist. Jedes enthält einen Abschnitt gleicher Sequenzfolgen, die als unique long (U_L -Region) und unique small (U_S -Region) bezeichnet werden. Sie werden von invertierten Einheiten wiederholter Sequenzen flankiert. Je nach Lage an den Genomenden oder im Zentrum, wo die beiden Segmente kovalent verbunden sind, werden sie als terminal repeat (TR) oder als internal repeat (IR) bezeichnet. Während der Infektion und Replikation können durch intramolekulare Rekombinationen der identischen invertierten Wiederholungseinheiten vier isomere Genomformen entstehen, in denen die U_L - und U_S -Regionen unterschiedlich zueinander orientiert sind.

Epidemiologie

Beide Herpes simplex-Virus-Typen sind weltweit verbreitet. Die Durchseuchung mit HHV 1 beginnt bereits im Kindesalter und beträgt bei Erwachsenen 40 - 100%. HHV 2 ist deutlich weniger verbreitet, die Seroprävalenz hängt stark von der sexuellen Aktivität ab und die Durchseuchung beginnt dementsprechend erst mit dem jugendlichen Alter (Klosterangehörige 3 %, Prostituierte 70 %). Die Kontagiosität ist nicht sehr hoch, intimer Kontakt mit Schmierinfektionen sind notwendig. In Betracht kommt die Infektion von Mund zu Mund, durch Direktkontakt oder als Schmierinfektion über ein Vehikel (Finger), ferner die Infektion durch Geschlechtsverkehr sowie die Infektion während der Geburt.

Pathogenese

Bei der Primärinfektion befallen die Viren Mukosaepithelien im Mund und Genitaltrakt, in denen sie sich lytisch vermehren. Es kommt zur Bläschenbildung und Nekrose des Schleimhautepi-



Herpes simplex-Virus 2-Antikörper

thels sowie zur Infiltration mit Granulozyten, CD4⁺-T-Zellen und Makrophagen. Die Viren werden in Langerhans'sche Zellen aufgenommen und zu den lokalen Lymphknoten transportiert. Die Viren besitzen eine unterschiedliche Neuroinvasivität und Neurovirulenz, sie gelangen über Zell-Zell-Kontakte in die Nervenendigungen der infizierten Gewebe und über die Axone der sensorischen Nerven in die Spinalganglien, die sie latent infizieren und wo sie lebenslang persistieren (die Synthese der für die Einleitung des lytischen Replikationszyklus wichtigen immediate early-Proteine ist hier unterdrückt). Bei HHV 1-Infektionen ist meist das Trigeminalganglion, bei HHV 2-Infektionen sind die Spinalganglien im Bereich S2 - S5 betroffen. Von den Ganglien aus können die Viren in den sensorischen Axonen zurück in die Schleimhäute wandern und einen neuen Schub der Infektion mit Bläschenbildung auslösen. In den Neuronen laufen abhängig von der Neurovirulenz der Erreger unterschiedlich schwere Entzündungsprozesse ab, die auch zur Nekrose der Neuronen führen können. Die Herpes-Enzephalitis entsteht durch eine Einwanderung der Viren über den Bulbus olfactorius oder via Spinalganglien, Rückenmark, Gehirn.

Klinik

Primärinfektionen mit humanem Herpes-Virus 1 führen in der Regel zu Gingivo-Stomatitiden und einer exsudativen oder ulcerativen Pharyngitis. Bei der Reaktivierung kommt es meist zu einem Herpes labialis ohne Manifestation am Pharynx. Bei immunsupprimierten Patienten werden tiefere Hautschichten befallen, unter zytostatischer Medikation und nach Traumata finden sich häufig bakterielle und / oder Pilz-Superinfektionen. Bei disseminierter Virusausbreitung können auch die inneren Organe befallen werden.

Herpes simplex-Virus 2 ist das Hauptpathogen des chronisch remittierenden Herpes genitalis. Nur 10 - 20% der Genitalisolate gehören zum human Herpes-Virus Typ 1, wobei eine Zunahme der genitalen human Herpes-Virus Typ 1-Infektionen in den letzten Jahren zu beobachten ist. Primär-Infektionen erfolgen in der Regel meist in früher Kindheit oder jungem Erwachsenenalter. Primärinfektionen in der Schwangerschaft können zu Aborten, Frühgeburten, fetaler Wachstumsretardierung, Gehirn- und Leberschäden des Kindes führen. Perinatale Infektionen (infizierte Geburtswege) können Sepsis-ähnliche Krankheitsbilder mit hoher Letalität auslösen.

Primäre Infektionen des ZNS manifestieren sich als Enzephalitis (meist HHV 1) oder Meningitis (HHV 2) und Myelitis. Infektionen des ZNS können auch durch die Aktivierung latenter Viren auftreten. Der häufig fatale Verlauf und die Folgeerkrankungen machen eine frühe Diagnostik mittels NAT (Virus-Genomnachweis) notwendig um schnell therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Erregernachweis

molekulargenetisch: Nachweis von HHV 1- und HHV 2-DNA mittels NAT stellt derzeit die sensitivste und spezifischste Nachweismethode dar (Akutdiagnostik).

serologisch: Anti-HHV 1-IgG und anti-HHV 2-IgG dienen nur zur Differenzierung einer primären oder rekurrenden Infektion; anti-HHV 1- und anti-HHV 2-IgM können auch bei primären und rekurrenden Herpes 1- und 2-Infektionen häufig nicht nachgewiesen werden.

E. Müller, H.-P. Seelig