



Elecsys[®] TORCH Diagnostik
Innovative Assays für eine hohe Testeffizienz





*Das sichere
Fundament für die
Therapieentscheidung*



cobas® modular platform

Flexible Konfigurationen für maßgeschneiderte Lösungen

Mit der **cobas®** modular platform (**cobas®** 4000 und 6000 analyzer series und **cobas®** 8000 modular analyzer series) hat Roche ein auf gemeinsamer Architektur beruhendes Plattformkonzept entwickelt, das maßgeschneiderte Lösungen für verschiedenste Auslastungs- und Testszenarien ermöglicht. **cobas®** modular platform ist darauf ausgelegt die Komplexität im Laborbetrieb zu reduzieren und effiziente und kompatible Lösungen für eine vernetzte Zusammenarbeit zu liefern.

Flexible und intelligente Lösungen

- Multiple Konfigurationen mit maßgeschneiderten Lösungen für höhere Effizienz und Produktivität
- Konsolidierung der klinischen Chemie und Immunchemie mit mehr als 200 Parametern zur Optimierung von Kosten und Workflow
- Zukunftssicherheit durch einfache Anpassung an geänderte Durchsatz- und Parameteranforderungen
- Konsistenter Umgang mit Hardware, Software und Reagenzien für weniger Schulungsaufwand und hohe Mitarbeiterflexibilität
- Konsistente Patientenresultate durch ein universelles Reagenzienkonzept

cobas® 8000 modular analyzer series

Großes Volumen



38 Konfigurationen



cobas® 6000 analyzer series

Mittleres Volumen



7 Konfigurationen



cobas® 4000 analyzer series

Kleines Volumen



3 Konfigurationen



Pränatale und perinatale TORCH Diagnostik¹

Unter der im Jahr 1971 von Nahmias et al. eingeführten Abkürzung TORCH sind Pathogene zusammengefasst, die gefährliche Infektionen bei Neu- und Ungeborenen verursachen. Die Liste beinhaltet die Erreger Toxoplasma und Rubella, das Cytomegalievirus (CMV), sowie das Herpes Simplex Virus (HSV) und ist aufgrund ihrer Unvollständigkeit inzwischen nicht mehr zeitgemäß. Heute werden daher zahlreiche weitere Infektionen unter dem Begriff TORCH angeführt:

- Toxoplasmose
- Other (andere): Treponema pallidum (Syphilis), Hepatitis B, Hepatitis E, Coxsackie Virus, Eppstein-Barr Virus (EBV), Parvovirus B19, Varizella-Zoster Virus uvm.
- Rubella
- Cytomegalievirus (CMV)
- Herpes Simplex Virus (HSV)

Obwohl es sich teilweise um chronische Infektionen handelt, verlaufen sie bei ansonsten gesunden Erwachsenen in der Regel asymptomatisch. Bei Müttern besteht im Fall einer Primärinfektion während der Schwangerschaft jedoch ein hohes Übertragungsrisko auf den Embryo, häufig mit verheerenden Auswirkungen für das ungeborene Kind. Im Fall von Sekundär- oder reaktivierten Infektionen ist das entsprechende Risiko jedoch als gering anzusehen.

In der heutigen Klinik ist TORCH-Screening ein vielfach angefordertes Testspektrum zur Untersuchung von Säuglingen und schwangeren Frauen auf kongenitale, perinatale und neonatale Infektionen. Hierbei bestimmen die Krankengeschichte der Patientin, besondere Risikofaktoren, sowie nationale Bestimmungen die diagnostische Vorgehensweise. Hauptsächlich erfolgen die Tests während des ersten Schwangerschaftstrimesters, können bei Verdacht jedoch auch an Neugeborenen durchgeführt werden. Im Fall der meisten TORCH-Pathogene basiert das anfängliche Screening auf dem Nachweis spezifischer Antikörper. Ziel der TORCH-Diagnostik ist die Bestimmung des Immunstatus der Mutter, um eine Unterscheidung zwischen akuten und vergangenen Infektionen während der Schwangerschaft zu ermöglichen. Anamnese und pränatales Screening spielen eine wichtige Rolle bei der Vermeidung vertikal übertragener Infektionen.

Heute sind zahlreiche sensitive und spezifische kommerzielle Tests zur serologischen Diagnose dieser Erkrankungen erhältlich. Die Hauptherausforderung in der Serodiagnostik besteht jedoch in der Kombination einer hohen Sensitivität und Spezifität, zweier essenziell gegensätzlicher Eigenschaften. Für eine hohe Sensitivität sind ein früher Infektionsnachweis, sowie die Erkennung aller pathogenen Varianten unerlässlich. Andererseits wird eine hohe Spezifität zur Vermeidung von Unsicherheiten und bestätigender Nachtests benötigt.

Der Parasit *Toxoplasma gondii*²⁻¹²

Toxoplasma gondii ist ein ubiquitärer intrazellulärer Parasit, von dem nahezu alle warmblütigen Wirbeltiere betroffen sein können. Gewöhnlich führen Infektionen zu einer lebenslangen Persistenz der Protozoen in Muskel- und Nervengeweben. Groben Schätzungen zufolge sind 25–50% der Weltbevölkerung Träger des Parasiten, wobei jedoch gravierende geographische und regionale Unterschiede bestehen. Typische Infektionsquellen sind der Verzehr halb- oder ungegartes Fleisches, sowie die Aufnahme freier Sporen, die üblicherweise von Katzen in die Umgebung abgegeben werden.

Typische Symptome einer akuten Infektion sind in ansonsten gesunden Personen eine unspezifische Serokonversionskrankheit, sowie in seltenen Fällen intensiver Kopfschmerz, Lymphadenopathie und Muskelschmerzen. Immungeschwächte Patienten erleiden jedoch deutlich schwerere oder gar tödliche Krankheitsverläufe. In der großen Mehrheit aller Fälle verläuft eine chronische Erkrankung subjektiv asymptomatisch. Allerdings verdichten sich Hinweise dafür, dass zerebrale Toxoplasmazysten im betroffenen Individuum zu Verhaltens- und weiteren Veränderungen führen können.

Die von *Toxoplasma* ausgehende Hauptgefahr besteht in der vertikalen Übertragung des Erregers durch eine schwangere Frau mit Primärinfektion. 5–10% derartiger Schwangerschaften enden in einem Spontanabort weitere 8–10% führen zur Geburt eines

Kindes mit schweren Augen- und/oder Hirnschädigungen und 10–13% der überlebenden Neugeborenen weisen Sehbehinderungen auf. Auch bei augenscheinlich symptomfrei geborenen Kindern kann es weiterhin zu Chorioretinitis oder einer mentalen Retardierung im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter kommen.

Die Inzidenz der primären Toxoplasmose während der Schwangerschaft beträgt in Westeuropa ungefähr 0,5–0,6%, und ist somit deutlich höher als beispielsweise die Inzidenz des kongenitalen Hypothyreoidismus, welcher in 0,02–0,03% aller überlebenden Neugeborenen auftritt. Aus diesen Gründen ist ein Screening vor Schwangerschaft oder Geburt in vielen Ländern und weiten Teilen der Bevölkerung wünschenswert oder gar verpflichtend.

Toxoplasmose Screenings basieren auf dem Nachweis der serologischen Marker *Toxoplasma* IgG und IgM. Im Gegensatz zu anderen Infektionen können IgM Antikörper bei chronischem Verlauf lange Zeit im Körper persistieren, was eine Diagnose bedeutend verkompliziert und möglicherweise Zusatzuntersuchungen notwendig macht. Obwohl diagnostische Strategien sich regional, und sogar lokal unterscheiden, ist ein wie unten gezeigter Algorithmus plausibel. Mit der Untersuchung und bei Indikation auch Überwachung der Schwangeren Patientin sollte angesichts der verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten so früh wie möglich begonnen werden.

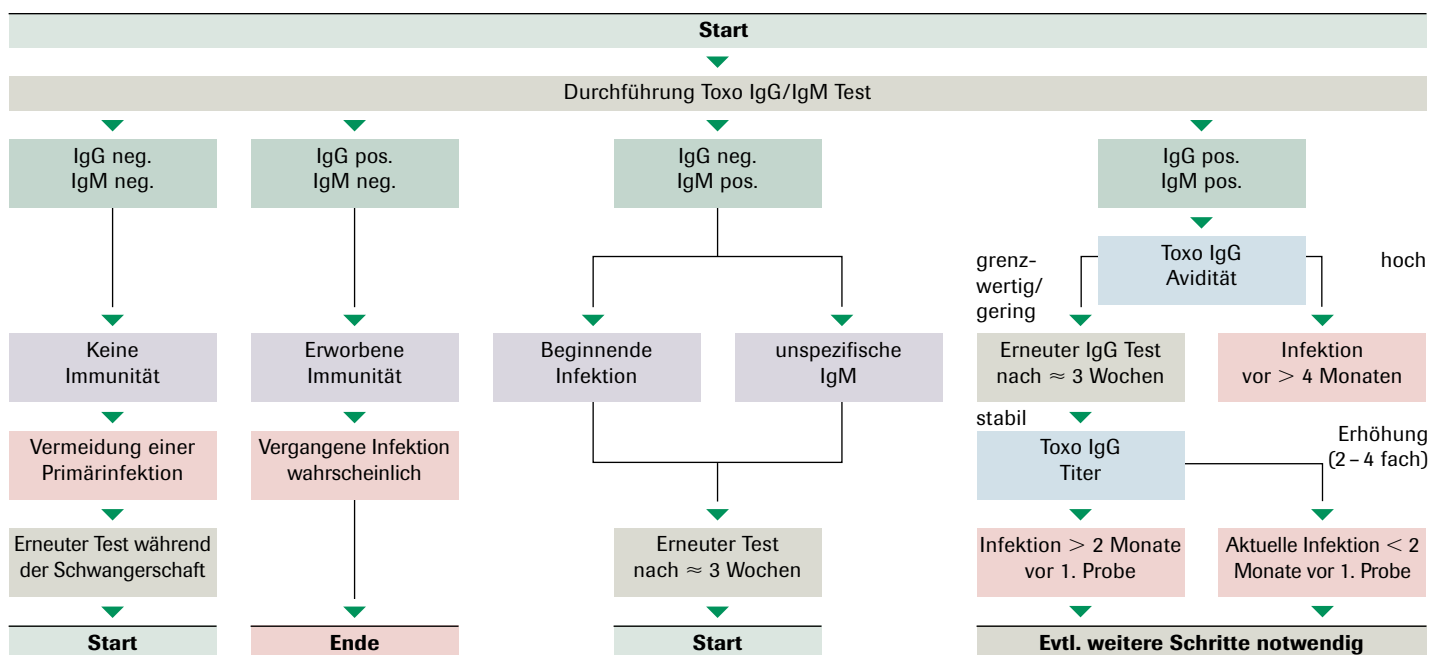


Bild 1: Empfohlener Algorithmus zur serologischen *Toxoplasma gondii* Diagnostik bei immunkompetenten Patienten^{2,8}

Der empfohlene Screeningprozess beginnt mit dem Nachweis spezifischer Toxoplasma IgG und IgM Antikörper, sodass prinzipiell vier mögliche Markerkonstellationen vorliegen können:

IgG negativ, IgM negativ

Eine solche Konstellation wird in Toxoplasma-naïven Patienten beobachtet. Diese Frauen hatten bislang keinen Kontakt mit Toxoplasma und haben daher keine erworbene Immunität. Da noch jeder Kontakt mit dem Pathogen zu einer Primärinfektion führen kann, benötigen sie besondere medizinische Betreuung und Beratung. Regelmäßige Toxoplasma-Tests werden empfohlen. Der Verzehr von halb- oder ungegartem Fleisch sollte unterlassen, und Katzen, Katzenstreu, sowie Hunde gemieden werden. Allgemeine Hygienemaßnahmen sollten strikt befolgt, und der Verzehr von Früchten, Gemüse oder Salat in ungewaschener Form vermieden werden.

IgG positiv, IgM negativ

Diese Frauen waren in der Vergangenheit mit Toxoplasma in Kontakt und sind nun vermutlich Trägerinnen nicht-proliferierender Zysten. Aufgrund ihrer erworbenen Immunität ist die Wahrscheinlichkeit für eine vertikale Übertragung und embryonale Folgeschäden marginal, wenn nicht gar vernachlässigbar.

IgG negativ, IgM positiv

Zwei mögliche Szenarien führen zu dieser Konstellation:

1. Eine aufkommende Infektion vor der IgG Serokonversion
2. Unspezifisches IgM

Eine solche Situation wird durch Wiederholung der Tests mit frischen Proben nach ca. 3 Wochen geklärt. Im Fall von unspezifischem IgM sollten sich die Ergebnisse nicht von der ersten Probe unterscheiden. Im Fall einer aufkommenden Infektion sollte IgG zu diesem Zeitpunkt detektierbar sein.

IgG positiv, IgM positiv

Dies ist das interpretativ schwierigste Resultat. Zur Vermeidung falscher Annahmen durch persistierende oder unspezifische IgM wird an dieser Stelle ein IgG Aviditätstest empfohlen.

Bei hoher Avidität fand eine Infektion vor mehr als 4 Monaten statt. Der Nachweis von IgM-Antikörpern kann in diesem Fall vermutlich durch persistierende IgM oder eine unspezifische Stimulation des Immunsystems erklärt werden.

Ist die Avidität gering oder im Grenzbereich, besteht ein Risiko für den Fötus. Ein zusätzlicher quantitativer IgG Test an einer drei Wochen nach dem ersten Test entnommenen Probe kann die weitere Behandlungsplanung erleichtern. Im Fall eines stabilen IgG Titers liegt die Infektion mehr als 2 Monate vor der ersten Probenahme zurück. Wird jedoch ein merklicher Anstieg des IgG Titers gemessen, so ist möglicherweise von einer weniger als 2 Monaten alten Infektion auszugehen, was einer großen Gefahr für den Fötus entspricht.

Rubellavirus^{13–32}

Virologie

Das Rubellavirus ist die einzige bekannte Rubivirus-Spezies und gehört zur Familie der Togaviridae. Das RNA-Genom des Rubellavirus kodiert für 2 nicht-strukturelle und 3 strukturelle Proteine: Das Kapsidprotein C, sowie die beiden Hüllproteine E1 und E2. Sein pathogener Mechanismus ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch gibt es Indizien für einen p53-abhängigen Prozess. Nach Replikation und Translation werden neue Viruspartikel assembliert und verlassen die Wirtszelle durch Knospung.

Übertragung

Postnatal wird das Virus durch die Luft übertragen. Es gibt keinen Trägerstatus; das Reservoir besteht aus Infizierten, die das Virus durch Tröpfchen aus den oberen Atemwegen verbreiten. Ein Patient ist ca. 1 Woche vor Beginn bis 1 Woche nach Ende der symptomatischen Phase infektiös.

Pränatal kann das Virus von einer schwangeren Frau mit Primärinfektion durch die Plazenta an den Fötus weitergegeben werden (vertikale Übertragung).

Nosographie

Röteln (Rubella) sind die durch das Rubellavirus verursachte Erkrankung. Es handelt sich um eine typische Kindheitsinfektion, die üblicherweise mild oder gar subklinisch verläuft. Normalerweise erfolgt eine Erholung bei Kindern binnen 1–3 Tagen. Bei Erwachsenen verläuft die Erkrankung jedoch häufig mit einer deutlich ausgeprägteren und möglicherweise längeranhaltenden Symptomatik, auch wenn diese in ansonsten gesunden Patienten selbstbegrenzend ist.

Pränatale Übertragung des Rubellavirus

Nach einer Inkubationszeit von 2–3 Wochen, in denen der Patient infektiös ist, kommt es zur Entwicklung der typischen Exantheme im Gesicht, die sich von dort auf Rumpf und Gliedmaßen ausbreiten. Üblicherweise gehen Ausschlag und Juckreiz nach 1–2 Tagen zurück.

Im Gegensatz dazu ist eine Primärinfektion in der ersten Schwangerschaftshälfte mit anschließender vertikaler Übertragung des Virus ein ausgesprochen ernstzunehmendes Ereignis, welches häufig eine Fehlgeburt oder das kongenitale Rötelsyndrom nach sich zieht (engl.: congenital rubella syndrome, CRS).

Andere Symptome sind leichtes Fieber (selten über 38°C), suboccipitale und posteriore zervicale Lymphadenopathie, Gelenk-

schmerzen (bei Erwachsenen häufig verzögert), Kopfschmerz, sowie Konjunktivitis. In ca. 20% aller Fälle bilden sich kleine, rote Papeln auf dem Gaumensegel (Forchheimersche Flecken).

Die Vertikale Übertragung des Rubellavirus ist ein ernstes Ereignis mit häufig katastrophalen Folgen für den Fötus, die bei einer früh im Schwangerschaftsverlauf auftretenden Infektion deutlich stärker ausgeprägt sind. Nach Überwindung der Plazenta kommt es zu einer Infektion des Fötus, in dem das Virus die Entwicklung von Zellen verhindert oder zu ihrer Zerstörung führt.

Zahlreiche Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimester an Röteln erkranken, erleiden eine Fehl- oder Totgeburt. Es kommt häufig zu Frühgeburten, meist mit geringem Geburtsgewicht. Überlebt ein infiziertes Kind die Geburtsschwelle, entwickelt es möglicherweise das kongenitale Rötelsyndrom (CRS), welches zu Blindheit, Taubheit und Herzversagen führt. Letzteres ist am häufigsten auf einen persistierenden Ductus arteriosus zurückzuführen. Des Weiteren kann eine pränatale Rubellainfektion zu Hirndefekten, neonataler Thrombozytopenie, Anemie, Hepatitis, sowie zu Hautstörungen, den sogenannten „Blueberry Muffin-Läsionen“ führen.

Behandlung

Für Röteln steht keine Behandlung zur Verfügung. Therapeutische Maßnahmen verfolgen daher eine Linderung der mit der Erkrankung einhergehenden Unannehmlichkeiten. Bei Neugeborenen mit pränatalen Röteln werden schwere Manifestationen behandelt, falls möglich. Beispielsweise können bei Katarakten und kongenitalem Herzversagen oft chirurgische Mittel angewandt werden.

Prävention

Gegen das Rubellavirus steht ein effektiver Impfstoff zur Verfügung, welcher heute üblicherweise im Zuge der MMR-Impfung verabreicht wird. Jede Frau im gebärfähigen Alter sollte immun gegen das Virus sein, ob durch vergangene Infektion oder Impfung. In Ländern, in denen eine Rubella-Impfung üblich ist, konnten Epidemien wirkungsvoll ausgeschaltet werden. Ein gelegentliches Aufflammen des Virus ist auf Migration aus Ländern ohne organisierte Impfprogramme zurückzuführen. Trotzdem besteht in manchen Europäischen Ländern bei einigen Eltern Widerstand gegen das Impfen von Kindern, einschließlich der MMR-Impfung.

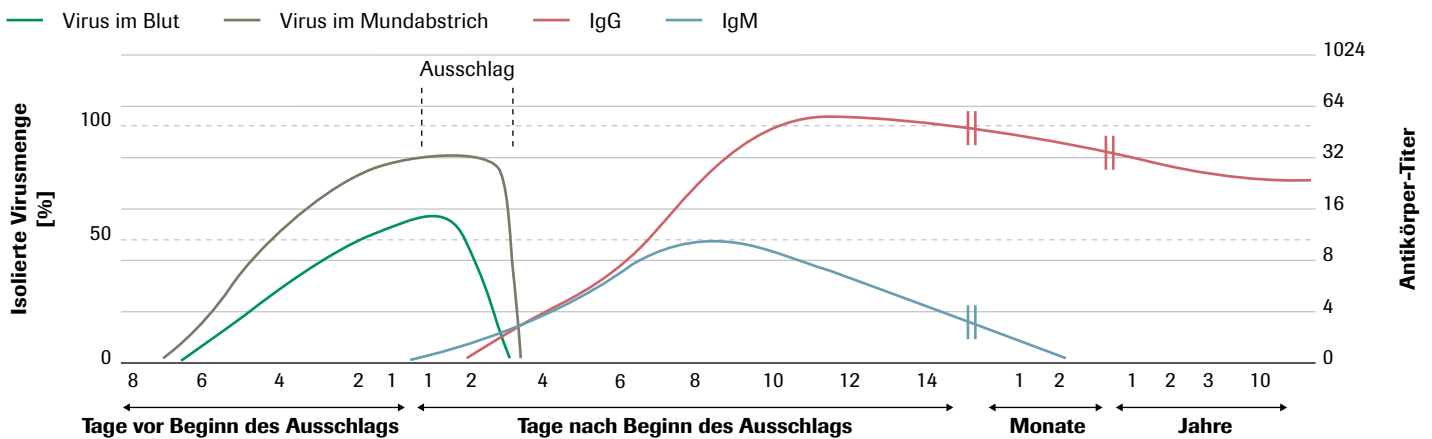


Bild 2: Serologisches Profil nach einer Rubella-Infektion. Thomas L., *Laboratory and diagnosis*. Frankfurt: TH-Books 2009.

Diagnose

Kurz nach der Infektion beginnt die Proliferation des Virus in den oberen Atemwegen. Während dieser Phase sind Patienten infektiös und das Virus im Blut detektierbar. Ungefähr 2–3 Wochen nach Infektion kommt es zur Bildung der typischen Exantheme, gefolgt von einer schnellen Eliminierung der Viruslast und der Entwicklung spezifischer IgM und IgG Titer. Im Laufe der Genesung wird IgM üblicherweise vollständig eliminiert, kann jedoch auch für einige Monate persistieren. IgG bleibt gewöhnlich lebenslang erhöht und schützt vor Zweitinfektionen.

IgG positiv, IgM negativ

1. Ein deutlicher IgG-Titer ohne jegliche weitere Indikatoren für Rubella weist auf eine Immunität durch eine vergangene Infektion oder Impfung hin.
2. Ein grenzwertiger IgG-Titer könnte auf die Serokonversion in einer sehr frühen Infektionsphase hinweisen, in der IgM noch nicht detektierbar ist. Im Fall einer Schwangerschaft sollte der IgG-Test einige Wochen später an einer frischen Probe wiederholt werden.

IgG negativ, IgM negativ

1. Die Patientin kam bisher nicht mit dem Rubellavirus in Kontakt. Frauen sind während der Schwangerschaft der Gefahr einer Primärinfektion ausgesetzt. Besteht noch keine Schwangerschaft, sollte nun eine Impfung erfolgen, andernfalls ist eine enge Überwachung notwendig.
2. Die Patientin befindet sich in der Inkubationszeit vor der Serokonversion. Bei Indikation kann in dieser Zeit das Virus mittels PCR direkt im Blut detektiert werden. Ansonsten werden Serokonversion und Symptome binnen weniger Wochen auftreten.

IgG negativ, IgM positiv

1. Die Patientin befindet sich in den sehr frühen Phasen der Infektion, in denen es zu einer IgM-, aber noch nicht zu einer IgG-Antwort gekommen ist. Im Fall einer Schwangerschaft sollte der Test einige Wochen später an einer frischen Probe wiederholt werden.
2. Es könnte sich um ein unspezifisches IgM-Resultat handeln. Auch hier kann der Befund nach einigen Wochen durch eine Testwiederholung an einer frischen Probe geklärt werden.

IgG positiv, IgM positiv

1. Die Patientin leidet an einer akuten Infektion, insbesondere mit vorhergehenden klinischen Anzeichen. Der serologische Befund kann mittels eines Rubella-IgG-Aviditätstest bestätigt werden. Tritt diese Konstellation während der Schwangerschaft auf, besteht für den Fötus ein Risiko. Zum Nachweis einer fetalen Infektion kann das Virus mittels PCR an Nabelschnurblut bestätigt werden (Cordozentese).
2. Ohne vorhergehende klinische Anzeichen kann der Befund möglicherweise auch durch unspezifisches IgM erklärt werden. Zur Klärung dieses Verdachtes kann ein IgG Aviditätstest durchgeführt werden.

Cytomegalievirus (CMV) 33 – 43

Das Cytomegalievirus (CMV), auch bekannt als Humanes Herpesvirus 5 (HHV 5) gehört zur Familie der Herpesviren. Es ist weltweit eines der meistverbreitetsten Viren mit einer regional variierenden Trägerprävalenz zwischen 40 und nahezu 100 %. CMV wird parenteral durch Körperflüssigkeiten, Bluttransfusionen oder Organtransplantation übertragen. Eine horizontale Übertragung setzt engen intimen Kontakt voraus. CMV kann sexuell, vertikal und perinatal übertragen werden und ist in Industrieländern die meistverbreitetste virale Ursache für Geburtsdefekte. Wie alle Herpesviren kann CMV über lange Zeiträume latent im Körper persistieren und rezidiv wieder auftreten. In ansonsten gesunden Menschen verläuft die Infektion üblicherweise ohne subjektive Symptome oder mit einer milden Serokonversionskrankheit. Halsschmerzen sind verbreitet, wohingegen wenige Patienten auffälligere Symptome wie eine infektiöse Mononukleose, drüsenfieberartiges Syndrom, andauerndes Fieber, oder gar eine leichte Hepatitis aufweisen. Aktuelle Forschungsergebnisse enthüllen hingegen eine neue pathogene Seite von CMV: Infizierte Leberzellen scheinen Renin zu produzieren, das direkt mit dem RAA-System interferiert und somit zu Bluthochdruck beitragen kann. Andere Autoren weisen darauf hin, dass eine CMV-Infektion der Endothelzellen in Blutgefäßen einen Hauptgrund für Arteriosklerose darstellen kann. In immunsupprimierten Patienten haben eine Primärinfektion mit CMV oder eine Reaktivierung weitaus aggressivere Konsequenzen.

Die dramatischsten Konsequenzen können sich jedoch im Zuge der Primärinfektion einer schwangeren Frau durch vertikale Übertragung des Virus an das ungeborene Kind ergeben.

- Geringes Geburtsgewicht
- Mikrozephalie
- Epilepsie
- Petechialer Hautausschlag
- Milde Hepatosplenomegalie
- Ikterus

Ein tödlicher Ausgang ist möglich, allerdings überleben die meisten Embryonen eine kongenitale Infektion durch eine unterstützende Therapie nach heutigem Stand. Dennoch wird es bei 80 – 90 % dieser Fälle zu späteren Komplikationen wie Haarausfall, Sehbehinderungen, sowie verschiedenen starken geistigen Beeinträchtigungen kommen. Es besteht eine signifikante Morbidität. Weitere 5 – 10 % der infizierten, bei der Geburt jedoch symptomfreien Säuglinge, werden im Anschluss Gehör- oder geistige Behinderungen, sowie Koordinationsstörungen von unterschiedlich starker Ausprägung entwickeln. Eine perinatale oder enterale Übertragung durch Stillen führt im Normalfall wenn überhaupt nur zu einer milden Erkrankung des Säuglings. Eine aktive Impfung steht nicht zur Verfügung. Zur Unterstützung von Patienten mit schweren Symptomen wird hauptsächlich ein CMV-spezifisches Hyperglobulin eingesetzt. Allerdings macht der typischerweise milde Verlauf der Erkrankung keine spezielle Behandlung

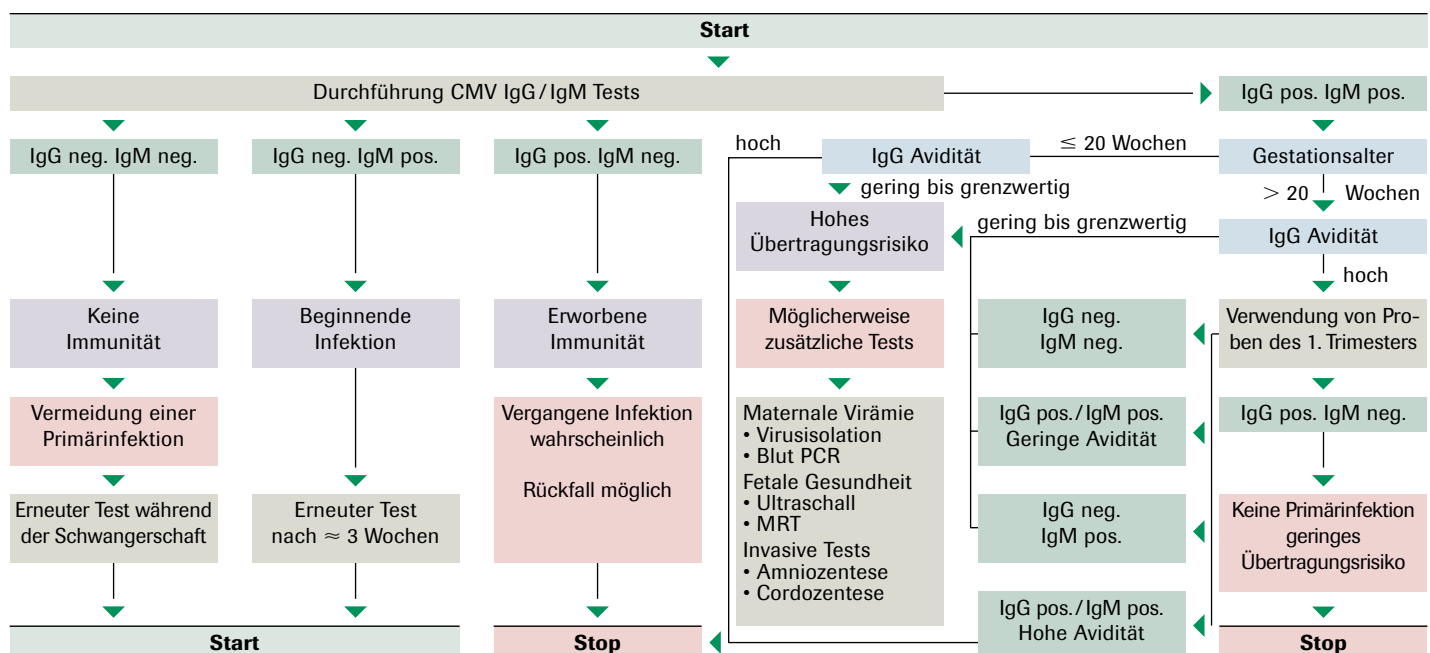


Bild 3: Empfohlener Algorithmus zur serologischen CMV Diagnostik bei immunkompetenten Patienten^{39–42}

notwendig. Bei immunsupprimierten Patienten kann der Versuch einer antiviralen Therapie unternommen werden. Im Fall einer Schwangerschaft ist eine derartige Behandlung jedoch strikt kontraindiziert. Die anfängliche Labordiagnose einer CMV-Infektion, ob im Screeningrahmen oder bei konkretem Verdacht, basiert auf dem Nachweis spezifischer IgG und IgM Antikörper gegen das Virus. Hierbei kann das Alter der Infektion durch IgG-Aviditätstests abgeschätzt werden. IgM ist für diesen Zweck nicht immer ausreichend, da im Fall einer nicht-akuten Infektion nach Rezidivierung oder Reinfektion, sowie nach unspezifischer Immunstimulation auch persistierende IgM vorliegen können. Bestätigt wird mittels Nukleinsäuretests, im Fall des pränatalen Screenings an fetalem Gewebe (Blut oder Plazenta). Zur Schwangerschaftsüberwachung steht kein einhellig akzeptierter Screening-Algorithmus zur Verfügung. Der im Bild 3 präsentierte Algorithmus stellt jedoch mit Sicherheit die beste Lösung dar und deckt alle oben erwähnten Aspekte ab.

IgG negativ, IgM negativ

Die Konstellation wird in CMV-naïven Patienten beobachtet. Diese Frauen kamen in der Vergangenheit nicht mit CMV in Kontakt und besitzen daher keine erworbene Immunität. Sie können nach jedem Kontakt mit dem Pathogen an einer Primärinfektion erkranken und benötigen besondere medizinische Behandlung und Beratung. Wiederholte CMV-Tests sind während der Schwangerschaft in regulären Abständen empfohlen. Die Einhaltung einer guten Körperhygiene sollte während der gesamten Schwangerschaft beachtet werden. Besonders wichtig ist hierbei gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife nach Kontakt mit potenziell infektiösem Material.

IgG negativ, IgM positiv

Es gibt zwei Szenarien, die zu einer solchen Konstellation führen könnten:

1. Eine aufkommende Infektion, vor der IgG-Serokonversion
2. Unspezifisches IgM

Geklärt werden kann diese Situation durch eine Wiederholung der Tests an frischen Proben nach ca. 3 Wochen. Im Fall unspezifischem IgMs sollte das Resultat dem der ersten Probe entsprechen. Im Fall einer aufkommenden Infektion sollte IgG zu diesem Zeitpunkt detektierbar sein.

IgG positiv, IgM negativ

Diese Frauen hatten in der Vergangenheit Kontakt mit CMV und besitzen nun eine erworbene Immunität. Wenn überhaupt existiert nur ein minimales Risiko einer vertikalen Übertragung mit Folgeschäden für den Fötus. Zwar ist eine Rezidivierung möglich, fetale Morbidität ist jedoch äußerst unwahrscheinlich.

IgG positiv, IgM positiv

Dies ist das interpretativ schwierigste Resultat. Als nächster Schritt wird nun die IgG-Avidität ermittelt. Abhängig vom entsprechenden Gestationsalter leitet ein solches Resultat nun verschiedene Bestätigungsalgorithmen ein: Liegt bei einem Gestationsalter von bis zu 20 Wochen eine hohe Avidität vor, nimmt man an, dass die Infektion vor der Empfängnis stattgefunden hat. Dabei wird das anfänglich positive IgM Resultat einer persistierenden Immunreaktion zugeschrieben oder als unspezifisch angesehen. Weitere Messungen sind an dieser Stelle nicht notwendig.

Liegt bei einem Gestationsalter von bis zu 20 Wochen eine geringe Avidität vor, so kann die Möglichkeit einer nach Empfängnis stattgefundenen Infektion nicht ausgeschlossen werden. Bestätigende Untersuchungen werden empfohlen.

Liegt bei einem Gestationsalter von über 20 Wochen eine geringe oder grenzwertige Avidität vor, ist eine akute Infektion möglich und zusätzliche Untersuchungen werden empfohlen. Wird bei einem Gestationsalter von über 20 Wochen eine hohe IgG Avidität festgestellt, so müssen die CMV-Resultate archivierter Proben des ersten Schwangerschaftstrimesters in den diagnostischen Prozess einbezogen werden. Sind diese Proben mit einer hohen Avidität IgG- und IgM-positiv, kann eine akute Infektion, sowie die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen ausgeschlossen werden.

Sind die Proben des ersten Schwangerschaftstrimesters IgM-negativ und IgG-positiv, handelt es sich wahrscheinlich um eine nicht-Primärinfektion mit einem geringen Risiko einer vertikalen Übertragung, sodass auch hier keine weiteren Maßnahmen notwendig sind.

Bei allen anderen Konstellationen in Proben des ersten Trimesters kann eine akute Infektion nicht ausgeschlossen werden und weitere Untersuchungen werden empfohlen.

Herpes Simplex Virus (HSV) ^{44 – 57}

Herpesviren peinigten die Menschheit seit jeher. Die ersten Beweise für Herpesinfektionen gehen bis ins alte Griechenland zurück.

Virologie

Bis heute wurden ca. 100 verschiedene Herpesviren identifiziert, darunter 8 humanpathogene.

Bei Herpes Simplex Virus 1 (HSV 1) und Herpes Simplex Virus 2 (HSV 2) handelt es sich um zwei eng verwandte Viren der Gattung Simplexvirus aus der Familie der Herpesviridae, einer Unterfamilie der Alphaherpesviridae. Diese humanspezifischen Viren besitzen wie alle Herpesviren ein großes, doppelsträngiges DNA-Genom, das für über 100 Genprodukte kodiert. Das ikosaedrische Kapsid liegt eingebettet in ca. 20 verschiedenen Tegumentproteinen vor und ist von einer aus mindestens 10 Proteinen bestehenden Hülle umgeben.

Übertragung und Prävalenz

Postnatal erfolgt eine Übertragung normalerweise durch engen Kontakt mit virenfreisetzenden Personen. Nicht nur Sekretionen der Bläschen, sondern auch Speichel oder genitale Sekrete können Viren enthalten.

Sind sichtbare Symptome vorhanden, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit der Übertragung, die aber auch von symptomfreien Patienten erfolgen kann.

HSV 1 wird hauptsächlich durch sozialen Kontakt im Kindesalter, später im Leben jedoch auch sexuell übertragen. Bereits zum Ende der Pubertät werden hohe Seroprävalenzen spezifischer Antikörper beobachtet, welche sich im Erwachsenenalter nur noch leicht erhöhen (Deutschland: 84 – 92 %).

HSV 2 wird üblicherweise sexuell durch asymptomatische Freisetzung übertragen. In gesundheitsbewussten Personen wurden Seroprävalenzen spezifischer Antikörper in einer Größenordnung von 3 – 23 % (USA) festgestellt, die jedoch bei Patienten mit ande-

ren Geschlechtskrankheiten und Prostituierten deutlich höher ausfielen (55 % bzw. 75 %).

Orofaziale Herpesmanifestationen werden in 80 % der Fälle von HSV 1 und in den verbleibenden 20 % der Fälle von HSV 2 verursacht. Bei genitalem Herpes ist die Situation umgekehrt: HSV 1 werden 20 %, und HSV 2 80 % aller Fälle zugeschrieben.

Beide Viren können vor der Geburt auch vertikal (selten) oder perinatal bei der Entbindung übertragen werden. Derartige Infektionen können schwere oder gar tödliche Konsequenzen für den Fötus oder das Neugeborene nach sich ziehen.

Nosographie

Eine Primärinfektion mit HSV geht häufig mit der Ausbildung schmerzhafter wässriger Bläschen einher, aus denen ein infektiöses Exsudat austritt. Typische Infektionsherde sind Mund, Lippen (Herpes labialis) oder Genitalien (Herpes genitalis). Schwere Folgeerscheinungen von Primärinfektionen sind selten, aber möglich und beinhalten Herpes gladiatorum, Augenerpes, Herpes-Simplex-Enzephalitis, Fazialislähmung und einige weitere Erkrankungen.

Nachdem Verheilen der akuten Symptome ist das Virus nicht eliminiert, sondern der Patient wird zum Träger und die Infektion wird latent. Bei HSV 1 und HSV 2 handelt es sich um neurotrope und neuroinvasive Viren, die sich durch Eindringen in Nervenzellen vor dem Immunsystem verbergen. Jüngste Erkenntnisse lassen vermuten, dass eine latente HSV 1 Infektion bei bestimmten genetischen Voraussetzungen sogar ein ätiologischer Faktor bei der Entwicklung von Alzheimer sein kann.

Viele Träger sind von sporadischen Reaktivierungen betroffen. Bei einem solchen Ausbruch verlassen Viren die Nervenzellen und wandern entlang des Axons zur Haut, wo diese schmerzhaften Bläschen erzeugen.

Erfolgt die Übertragung perinatal, kommt es höchstwahrscheinlich zu einer Infektion des Neugeborenen, dessen unentwickeltes Immunsystem nicht in der Lage ist das Virus effektiv zu bekämpfen. Mögliche Folgeerscheinungen sind der Befall von Haut, Augen und Mund, Herpes-Simplex-Enzephalitis, Pneumonitis, Keratitis und andere Störungen mit möglicherweise tödlichem Ausgang oder irreversibler Morbidität. Das Übertragungsrisiko liegt im Falle einer häufig asymptomatisch verlaufenden maternalen Primärinfektion im Bereich von 20 – 30 %, im Falle von Rezidivierung bei 2 %.

Eine pränatale (intrauterine) Infektion des Embryos ist ein vergleichsweise seltenes Ereignis, das jedoch schwere Folgen haben kann, wie ein hohes Risiko eines spontanen Schwangerschaftsabbruchs, intrauterine Wachstumsretardation, Frühgeburt, fetale Schädigung, lokal-disseminierte neurologische Morbidität, intravaskuläre Koagulopathie und viele andere. Generell ist die aus einer HSV 2 Infektion folgende Morbidität höher als nach einer HSV 1 Infektion.

In immunsupprimierten Patienten ist nach einer Herpes Simplex Infektion grundsätzlich von schweren Krankheitsfolgen auszugehen.

Diagnose

Bei ansonsten gesunden Erwachsenen wird üblicherweise unter klinischen Gesichtspunkten diagnostiziert. Anspruchsvollere Prozeduren, wie die direkte Virusdetektion, Genotypisierung, sowie die serologische Demonstration spezifischer Antikörper sind eher bei immunsupprimierten Patienten indiziert oder dem Gebiet der Obstetrik zugeordnet.

Die Serokonversion von HSV 1 oder 2 IgG während der Schwangerschaft birgt das Risiko einer vertikalen Übertragung. Bei Genitalherpesbläschen zum Zeitpunkt der Entbindung ist ein Kaiserschnitt empfehlenswert. Allerdings ist auch eine asymptomatische Virusfreisetzung möglich, sodass der Geburtshelfer auf Basis

eines bestehenden HSV 2 IgG-Titers über einen Kaiserschnitt entscheiden muss.

Die Detektion spezifischer IgM Antikörper hat aktuell keine klinische Relevanz. Primärinfektionen können ohne unmittelbare IgM Antwort verlaufen, wobei jedoch ein IgM-Titer nicht notwendigerweise eine Primärinfektion nachweist. IgM Antikörper gegen HSV persistieren möglicherweise für Monate oder Jahre und können bei Reaktivierung wieder auftreten.

Prophylaxe

Derzeit steht kein Impfstoff zur Verfügung.

Eine Verhinderung der Übertragung von HSV 1 durch soziale Kontakte in der Kindheit ist nicht realistisch. Die sexuelle Übertragung von HSV kann nur durch Vermeidung aller Hautkontakte verhindert werden. Durch Verwendung von Barrieremethoden wird die Übertragungswahrscheinlichkeit zwar reduziert, jedoch nicht eliminiert. Wie bei allen sexuell übertragbaren Erkrankungen wird die Verwendung von Kondomen in nicht-monogamen Beziehungen empfohlen. Auch die Verwendung antiviraler Medikamente trägt zu einer Verringerung des Übertragungsrisikos bei.

Behandlung

Derzeit steht keine kurative Behandlung gegen Herpesinfektionen zur Verfügung. Eine Reihe antiviraler Wirkstoffe (topisch und atropisch) kann jedoch zur Linderung der klinischen Konsequenzen einer Virusreaktivierung eingesetzt werden. Die Verabreichung von Virostatika ab der 36. Gestationswoche reduziert das Risiko einer Virenfreisetzung bei der Entbindung.

Man sagt, dass bei seiner Rückkehr von den Westindischen Inseln Columbus einen blinden Passagier an Bord hatte: *Treponema pallidum pallidum*. Seither kam es zu einer weltweiten Ausbreitung von Syphilis, die die Menschheit geplagt und Opfer gefordert hat. Zwar konnte das Aufkommen der Antibiotika Abhilfe schaffen, jedoch erlebt Syphilis derzeit ein Comeback.

Bakteriologie

Der Erreger der Syphilis ist ein Bakterium der Ordnung Spirochaetales, Familie Spirochaetaceae, Gattung *Treponema*. Spirochaetales sind gram-negative Spirochäten (griech.: gedrehtes Haar) von extrem dünner und teils sehr langer Gestalt. Sie besitzen eine eng gewundene helikale Struktur und sind dank periplasmatischer Flagellen motil. Die Gattung *Treponema* besteht aus zwei Spezies: *Pallidum* und *Carateum*, von denen erstere in drei Subspezies unterteilt wird: *Pallidum*, *Endemicum* und *Pertenuae*. Zwar sind diese Spirochäten aufgrund ihres geringen Durchmessers unter dem Routinemikroskop nicht zu sehen, können jedoch durch Dunkelfeldmikroskopie sichtbar gemacht werden.

Übertragung

Syphilis wird hauptsächlich sexuell, aber auch pränatal und perinatal, in seltenen Fällen auch parenteral übertragen. Bezogen auf die sexuelle Übertragung beträgt die Chance nach einem einzelnen Kontakt mit einem infizierten Partner zu erkranken 30%, wobei ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Übertragungswahrscheinlichkeit und Krankheitsstadium besteht.

Krankheitsstadien der Syphilis

Bei Erwachsenen verläuft Syphilis in drei Stadien (primäre, sekundäre, tertiäre Syphilis), zwischen denen Latenzphasen unterschiedlicher Länge liegen.

Der Erreger dringt durch kleinere Hautläsionen in den Wirt ein und inkubiert für mehrere Wochen. In dieser Zeit findet eine Vermehrung und Verteilung des Erregers durch lymphatische und systemische Zirkulation statt. In diesem Stadium werden keine allgemeinen Symptome beobachtet.

Symptome der primären Syphilis treten 10–90 Tage (üblicherweise 3–4 Wochen) nach Erstkontakt auf: Der Wirt reagiert inflammatorisch am Ort der Inokulation, und bildet die unter dem Begriff harter Schanker bekannte, für Syphilis charakteristische Läsion aus. Diese Ulzeration ist fast schmerzfrei, worin sich Syphilis von anderen ulzerierenden Erkrankungen wie Herpes unterscheidet. Derartige Ulcera enthalten hohe Konzentrationen von *Treponema*. Binnen zwei Monaten heilt der Schanker spontan aus, wodurch dem Patienten ein falsches Sicherheitsgefühl vermittelt wird.

2–10 Wochen nach der Primärläsion, bisweilen damit einhergehend, kommt es zur sekundären Syphilis. In diesem Stadium breiten sich zahlreiche Spirochäten im ganzen Körper aus, und verursachen einen weit gestreuten, hoch ansteckenden, mukokutanen Ausschlag. In der Regel folgt in diesem Stadium eine

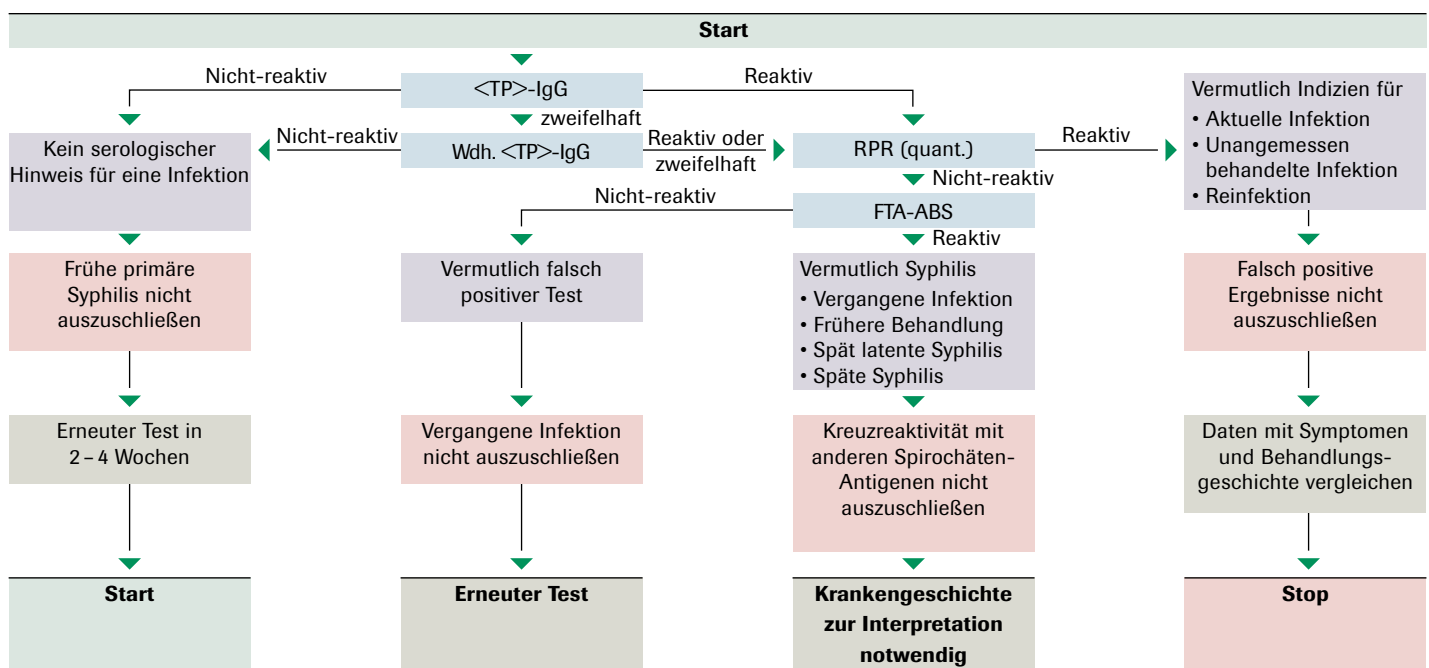


Bild 5: Empfohlener Algorithmus zur serologischen Syphilisdiagnostik bei immunkompetenten Patienten⁶⁹

generalisierte Immunantwort mit subjektiv schweren Symptomen. Patienten leiden häufig an Rachenschmerzen, Myalgie, generalisierter Lymphadenopathie und teils schwereren Komplikationen.

Im Anschluss an die sekundäre Syphilis tritt der Wirt in eine Latenzperiode ein. In einem Zeitraum von ca. 4 Jahren nach der Infektion, kommt es häufig zu einem erneuten Aufflackern der sekundären Syphilis, dies jedoch in milderer Ausprägung. Dieses sogenannte frühe latente Stadium geht in eine späte latente Syphilis über, welche keine klare klinische Symptomatik aufweist, und bis zur Ausbildung von Symptomen einer tertiären Syphilis andauert.

Bei ca. 40 % der spät latenten Patienten kommt es zur Ausbildung einer tertiären Syphilis. Charakteristisch für dieses Stadium sind granulomatöse Läsionen (Gummen) und Ranula, sowie die Entwicklung einer kardiovaskulären Syphilis und Neurosyphilis. Zur letzteren kommt es in ca. 15 % der unbehandelten Fälle gewöhnlich mehr als 5 Jahre nach Erstinfektion. Betroffen sind das zentrale Nervensystem und Rückenmark mit Demenz, Epilepsie und starker Gewichtsabnahme als mögliche Folgen. Eine durch Treponema verursachte Meningitis kann zu einer Schädigung des Hirnparenchyms führen, was progressiven Lähmungserscheinungen, sowie Einschränkungen der Rückenmarksfunktion zur Folge hat. Kardiovaskuläre Folgen erscheinen 10–40 Jahre nach Erstinfektion und resultieren in einer tödlichen Myokardinsuffizienz.

Kongenitale Syphilis

Die Seroprävalenz von *T. pallidum pallidum* während der Schwangerschaft ist in westlichen Ländern relativ gering (0,02 %–4,5 %), kann jedoch in anderen Teilen der Welt deutlich höher ausfallen. Ein dramatischer Anstieg in der Verbreitung kongenitaler Syphilis wird derzeit in ländlichen Regionen Osteuropas und Zentralasiens beobachtet. Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Vorkommen primärer und sekundärer Syphilis und der Inzidenz kongenitaler Syphilis.

Syphilis kann üblicherweise zwischen dem 2. und 3. Trimester vertikal von einer seropositiven Mutter an den Fötus übertragen werden. *T. pallidum pallidum* breitet sich darauf weitläufig über das ungeborene Kind aus, was zu einer Sepsis führt, die häufig eine Fehlgeburt oder neonatale Mortalität zur Folge hat. Auch Kinder, die die Geburtsbarriere überleben, können im späteren Leben an geistigen oder physischen Störungen leiden. Frühe kongenitale Syphilis, welche innerhalb weniger Jahre nach der Geburt auftritt, geht mit Symptomen wie Rhagaden, Pemphigus syphiliticus, syphilitischer Rhinitis und Osteochondrose einher. Späte kongenitale Syphilis kann sich während des frühen Jugendalters

oder der späten Kindheit ausbilden und manifestiert sich in Form von Innenohrschwerhörigkeit, parenchymatöser Keratitis, Hutchinson-Zähnen (Hutchinson-Trias), Gummen und Läsionen im zentralen Nervensystem. Schätzungen der WHO zufolge verursacht maternale Syphilis jedes Jahr 460 000 Fehl- oder Totgeburten, 270 000 Fälle kongenitaler Syphilis und 270 000 Frühgeburten oder Fälle von geringem Geburtsgewicht.

Prophylaxe und Behandlung

Zum Schutz vor Syphilis steht kein Impfstoff zur Verfügung. Da es sich bei Syphilis um eine sexuell übertragbare Erkrankung handelt, schützen die Maßnahmen des Safer Sex vor einer Übertragung. Da *T. pallidum pallidum* jedoch durch jede beliebige Hautverletzung eindringen kann, stellt die Verwendung von Barrieremethoden keinen vollständigen Schutz dar (z.B. syphilitisches Panaritium). Syphilis kann mit Antibiotika wie Penicillin oder Tetrazyklin effektiv behandelt werden.

Diagnose

Eine exakte Syphilisdiagnose ist essenziell, da es sich um eine weltweite gesundheitliche Bedrohung handelt. In westlichen Ländern, insbesondere in Großstädten und anderen Brennpunkten, befindet sich die Verbreitung derzeit wieder in einem Anstieg. Die latenten Stadien der Syphilis verlaufen ohne subjektive Symptome, und jeder unentdeckte Fall birgt das Risiko ernster Konsequenzen wie Totgeburten, kongenitaler Syphilis, weiterer sexueller oder parenteraler Übertragung und tertiärer Syphilis. Andererseits können Patienten bei angemessener Diagnose effektiv behandelt werden.

Die Diagnose der symptomatischen primären oder sekundären Syphilis ist häufig eindeutig und basiert auf dem klinischen Eindruck. Serologische Untersuchungen werden nur zu Bestätigungszwecken benötigt. Die asymptomatische Syphilis kann nur anhand von Laboruntersuchungen diagnostiziert werden. Prinzipiell stehen hierzu drei Prozeduren zur Verfügung:

1. Der Direkte Nachweis von *T. pallidum pallidum* durch Dunkel-feldmikroskopie oder PCR
2. Ein Treponema-Antikörpertest (HetIA, HIA, Agglutination)
3. Nicht-treponemale Tests (VDRL, RPR, HIA, Agglutination)

Um die Nachteile der jeweiligen Assays zu kompensieren, werden treponemale und nicht-treponemale Tests häufig zusammen durchgeführt. Ein positiver Antikörpertiter deutet auf eine frühere Exposition mit *T. pallidum pallidum* hin, während nicht-treponemale Tests besonders zur Therapiebeobachtung geeignet sind.

Anämie	Reduzierter Sauerstofftransport im Blut. Verursacht durch eine verringerte Konzentration intakten Hämoglobins, des Hematokrits oder der Anzahl intakter Erythrozyten.	Hutchinson's Trias	Komplex aus drei Symptomen, die häufig sekundär bei kongenitaler Syphilis auftreten: Innenohrschwerhörigkeit, Keratitis, Zahndeformationen.
Avidität	Avidität ist ein Maß für die Stabilität von Immunkomplexen, inkl. der Affinitäten von Paratop-Epitop Interaktionen und statistischen Eigenschaften aufgrund von Mehrfachbindung.	Iatrogen	Durch ärztliche Maßnahmen verursacht.
Kapsid	Eine komplexe, normalerweise symmetrische, Proteinstruktur, die das virale Genom umhüllt.	Ikosaedrische Symmetrie	Häufigste Symmetrie von Viruspartikeln. Ein Ikosaeder besteht aus 20 identischen Dreiecken.
Katarakt	Trübung der Augenlinse oder ihrer Hülle, potenziell bis zur totalen Undurchlässigkeit.	Immunsupprimiert	Patienten, die ein geschwächtes, gestörtes oder funktionsunfähiges Immunsystem aufweisen. Kann iatrogenen Ursprungs (z.B. durch immunsuppressive Therapie) oder erworben sein (z.B. AIDS).
Chorioretinitis	Gleichzeitige Entzündung der Bindehaut und der Aderhaut.	Inzidenz	Anzahl Neuerkrankungen einer bestimmten Erkrankung in einer bestimmten Population während eines bestimmten Zeitraums.
Dissemination	Ausbreitung.	Keratitis	Entzündung der Hornhaut.
Ductus arteriosus	Pränatal Verbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterie.	Koagulopathie	Pathologische Störung der Blutgerinnung.
Enzephalitis	Entzündung des Gehirns.	Kolitis	Entzündung des Dickdarms.
Endemisch	Das gehäufte Auftreten einer Erkrankung in einer begrenzten Region oder Population.	Konjunktivitis	Entzündung der Bindehaut.
Envelope	Kommt in bestimmten Viren vor: Eine das Kapsid umhüllende Proteinschicht, die häufig eine Zellmembran nachahmt.	Kurativ	Auf Heilung ausgerichtet.
Enteral	Zufuhr von Nährstoffen, Medikamenten oder eines Erregers über den Darm.	Latente Infektion	Gleichgewicht zwischen Wirt und Erreger. Der Erreger ist vorhanden, wird aber vom Immunsystem des Wirts kontrolliert und verursacht subjektiv keine Erkrankung.
Exanthem	Akuter Ausschlag.	Lymphadenopathie	Pathologische Schwellung der Lymphknoten.
Exsudat	Entzündlich bedingte Absonderung.	Meningitis	Entzündung der Gehirn und Rückenmark umhüllenden Membranen.
Flagellum	Fadenförmiges Gebilde auf der Oberfläche von Bakterien, das der Fortbewegung dient.	Mikrozephalie	Entwicklungsstörung, die zu einem deutlich reduzierten Schädelvolumen führt.
Fulminant	Plötzlich beginnend, heftig und schnell verlaufend.	MMR	Masern – Mumps – Röteln (Rubella).
Genom	Die Gesamtheit der Erbinformationen eines Organismus, kodiert in Strängen von Nukleinsäuren.	Mononukleose	Durch das Epstein-Barr Virus verursachte Erkrankung.
Gumma	Gummiartiger, verhärteter Knoten, normalerweise dermal. Vorkommen bei tertiärer Syphilis.	Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Hepatosplenomegalie	Gleichzeitige Vergrößerung von Leber und Milz.	Mukokutane Zone	Übergangsbereich zwischen Schleimhaut und Haut.
Horizontale Übertragung	Übertragung eines Erregers zwischen Mitgliedern der selben Spezies, die nicht in einem Eltern-Kind Verhältnis stehen.	Myalgie	Muskelschmerz.
		Naiv (Erreger)	Die Eigenschaft mit einem bestimmten Erreger in der Vergangenheit nicht in Kontakt gekommen zu sein.
		Neuroinvasiv	In Nervenzellen eindringend.
		Neurotropisch	Ein Virus, das nur oder bevorzugt Nervenzellen infiziert.
		Nosographie	Systematische Krankheitsbeschreibung.

Orofazial	Mund und Gesicht betreffend.
Osteochondritis	Schmerzhafte Entzündung des Knochens oder Gelenknorpels.
p53	Ein in zahlreichen malignen, aber auch gutartigen proliferierenden Zellen vorkommendes Protein. Es spielt vermutlich eine Rolle bei der Regulation des Zellzyklus, wo es die Aktivität einer Reihe von Genen steuert.
Papel	Abgegrenzte, feste Hauterhebung ohne sichtbare Flüssigkeit.
Parenchym	Das funktionelle Gewebe eines Organs.
Pemphigus	Bläschen bildende Autoimmunerkrankung, die Haut und Schleimhäute betrifft.
Perinatal	Zeitraum zwischen der 24. Gestationswoche und dem 7. Tag nach der Geburt.
Periplasma	Siehe Periplasmaraum.
Periplasmaraum	Der Raum zwischen der inneren Zytoplasmamembran und der äußeren Membran bestimmter Bakterien.
Persistentes IgM	Spezifisches IgM, das nach Genesung von einer akuten Infektion persistiert.
Petechialer Ausschlag	Kapillarblutung in Haut oder Schleimhaut, die zu zahlreichen Stecknadelkopf-großen Hämatomen führt.
Pharyngeal	Den Rachen betreffend.
Pneumonitis	Lungenentzündung.
Posterior	Hinten gelegen.
Prävalenz	Häufigkeit einer bestimmten Krankheit in einer Population.
Primärinfektion	Erste Infektion eines Patienten mit einem bestimmten Erreger.
Proliferierend	Wuchernd, im Wachstum befindlich.
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem.
Ranula	Zyste unter der Zunge, verursacht durch zurückgehaltenen Speichel.
Rezidivierung	Rückfall oder Wiederauftreten einer Erkrankung.
Replikation	Multiplikation von genetischem Material, normalerweise eines Genoms.
Rhagaden	Tiefe Hautfissuren.
Serokonversion	Der Zeitpunkt, an dem ein serologischer Marker (normalerweise ein Antikörper) nach einer Infektion detektierbar wird.
Seropositiv	Bezeichnet eine Probe (oder Patienten) die einen detektierbaren Titer eines serologischen Markers enthält.

Seroprävalenz	The Prävalenz eines serologischen Markers in einer bestimmten Population.
Suboccipital	Der Ort zwischen Schädel und dem ersten Halswirbel.
Tegumentproteine	Virale Proteine zwischen dem Nukleokapsid und dem Envelop.
Thrombozytopenie	Plättchenzahl unter 50 000 pro μL .
Translation	Von genetischer Information abhängige Biosynthese von Proteinen.
Unspezifisches IgM	Nicht gegen ein bestimmtes Epitop gerichtetes IgM.
Vertikale Übertragung	Übertragung eines Erregers von Mutter zu Kind.
Zervikal	Den Hals betreffend.

TORCH

- 1 Stegmann, B.J., Carey, J.C. (2002). TORCH infections: Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicell-zoster, prarvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Women's Health Rep* 2(4), 253-8.

Toxoplasmose

Für allgemeine Übersichtsartikel, siehe:

- 2 Remington, J.S., McLeod, R., Desmonts, G. (2001). Toxoplasmosis. In: J.S. Remington & J.O. Klein (ed.), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5th ed., Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 205-346.
 - 3 Montoya, J.G., Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965-76.
- Zu Toxoplasmose in der Schwangerschaft, siehe:
- 4 Thulliez, P. (2001). Maternal and foetal infection. In: Joyson DHM, Wreghitt TG (ed.), Cambridge: Cambridge University Press, pp. 193-213.
 - 5 Wong, S.Y., Remington, J.S. (1994). Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 18: 853-62.
- Zu Toxoplasmose in immunsupprimierten Patienten, siehe:
- 6 Luft, B.J., Remington, J.S. (1992). Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 15: 211-22.
 - 7 Khalifa, K.E.S., Roth, A., Roth, B., Arasteh, K.N., Janitschke, K. (1994). Value of PCR for Evaluating Occurrence of Parasitemia in immunocompromised Patients with Cerebral and Extracerebral Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 32, 2813-9.

Zu persistierenden IgM, siehe:

- 8 Meek, B., van Gool, T., Gillis, H., Peek, R. (2001). Dissecting the IgM antibody response during the acute and latent phase of toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 41, 131-7.
- 9 Bobic, B., Sibalic, D., Djurkovic-Djakovic, O. (1991). High levels of IgM Antibodies Specific for *Toxoplasma gondii* in Pregnancy 12 Years after Primary Toxoplasma Infection. *Gynecol Obstet Invest* 31, 182-4.

Zu Toxoplasmose und Verhaltensänderungen, siehe:

- 10 Holliman, R.E. (1997). Toxoplasmosis, Behavior, and Personality. *Journal of Infection* 35, 105-10.
- 11 Lafferty, K.D. (2006). Can the Common Brain Parasite, *Toxoplasma gondii*, Influence Human Culture? *Proc R Soc B* 273, 2749-55.
- 12 Berdoy, M., Webster, J.P., Macdonald, D.W. (2000). Fatal Attraction in Rats Infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci* 267(1452), 1591-4.

Rubella

Für allgemeine Übersichtsartikel, siehe:

- 13 Banatvala, J.E., Brown, D.W.G. (2004). Rubella. *Lancet* 363, 1127-37.
- 14 Best, J.M., Banatvala, J.E. (2000). Rubella. In: Zuckerman, A.J., Banatvala, J.E., Pattison, J.R. (ed.), *Principles and Practice of Clinical Virology*, Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., 387-418.
- 15 Best, J.M., Cooray, S., Banatvala, J.E. (2005). Rubella, 960-92. In: Topley und Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol. 2, Virology, Chapter 45.

Zu Rubella in der Schwangerschaft, siehe:

- 16 Wesselhoef, C. (1949). Rubella and congenital deformities. *NEJM* 240(7), 258-61.
- 17 Hanshaw, J.B., Dudgeon, J.A., Marshall, W.C. (1985). *Viral diseases of the fetus and newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- 18 Cooper, L.Z., Alford, C.A. (2001). Rubella. In: Remington JS, Klein JO (ed.), *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 347-388.
- 19 Pustowoit, B., Lieber, U.G. (1998). Predictive Value of Serological Tests in Rubella Virus Infection during Pregnancy. *Intervirolgy* 41, 170-7.
- 20 Siegel, M., Fuerst, H.T., Guinee, V.F. (1971). Rubella epidemicity and embryopathy. Results of a long-term prospective study. *Am J Dis Child* 121(6), 469-73.
- 21 Edlich, R.F., Winter, K.L., Long, W.B., Gubler, K.D. (2005). Rubella and congenital rubella (German measles). *J Long Term Eff Med Implants* 15(3), 319-28.
- 22 Atreya, C.D., Mohan, K.V., Kulkarni, S. (2004). Rubella virus and birth defects: molecular insights into the viral teratogenesis at the cellular level. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70(7), 431-7.
- 23 De Santis, M., Cavaliere, A.F., Straface, G., Caruso, A. (2006). Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 21(4), 390-8.
- 24 Weisinger, H.S., Pesudovs, K. (2002). Optical complications in congenital rubella syndrome. *Optometry* 73(7), 418-24.
- 25 Freij, B.J., South, M.A., Sever, J.L. (1988). Maternal rubella and the congenital rubella syndrome. *Clin Perinatol* 15(2), 247-57.
- 26 Lee, J.Y., Bowden, D.S. (2000). Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Microbiol Rev* 13(4), 571-87.

Zu Rubellavirus, siehe:

- 27 Frey, T.K. (1994). Molecular biology of rubella virus. *Adv Virus Res* 44, 69-110.

Zur Rubellaimpfung, siehe:

- 28 Skendzel, L. (1996). Rubella Immunity. Defining the Level of Protective Antibody. *Am J Clin Pathol* 106, 170-4.
- 29 Watson, J.C., Hadler, S.C., Dykewicz, C.A., Reef, S., Phillips, L. (1998). Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 47(RR-8), 1-57.
- 30 Reef, S.E., Frey, T.K., Theall, K. (2002). The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 287(4), 464-72.
- 31 Plotkin, S.A. (2001). Rubella eradication. *Vaccine* 19(25-26), 3311-9.
- 32 Atkinson, W., Hamborsky, J., McIntyre, L., Wolfe, S. (eds) (2010). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 10th ed. Chapter 12: Rubella; *Centers for Disease Control and Prevention*. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rubella.pdf> [Accessed 02-September-2010]

Cytomegalievirus

Für allgemeine Übersichtsartikel, siehe:

- 33 Revello, M.G., Gerna, G. (2008). *Expert Opin Med Diagn* 2(5), 547-63.
- 34 Revello, M.G., Gerna, G. (2002). *Clin Microbiol Rev* 15(4), 680-715.

Zu CMV in der Schwangerschaft, siehe:

- 35 Revello, M.G., Gerna, G. (2002). Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microbiol Rev* 15(4), 680-715.

- 36 Munro, S.C., Hall, B., Whybin, L.R. et al. (2005). Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. *J Clin Microbiol* 43(9), 4713-18.
- 37 Lazzarotto, T., Gabrielli, L., Lanari, M. et al. (2004). Congenital Cytomegalovirus Infection. Recent Advances in the Diagnosis of Maternal Infection. *Hum Immunol* 65, 410-5.
- 38 Guerra, B., Simonazzi, G., Banfi, A. (2007). Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 196, 221-3.

Zu diagnostischen und Screeningprozeduren gegen CMV, siehe:

- 39 Munro, S.C., Hall, B., Whybin, L.R. et al. (2005). *J Clin Microbiol* 43(9), 4713-8.
- 40 Lazzarotto, T., Gabrielli, L., Lanari, M. et al. (2004). *Hum Immunol* 65, 410-415.
- 41 Guerra, B., Simonazzi, G., Banfi, A. et al. (2007). *Am J Obstet Gynecol* 196, 221-223.
- 42 Duff, P. (2007). A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 196, 196-197.

Zu CMV in immunsupprimierten Patienten, siehe:

- 43 Ljungman, P. (2004). Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Brit J Haematol* 125,107-16.

Herpes simplex virus

Für allgemeine Übersichtsartikel, siehe:

- 44 Marre, R., Mertens, T., Trautmann, M., Vanek, E. (2000). *Klinische Infektiologie*. München: Elsevier.
- 45 Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U. (2005). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 5th ed. Heidelberg: Springer, 610ff.
- 46 Mims, C., Dockrell, H.M. et al. (2006). *Medizinische Mikrobiologie/Infektiologie*, 2nd ed. München: Elsevier.

Zu Anzeichen und Symptomen der Infektion, siehe:

- 47 Daniels, C.A., LeGoff, S.G. (1975). Shedding of infectious virus/antibody complexes from vesicular lesions of patients with recurrent herpes labialis. *Lancet* 2(02), 524-8.
- 48 Malvy, D. et al. (2007). Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPIMAX study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21(10), 1398-403.
- 49 Anderson, B.J. (2003). The epidemiology and clinical analysis of several outbreaks of herpes gladiatorum. *Med Sci Sports Exerc* 35(11), 1809-14.
- 50 Sanderson, I.R. et al. (1987). Eczema herpeticum: a potentially fatal disease. *Br Med J* 294(6573), 693-4.
- 51 Cordero-Coma, M. (2007). Herpetic retinitis. *Herpes* 14(1), 4-10.
- 52 Maertzdorf, J. et al. (2001). Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)-induced retinitis following herpes simplex encephalitis: indications for brain to eye transmission of HSV-1. *Ann Neurol* 49(1), 104-6.
- 53 Klein, A., Lefebvre, P. (2007). Three consecutive episodes of acute retinal necrosis due to herpes simplex 1 over twelve years following herpetic encephalitis. *Ocul Immunol Inflamm* 15(5), 411-3.
- 54 Murakami S. et al. (1996). Bell's palsy and herpes simplex virus: Identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124(1), 27-30.
- 55 Wakisaka, H. et al. (2002). Demyelination associated with HSV-1-induced facial paralysis. *Exp Neurol* 178(1), 68-79.

Für statistische Daten, siehe:

- 56 Hellenbrand, W., Thierfelder, W. et al. (2005). Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24(2), 131-5.

Zum Herpes Simplex Virus, siehe:

- 57 Coriell, L.L., Rake, G. et al. (1950). Electron microscopy of herpes simplex. *J Bacteriol* 59(1), 61-68.

Syphilis

Für allgemeine Übersichtsartikel, siehe:

- 58 WHO: Focus Syphilis (2004). *Nature Microbiology Reviews* 2, 448-9.
- 59 Pickering, L.K. (ed.) (2006). Syphilis, 631-44. In: *Red Book, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics*.
- 60 Centers for Disease Control and Prevention (2010). CDC Fact Sheet Syphilis. <http://www.cdc.gov/std/syphilis/syphilis-fact-sheet-press.pdf>
- 61 Centers for Disease Control and Prevention (2010). Primary and Secondary Syphilis – United States, 2003 – 2004. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5510a1.htm> [Accessed 02-September-2010]

Zu Symptomen und Verlauf, siehe:

- 62 Dylewski, J., Duong, M. (2007). The rash of secondary syphilis. *CMAJ* 176(1), 33-5.
- 63 Clark, E.G., Danbolt, N. (1964). The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 58, 613.

Zur Prävention und Behandlung von Syphilis, siehe:

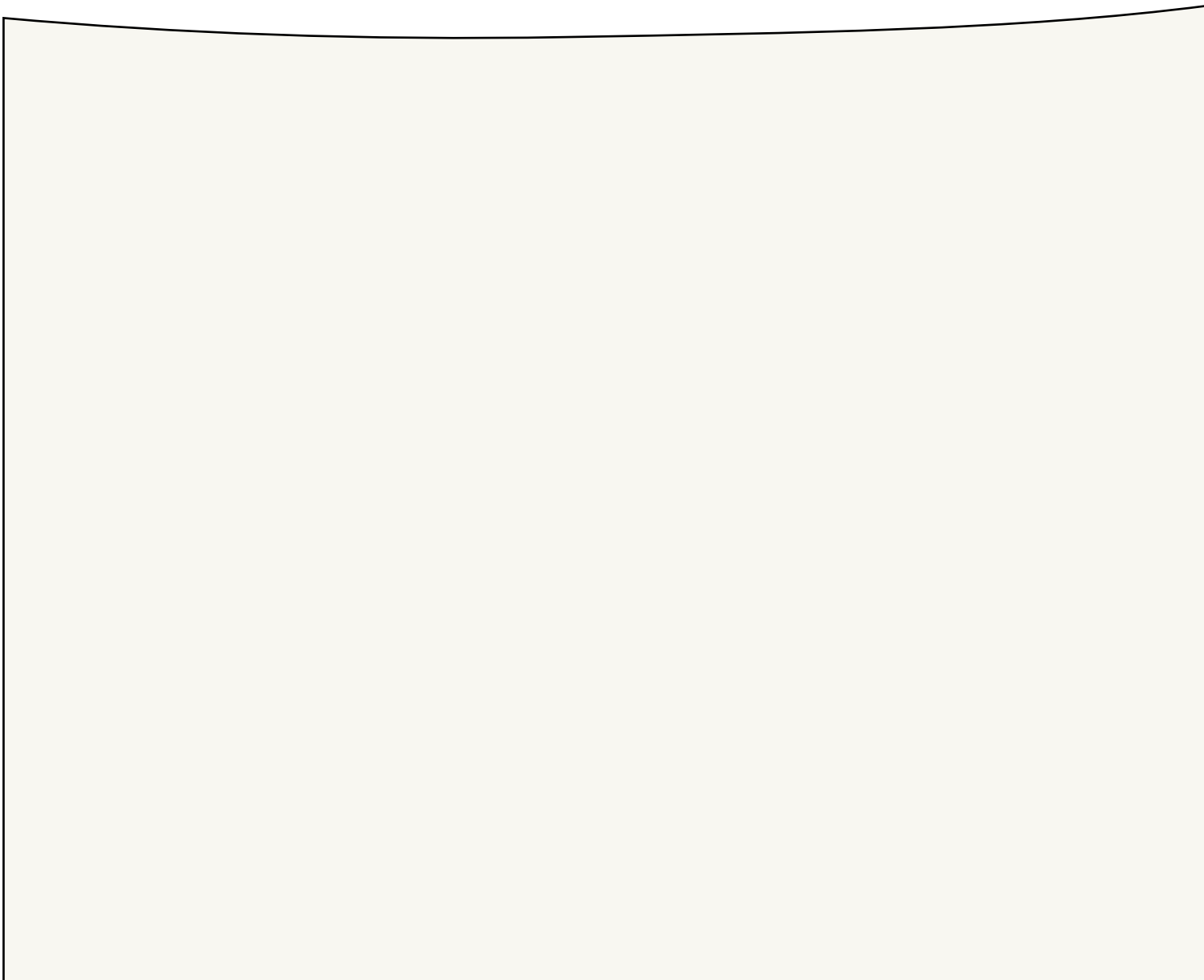
- 64 Centers for Disease Control and Prevention (2010). How can Syphilis be Prevented? <http://www.cdc.gov/std/Syphilis/STDFact-MSM-Syphilis.htm#prevent> [Accessed 02-September-2010]
- 65 Centers for Disease Control and Prevention (2006). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 55(RR-11): 24-32.

Für statistische Daten, siehe:

- 66 WHO: WHO Disease and injury country estimates 2004 (2010). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html [Accessed 02-September-2010]
- 67 Fairley, C.K., Hocking, J.S., Medland, N. (2005). Syphilis back on the rise, but not unstoppable. *Medical Journal of Australia* 183(4), 172-3.
- 68 Fenton, K.A., Nicoll, A., Kinghorn, G. (2001). Resurgence of syphilis in England: time for more radical and nationally coordinated approaches. *Sex Transm Infect* 77(5), 309-10.

Für diagnostische und Screeningprozeduren gegen CMV, siehe:

- 69 College of American Pathologists, USA (2007). http://www.cap.org/apps/docs/cap_today/feature_stories/0807SyphilisChart.pdf [Accessed 02-September-2010]



Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

COBAS, ELECSYS und LIFE NEEDS ANSWERS
sind Marken von Roche.

© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

www.roche.de

06439730990 ① 0511 - X.X YZ

Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
CH-6343 Rotkreuz, ZG
www.roche.ch

Roche Diagnostics GmbH
Engelhorngasse 3
A-1210 Wien
www.roche.at