

Institut für Virologie

➤ **HELMUT-RUSKA-HAUS** ◀

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. H. Krüger

**Nationales Konsiliarlaboratorium für
Hantaviren**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Charité Mitte

Schumannstr. 20/21

10117 Berlin

Postadresse: 10098 Berlin

Tel. +49-30-450-52 50 92

Fax +49-30-450-52 59 07

www.charite.de/virologie/



***45 Jahre
Institut für
Virologie***

Jahresbericht 2003

Berichte des Instituts für Virologie, Band 13 (2003)

Berlin, im März 2004

Inhalt

	Seite
A. Vorwort	2
B. Kollegium des Instituts	3
C. Lehre	5
D. Vorstellung der Forschungsprojekte	6
E. Medizinische Versorgung	17
F. Publikationen	21
G. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen	26
H. Verzeichnis der öffentlichen Institutskolloquien/Gastvorlesungen	34
I. Wissenschaftliche Ehrungen und Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gremien	35
Anlage 1	„43 years ago“: Titelseite einer Instituts-Publikation aus dem Jahre 1960
Anlage 2	Auszug aus dem Vorlesungsverzeichnis 2003
Anlage 3	Leistungsspektrum in der Krankenversorgung
Anlage 4	„Seminarsprecher des Jahres“ am Institut für Virologie
Anlage 5a	Programm der Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, 26.-29. März 2003
Anlage 5b	Programm der Feier zur Namensverleihung „Helmut-Ruska-Haus“, 7. August 2003
Anlage 5c	Programm des Symposiums „Aktueller Stand der HIV-Diagnostik und Therapie“, 8. Oktober 2003

A. Vorwort

Im Sommer des vergangenen Jahres beging das Institut den 45. Jahrestag seines Bestehens. Es ist damit unseres Wissens das älteste Institut für Virologie an einer deutschen Hochschule. Die Geburtstagsfeier war verbunden mit einer Namensgebung für das Institutsgebäude, das jetzt „HELMUT RUSKA HAUS“ heißt. Damit wird an einen hervorragenden Arzt und Wissenschaftler der Charité erinnert, der mit der erstmaligen Nutzung des Elektronenmikroskops für die Lösung biomedizinischer Fragestellungen (und dabei der erstmaligen Sichtbarmachung der Viren) einen bleibenden Platz in der Wissenschaftsgeschichte erworben hat. Besonders haben wir uns gefreut, daß wir zur Geburtstagsfeier und Namensgebung unter anderen die Ehefrauen von Helmut Ruska (1908-1973) und seinem Bruder, dem Nobelpreisträger Ernst Ruska (1906-1988), Frau Dr. Carla Ruska und Frau Irmela Ruska, viele weitere Familienangehörige und Kollegen, aber auch mit Professor Hans-Alfred Rosenthal einen ehemaligen Direktor des Institutes begrüßen konnten.

Schon im Frühjahr 2003 hatten sich die Mitglieder der Gesellschaft für Virologie zu ihrer Jahrestagung in Berlin versammelt, und das Institut hatte großen Anteil an der Vorbereitung und Durchführung dieser Tagung durch die Virologen der Humboldt-Universität, des Robert-Koch-Instituts und der Freien Universität. Mit 497 angemeldeten wissenschaftlichen Beiträgen zusätzlich zu den eingeladenen Plenarvorträgen und 840 Teilnehmern war diese Veranstaltung eine der größten Jahrestagungen unserer Fachgesellschaft.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse des Jahres 2003, die aus den Forschungsprojekten des Institutes einschließlich des Sonderforschungsbereiches 421 entstanden sind, reichen von der Entwicklung neuer Methoden zur Transkriptomanalyse in infizierten Zellen (P.N.A.S.) über die Erforschung grundsätzlich neuer Virusinhibitoren (Antiviral Res.) bis hin zur klinischen Virologie, wobei eine der Arbeiten (J. Clin. Microbiol.) aus der letzteren Gruppe von der American Society for Microbiology als „Journal Highlight“ ausgezeichnet wurde. In der Lehre hat das Kollegium des Institutes mit großem Engagement die Virologieausbildung in den „Normal“- und Reform-Studiengängen der Humanmedizin, im Diplomstudiengang Biologie, in der Zahnmedizin und in weiteren Studiengängen realisiert, und erstmalig hat auch eine größere Zahl von Studenten der Biologie, die zuvor das Fach Virologie absolviert hatten, die Arbeiten zum Erwerb ihres Diploms bei uns aufgenommen.

Besonders hervorheben möchte ich die 2003 erfolgte Akkreditierung unserer Virusdiagnostik entsprechend DIN EN ISO 15189 und das enorme Engagement der Mitarbeiter des Laborbereiches unter Leitung von Dr. Helga Meisel bei der Vorbereitung und Umsetzung dieser aufwendigen Maßnahme. Mit diesem Qualitätsnachweis wollen wir auch unsere Konkurrenzfähigkeit für die Zukunft stärken, die mit der Einführung der „DRG“-basierten Abrechnung in das deutsche Gesundheitswesen für diagnostische Laboratorien wirtschaftlich sicherlich nicht leichter werden wird.

Auch die für die nächsten Jahre durch das Land Berlin angekündigten Absenkungen des Staatszuschusses für Forschung und Lehre und die Strukturveränderungen in der Berliner Hochschulmedizin schaffen neue Probleme, aber auch neue Herausforderungen. Diese wollen und müssen wir mit dem Willen zur Leistung und zur Kooperation angehen.

Berlin, den 23.02.2004

Detlev H. Krüger

Ich danke Frau Christina Grübel für die technische Redaktion des Jahresberichtes.

B. Kollegium des Instituts

Hauptamtliche Professoren

Krüger, Detlev H., Univ.-Prof. Dr. med. (Direktor des Institutes)

Professoren mit Lehrauftrag

Kurth, Reinhard, Prof. Dr. med. (Robert Koch-Institut Berlin)

Scherneck, Siegfried, Prof. Dr. rer. nat. (Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin)

Arbeitsgruppenleiter(innen)

Meisel, Helga, Dr. rer. nat. (Stellv. des Institutsdirektors)

Prösch, Susanna, PD Dr. rer. nat.

Reuter, Monika, PD Dr. rer. nat.

Schönrich, Günther, PD Dr. med.

Ulrich, Rainer, PD Dr. rer. nat.

Mitarbeiter(innen)

Albrecht, Inka, Dipl.-Biol. (seit Okt. 2003)

Auste, Brita

Bergemann, Andrea

Braun, Sabine, Dipl.-Biol. (bis Juli 2003)

Brehmer, Hildegard

Bunn, Carmen, Dipl.-Biochem.

Conrad, Claudia (bis März 2003)

Dauer, Karin

Demakowski, Marina

Dorn, David (bis Aug. 2003)

Dürrenfeld, Astrid

Endres, Anne-Sophie, Dr. med.

Ernst, Doreen, Dipl.-Biol. (bis Juli 2003)

Fischer, Friederike

Friedrich, Ingrid

Ganzer, Annemarie (seit Dez. 2003)

Geldmacher, Astrid, Dipl.-Biol. (bis Aug. 2003)

Grade, Katrin

Grübel, Christina

Grünberg, Marina

Härle, Kathrin, Dr. med. (seit Aug. 2003)

Hanemann, Jeannette

Heider, Harald, Dr. med.

Jacob, Christine, Dipl.-Biol. (seit Okt. 2003)

Jantschak, Joachim, Dr. rer. nat.

Just, Monika

Kather, Angela, Dipl.-Biol.

Kerger, Gabriele

Kershaw, Olivia, Dr. med. vet.

Kersten, Sigrid (Stellv. Leitende MTA)

Kleinkauf, Niels, Dr. med.

Klempa, Boris, Dipl.-Biol.

Knippel, Karl (bis März 2003)

Koschke, Sylvia

Kraus, Annette, Dipl.-Biol.

Krause, Manuela (Mai-Dez. 2003)

Kühnaß, Beate

Lerch, Heike

Mackeldanz, Petra

Märschenz, Stefanie, Dipl.-Biol.

Mertens, Christiane

Möncke-Buchner, Elisabeth, Dipl.-Biol.

Müller, Dagmar, Dipl.-Biol. (bis Aug. 2003)

Muske, Karin

Noack, Ulrike

Piehl, Dirk

Pohl, Brigitte

Priemer, Christina, Dipl.-Biol.
 Raftery, Martin, Dr. rer. nat.
 Scherneck, Ursula (Leitende MTA)
 Schilf, Rita
 Schories, Astrid
 Spingies, Christine (seit April 2003)
 Stein, Angela, Dr. med. (z. Z. beurlaubt)

Steinführer, Simone
 Stern, Petra (seit Mai 2003)
 Stephan, Christine
 Tromp, Hannelore
 von Grüner, Annett (z. Z. beurlaubt)
 Woellner, Diana (bis Juli 2003)
 Woskobochnik, Ina

Gastdozenten und Gastmitarbeiter

Baier, Michael, Dr. Robert-Koch-Institut Berlin
 Bannert, Norbert, Dr., Robert-Koch-Institut Berlin
 Fahlbusch, Tim (bis Aug. 2003)
 Gedvilaite, Alma, Dr., Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Sept. 2003)
 Niedrig, Matthias, PD Dr. rer. nat., Robert-Koch-Institut Berlin
 Petraityte, Raza, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Aug. 2003)
 Reich, Stefanie, Dr. rer. nat. (bis Mai 2003)
 Skrastina, Dace, Biozentrum der Universität Lettlands, Riga, (Okt.-Nov. 2003)
 Tillner, Regina, Zentralbibliothek der Charité
 Voronkova, Tatyana, Dr., Biozentrum der Universität Lettlands, Riga (Feb. 2003)

Studentische und wissenschaftliche Hilfskräfte

Gronewald, Stefanie (bis Nov. 2003)	Sandmann, Stefanie (bis Feb. 2003)
Kaspari, Marion (seit Juli 2003)	Schmidt, Jonas
Kohl, Stefan (seit Okt. 2003)	Schmidt, Silvia (seit April 2003)
Lawatscheck, Robert (bis Juni 2003)	Siebörger, Johanna
Meier, Johannes	Wieland, Dörte (bis Nov. 2003)

Auszubildende

Schröder, Jenny (März-Aug. 2003)
 Garkin, Anastasia (seit Sept. 2003)

C. Lehre

Die Ausbildung im Fach Virologie wird durch das Institut für Studenten der Medizinischen Fakultät sowie im Diplomstudiengang Biologie geleistet.

Für die Studenten der Medizinischen Fakultät wird das Fach Virologie in den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin und Medizinpädagogik/Pflegepädagogik unterrichtet. Der Unterricht erfolgt in Vorlesungen, interdisziplinären Seminaren und Praktika. Insgesamt werden pro Jahr 300 Studenten der Humanmedizin (davon 240 Studenten im Regelstudiengang und 60 Studenten im Reformstudiengang), 74 Studenten der Zahnmedizin und ca. 20 Studenten der Medizinpädagogik/Pflegepädagogik unterrichtet. Für die Regelstudenten der Humanmedizin wird pro Semester eine Vorlesung (1 SWS) angeboten, die Vorlesung für Zahnmediziner findet jährlich einmal (1 SWS) statt. Die praktische Ausbildung der Studenten des Regelstudienganges Humanmedizin und der Zahnmedizin erfolgt im Rahmen von Blockpraktika, die gemeinsam mit dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene und dem Institut für Medizinische Immunologie durchgeführt werden. Für den Praktikumsteil Virologie werden für die Studenten im Regelstudiengang Humanmedizin pro Semester 2 SWS Blockpraktikum angeboten. Für die 74 Studierenden der Zahnmedizin werden insgesamt 10 h Virologie-Praktikum durchgeführt. Als Grundlage für die Praktika werden den Studenten jährlich aktualisierte, selbsterstellte Skripten zur Verfügung gestellt.

Der Unterricht für Studierende im Reformstudiengang Medizin erfolgt überwiegend innerhalb interdisziplinärer Seminare zu ausgewählten Krankheitsfällen, sog. POL-Fällen („Praxisorientierte Lehre“), in deren Erstellung Mitarbeiter des Instituts einbezogen sind. Insgesamt ist die Virologie in mindestens 4 Blöcken aktiv am Unterricht beteiligt. So wird im Block „Entzündung und Abwehr“ den Studenten ein eintägiges Praktikum zur virologischen Diagnostik, Schwerpunkt Erregernachweis und HIV-Diagnostik, angeboten. Erstmals beteiligte sich das Fach Virologie an den praktischen Prüfungen (OSCE) der Studenten im Block „Entzündung und Abwehr“.

Im vergangenen Jahr wurden von den Lehrenden des Instituts zahlreiche Beiträge zur Erstellung des neuen Curriculums nach neuer Approbationsordnung erbracht. Gegenwärtig wird versucht, die Lehrangebote im Rahmen des neu fusionierten Klinikums mit den Kollegen der Fachrichtung abzustimmen und weiter zu optimieren.

Nachdem im Jahre 2002 im Diplomstudiengang Biologie an der Humboldt-Universität das Nebenfach Virologie eingerichtet wurde, war 2003 das erste Jahr, in dem die Ausbildung der Studenten neu geregelt ablief und die ersten Studenten auch ihre Prüfung im Fach Virologie ablegten. Innerhalb dieser Ausbildung investiert das Institut größere Kapazitäten in die Durchführung von jeweils 3 Vorlesungsreihen, eines Komplex- und eines Arbeitsgruppenpraktikums sowie eines von den Studenten gestalteten Oberseminars. Die Tatsache, daß viele der ausgebildeten Studenten sich nach erfolgreicher Prüfung entschlossen, am Institut mit der Anfertigung ihrer Diplomarbeit zu beginnen, wird von uns durchaus als Anerkennung unserer Tätigkeit gesehen.

Siehe auch Anlage 2

D. Übersicht zu den Forschungsprojekten

D. 1. Förderung durch außenbegutachtete Drittmittel

D. 1. 1. Untersuchungen zum Mechanismus der TNF α -abhängigen (Re)aktivierung des humanen Cytomegalievirus und seiner therapeutischen Beeinflussbarkeit

Projektleiter: Susanna Prösch, Detlev H. Krüger

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 421), Universitäre Forschungsförderung

Patienten mit systemischer Entzündung zeigen eine erhöhte Häufigkeit von (Re)aktivierungen des humanen Cytomegalievirus (HCMV). Diese korreliert direkt mit der Konzentration eines Cytokins, TNF α , im Plasma. Auf der Basis klinischer Studien und experimenteller Arbeiten postulierten wir das Modell der TNF α -abhängigen Reaktivierung von HCMV, die über den Transkriptionsfaktor NF- κ B vermittelt wird. Tierexperimentelle Arbeiten konnten diesen Zusammenhang in den letzten Jahren bestätigen. Klinische wie experimentelle Untersuchungen zeigen auf der anderen Seite, daß die vorhandenen anti-HCMV-Medikamente wie Ganciclovir diesen Prozeß nicht hemmen können.

Ein zentrales Ziel unserer Forschungsarbeiten ist es daher, auf Basis unseres Reaktivierungsmodells neue Ansatzpunkte für eine HCMV-Therapie zu finden, die es ermöglichen, die (Re)aktivierung des Virus zu verhindern oder aber die virale Genexpression zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Replikation wirkungsvoll zu blockieren. Da wir zeigen konnten, daß der zelluläre Transkriptionsfaktor NF- κ B für die entzündungsassoziierte Reaktivierung eine zentrale Vermittlerrolle spielt, prüften wir, inwieweit Inhibitoren der NF- κ B-Aktivierung die entzündungsvermittelte Stimulierung des IE1/2-Enhancer/Promoters von HCMV und die virale Replikation hemmen können.

Die erst kürzlich in die Tumorthherapie eingeführten Proteasomeninhibitoren (PI) stellen hierfür eine interessante Substanzklasse dar. In-vitro-Experimente zeigten, daß lösliche PI wie erwartet die TNF α -vermittelte Stimulierung einer wichtigen Kontrollregion im Genom des HCMV (IE1/2-Enhancer/Promoter) in monozytären Zellen unterbinden können. Interessanterweise zeigen diese Verbindungen auch in permissiven Zellen einen starken antiviralen Effekt. Gleichzeitig wurde die immunmodulatorische Wirkung des Virus, die entscheidend zur Pathogenese der Infektion beiträgt, gehemmt.

Hauptziel unserer Arbeiten im letzten Jahr war es, den Mechanismus der antiviralen Wirkung der PI näher zu charakterisieren. Wir konnten zeigen, daß PI die HCMV-Replikation in der sehr frühen Phase blockiert, und daß Ganciclovir-resistente Virusmutanten genauso effektiv in der Replikation gehemmt werden wie das Wildtypvirus – ein Hinweis darauf, daß die Wirkmechanismen der PI und des Ganciclovir vollständig verschieden sind. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von H. Hengel, RKI, gelang es, eine HCMV-Mutante herzustellen, in deren IE1/2-Enhancer die Bindungssequenzen für NF- κ B entfernt wurden. Mit Hilfe dieser Mutante konnten wir zeigen, daß die antivirale Wirkung von PI nicht primär auf der Hemmung der NF- κ B-Aktivierung basiert. Unsere Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, daß es in der sehr frühen Phase der HCMV-Replikation einen essentiellen Schritt gibt, der Proteaso-

men-abhängig reguliert wird. Gegenwärtige Untersuchungen richten sich jetzt auf die Identifizierung dieses Prozesses. Hieraus erwarten wir neue Einsichten in die Regulation der sehr frühen Genexpression von HCMV. Im Rahmen von Industriekooperation testeten wir neue PI auf ihre Aktivität gegenüber HCMV sowie Herpes-simplex-Virus.

Klinische Fallbeschreibungen weisen zunehmend darauf hin, daß die Behandlung mit Glukokortikoiden wie Dexamethason die (Re)aktivierung von HCMV fördert. Durch in-vitro-Untersuchungen an transfizierten Zellen konnten wir in den vergangenen Jahren zeigen, daß neben der immunsuppressiven Wirkung von Glukokortikoiden hierfür eine direkte Stimulierung der HCMV-Replikation verantwortlich ist. Basis dieser Wirkung sind „Glucocorticoid responsive elements“ (GRE's) im Enhancer des IE1/2-Promoters von HCMV. Die Testung von Virusmutanten, in denen die GRE's durch ortsgerichtete Mutagenese zerstört wurden, belegen jetzt einen funktionellen Zusammenhang dieser GRE's mit der beobachteten Stimulierung der HCMV-Replikation durch Dexamethason. In Kooperation mit der Fa. Schering AG, Berlin, untersuchen wir weitere neuartige sog. „Non-steroidale Glukokortikoide“, die im Unterschied zu den klassischen Glukokortikoiden wie Dexamethason eine reduzierte transkriptionsstimulierende Aktivität aufweisen sollen, hinsichtlich ihres Einflusses auf die HCMV-Replikation bzw. die TNF α -abhängige Stimulierung des HCMV-IE1/2-Enhancer/Promoters. Ziel ist das Auffinden von Wirkstoffen, die ihre ursprüngliche entzündungshemmende Wirkung besitzen, ohne jedoch die Vermehrung des Virus zu fördern.

Kooperationen: H. D. Volk, C. Höflich, Institut für Med. Immunologie, Charité
H. Hengel, A. Zimmermann, RKI, Berlin
P.-M. Kloetzel, Institut für Biochemie, Charité
K. Asadullah, W. D. Döcke, Schering AG, Berlin
Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA

D. 1. 2. Störungen der Funktion von Dendritischen Zellen nach Infektion mit Herpesviren

Projektleiter: Günther Schönrich

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 421), Universitäre Forschungsförderung

Viren haben in ihrer Evolution verschiedene Mechanismen entwickelt, um der Immunabwehr ihres Wirtes zu entgehen. Für diese Immunevasion haben große DNA-Viren (Herpesviren, Pockenviren) „Raubkopien“ von Genen ihres Wirtsorganismus angelegt und in ihre Erbinformation integriert. Die kopierten Wirtsgene kodieren für Schlüsselmoleküle des Immunsystems. Viren setzen nun die „gestohlenen“ Bauanleitungen für die virale Immunevasion ein. Mit anderen Worten: Viren schlagen das Immunsystem mit seinen eigenen Waffen. Während der Evolution haben Viren die Raubkopien entsprechend dem aktuellen Stand der Virus-Wirts-Beziehung immer wieder verändert, so daß die Raubkopien den Ursprungsgenen des Wirtes nur noch mehr oder weniger ähnlich sind. Beispielsweise kodiert das humane Cytomegalievirus (HCMV) für ein Molekül, welches eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Interleukin-10 (IL10) des Menschen aufweist und daher als cmvIL10 bezeichnet wird. Das IL10 ist ein Zytokin des menschlichen Immunsystems und spielt bei der Aufrechterhaltung von Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen eine wichtige Rolle.

Wir haben untersucht, ob das cmvIL10 die Funktionsweise der Dendritischen Zellen (DCs) umprogrammiert. DCs besitzen eine spezielle Ausstattung, um Antigene zu verarbeiten und zu präsentieren; sie sind essentiell für das Zustandekommen einer Immunantwort. Deshalb stellen DCs aber auch ein ideales Ziel für Viren dar, welche die Immunantwort unterwandern. Unsere kürzlich durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß das cmvIL10 die Expression der für die Antigenpräsentation wichtigen MHC-Moleküle hemmen und die Funktion von DCs in vielfältiger Weise negativ beeinflussen kann. Letztlich erreichen DCs in Gegenwart von cmvIL10 nicht den Aktivierungszustand, in dem sie T-Zellen stimulieren können (Raftery et al., 2004).

Neben den klassischen, Peptid-bindenden MHC-Molekülen exprimieren DCs auch sogenannte CD1-Moleküle auf der Zelloberfläche. Diese MHC-ähnlichen Proteine binden jedoch keine Peptide, sondern Lipide, die von CD1-restringierten T-Zellen erkannt werden. Humane Zellen exprimieren 5 Isoformen von CD1-Molekülen, die aufgrund ihrer Homologien in Gruppe 1 (CD1a-c) und 2 (CD1d) eingeteilt werden. Außerdem existiert noch das CD1e-Molekül, welches keiner Gruppe zugeordnet werden kann und nicht auf die Zelloberfläche gelangt. Die einzelnen CD1-Moleküle rezirkulieren zwischen der Zelloberfläche und ganz unterschiedlichen Zellkompartimenten. Durch diese Aufgabenteilung wird der Zugang zu den potentiellen Antigenen optimiert. CD1-restringierte T-Zellen regulieren sowohl die Immunantwort gegen intrazelluläre Erreger und Tumorzellen als auch die Balance zwischen Toleranz und Autoimmunität. *In-vivo*-Experimente mit Mäusen weisen darauf hin, daß CD1-Moleküle für die antivirale Immunabwehr relevant sind.

In unseren Arbeiten konnten wir erstmalig zeigen, daß humanpathogene Herpesviren mit der intrazellulären Rezirkulation der CD1-Moleküle interferieren. Die bisher bekannten MHC-I-hemmenden viralen Evasions-Proteine sind daran nicht beteiligt und verursachen überraschenderweise das Gegenteil: eine Hochregulation von CD1d, welches als zelluläres Stress-Signal eine frühe antivirale Reaktion des Immunsystems hervorruft. Weitere Untersuchungen sollen nun die virusassoziierten Mechanismen analysieren, welche für die Umprogrammierung der Rezirkulation von CD1-Molekülen verantwortlich sind. Außerdem sollen die molekularen Ereignisse geklärt werden, die zu der reziproken Koregulation von MHC-I- und CD1d-Molekülen führen. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse werden helfen, ein bisher unbekanntes Feld der antiviralen Immunantwort und der viralen Immunevasion zu verstehen. Darüber hinaus werden die Viren als wertvolle Werkzeuge dienen, um neue Einblicke in die physiologische Regulation und Funktion der humanen CD1-Moleküle zu gewinnen.

Kooperationen: U. Schaible, S. H. E. Kaufmann, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin
T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

D. 1. 3. Immunevasion von Herpesviren durch Induktion von T-Zell-Apoptose

Projektleiter: Günther Schönrich

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) ist eines der weltweit häufigsten Viren. Fast jeder Mensch wird im Laufe seines Lebens mit diesem Erreger befallen. Wie alle Mitglieder der Familie der

Herpesviren persistiert HSV lebenslang im Organismus. Überraschenderweise kann das Virus Immunzellen infizieren, obwohl es dafür bekannt ist, daß es sich hauptsächlich in Epithelzellen der Haut bzw. Schleimhäute vermehrt. Durch die Virusinfektion verlieren die Immunzellen ihre Funktionsfähigkeit. Darüber hinaus wird ein Teil der infizierten Immunzellen im Rahmen einer viralen "Counterattack"-Strategie in den sogenannten programmierten Zelltod (Apoptose) getrieben. Daran sind sogenannte Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche beteiligt. Die Todesrezeptoren können mit ihren Liganden interagieren, die als Antwort der Immunzellen auf die Virusinfektion hochreguliert werden. Normalerweise sind jedoch Immunzellen resistent gegenüber Apoptose-Induktion. Deshalb nehmen wir an, daß das Virus innerhalb der Zellen die Sensibilität für Todessignale erhöht.

Dieses virale "Competence-to-die"-Signal wird von uns gegenwärtig untersucht. Wir konnten tatsächlich mehrere Apoptose-regulierende Proteine in Immunzellen identifizieren, deren Expression durch HSV1 moduliert wird (Müller et al., 2004). Weitere Untersuchungen sollen nun die Mechanismen aufdecken, die der Modulation der zellulären Proteine zugrunde liegen. Außerdem sollen die dafür verantwortlichen viralen Proteine identifiziert werden.

Kooperationen: P. Krammer, H. Walczak, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Y. Samstag, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg
T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg
I. Mohr, New York University School of Medicine, New York

D. 1. 4. Molekulare Diversität und Epidemiologie der Hantaviren

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Helga Meisel

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Infektionen mit Hantaviren können zum (dialysepflichtigen) Nierenversagen führen. Die Viren werden mit den Ausscheidungen infizierter Nagetiere auf den Menschen übertragen, wobei unterschiedliche Virustypen mit unterschiedlichen Nagerspecies assoziiert sind und bei Übertragung auf den Menschen zu unterschiedlich schweren Krankheitsbildern führen können. Die Sterblichkeit erkrankter Personen liegt je nach Virustyp (und Qualität der medizinischen Behandlung) zwischen 0,1 und 40 %.

Im vergangenen Jahr haben wir ganz entscheidende Fortschritte bei der Beweisführung gemacht, daß das von der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) beherbergte Dobrava-Hantavirus (DOBV-Aa) ein medizinisch bedeutsames Pathogen in Mitteleuropa ist. Erstmals konnte das Genom von DOBV-Aa aus dem Serum eines Patienten amplifiziert und charakterisiert werden. Ein Vergleich mit den bereits aus der Brandmaus amplifizierten Genen zeigt eine enge phylogenetische Verwandtschaft zwischen den Virusstämmen.

Es gelang auch, einen DOBV-Aa-Stamm aus dem Gewebe der Brandmaus zu isolieren. Mit diesem Virusisolat steht nun erstmalig ein vermehrungsfähiges Virus zur Verfügung, das für DOBV-Aa repräsentativ ist. Das Virus kann zur Feintypisierung von Patientenserum mittels Fokusreduktionsneutralisationstest und für zukünftige Arbeiten zur Viruspathogenese eingesetzt werden.

Der Wert des DOBV-Aa-Isolats für die Untersuchungen zur Krankheitsentstehung bei Hantavirusinfektionen ist deshalb besonders groß, weil für vergleichende Studien ein Vertreter einer nahe verwandten genetischen Linie innerhalb der Dobrava-Viruspecies, DOBV-Af (assoziiert mit der Gelbhalsmaus, *Apodemus flavicollis*), zur Verfügung steht. Infektionen mit Vertretern von DOBV-Af verlaufen offensichtlich klinisch schwerer als solche mit Vertretern von DOBV-Aa.

Schließlich konnten wir auch neue Ergebnisse zur Evolution und phylogenetischen Verwandtschaft von DOBV-Aa und DOBV-Af erzielen. Obwohl beide genetischen Linien ihre Evolution in unterschiedlichen Wirtsspecies durchlaufen haben und auch simultan und stabil im selben geographischen Gebiet auftreten können („sympatrisches Vorkommen“), so sind doch offensichtlich in ihrer phylogenetischen Entwicklung auch „Unfälle“ vorgekommen, die zur Entstehung von Hybridviren geführt haben. Man nennt diesen Prozeß des Austausches von Genomsegmenten bei Viren mit segmentiertem Genom ein „Reassortment“. Während Reassortment-Prozesse bei Influenzaviren seit längerem bekannt sind und zu dramatischen Veränderungen in der Immunogenität und Virulenz des Virus führen können, sind unsere Ergebnisse der erste Beweis für das Auftreten von natürlichen Reassortment-Prozessen auch bei Hantaviren.

Kooperationen: M. Labuda, Institut für Zoologie, Bratislava
 B. Hjelle, University of New Mexico, Albuquerque, NM
 M. Schütt, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Lübeck
 H. A. Schmidt, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

D. 1. 5. Aufklärung von Struktur und Funktion der Restriktionsendonuklease EcoRII

Projektleiter: Monika Reuter

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung

Restriktionsendonukleasen sind Enzyme, die genetisches Material (DNA) spezifisch zerschneiden. Dies hat Bedeutung für die Abwehr von Virusinfektionen durch prokaryotische Zellen. Der Einsatz von gereinigten Restriktionsendonukleasen im Labor ermöglicht vielfältige Nutzungen in der Gentechnik, darüber hinaus sind die Enzyme auch hochwillkommene Modelle, um die Prinzipien der spezifischen Wechselwirkung von Proteinen mit bestimmten Abschnitten (Nukleotidsequenzen) im DNA-Molekül zu verstehen.

In diesem Jahr gelang die Analyse der Kristallstruktur der Restriktionsendonuklease EcoRII. Es ist nach der 3D-Struktur der Restriktionsendonuklease NaeI das zweite Beispiel eines Enzyms des Subtyps IIE, das eine simultane Interaktion mit zwei Kopien seiner Erkennungssequenz auszeichnet.

Die 3D-Struktur zeigt, daß das dimere EcoRII in Abwesenheit von DNA offenbar in einer inaktiven Form vorliegt – die N-terminalen Domänen blockieren räumlich den Zugang zum aktiven Zentrum in den C-terminalen Domänen. In Anwesenheit von DNA findet deren Bindung zunächst an den N-Termini statt. Erst nach einer Konformationsänderung werden die katalytisch wichtigen Aminosäuren in den C-Termini frei und können ein zweites DNA-Molekül binden, das dann sequenzspezifisch gespalten wird. Die beschriebene Struktur

erlaubt eine strenge lokale Regulation der Enzymaktivität: Es handelt sich um eine Autoinhibition, die bisher nur von Transkriptionsfaktoren und eukaryotischen Signaltransduktionsproteinen bekannt war. Entfernt man die N-terminale Domäne von EcoRII, so funktioniert der autoinhibitorische Regulationsmechanismus nicht mehr, und der C-terminale Teil des Enzyms (EcoRII-C) wird katalytisch aktiviert.

Das verkürzte und aktivierte Enzym EcoRII-C hat die funktionelle Abhängigkeit von einem zweiten DNA-Erkennungsort verloren und kann demzufolge auch singuläre Erkennungsorte schneiden. Die Eigenschaft, wie die komplette Restriktionsendonuklease methylierungsabhängig zu sein, also ausschließlich nicht methylierte EcoRII-Erkennungsorte zu spalten, ist erhalten geblieben und macht EcoRII-C zu einem idealen Partner für die methylierungsunabhängigen Restriktionsendonukleasen BstNI oder MvaI beim Nachweis von DNA-Cytosinmethylierung mittels isoschizomerer Restriktionsendonukleasen.

Mit der Konstruktion der Restriktionsendonuklease EcoRII-C wurde erstmals die Möglichkeit geschaffen, die Methylierung des Cytosins in der Nukleotidposition CpNpG zu untersuchen. Cytosinmethylierungen sind Teil des epigenetischen Programms der Zellen zur reversiblen Regulation der normalen und gestörten Genexpression.

Kooperationen: L. Chen, X. E. Zhou, Dept. of Chemistry, University of Alabama in Huntsville
A. Pingoud, V. Pingoud, Institut für Biochemie, Justus-Liebig-Universität Gießen
V. Siksnys, G. Tamulaitis, Institut für Biotechnologie Vilnius

D. 1. 6. DNA-Erkennung durch Typ-III-Restriktionsendonukleasen

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Monika Reuter

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Universitäre Forschungsförderung, Fonds der Chemischen Industrie

EcoP15 gehört zu den sogenannten Typ-III-Restriktionsendonukleasen, für die wir in der Vergangenheit gezeigt haben, daß sie für ihre Aktivität am DNA-Molekül ganz besondere Bedingungen stellen: Sie benötigen nicht nur eine, sondern zwei Kopien ihrer Erkennungsstelle in der DNA, die darüber hinaus im DNA-Molekül auch noch eine besondere Orientierung zueinander aufweisen müssen. Für die Modellbildung der Protein-DNA-Wechselwirkung hat uns jetzt deren Sichtbarmachung mittels Rasterkraftmikroskopie wesentlich weitergeholfen. Wir konnten die DNA-Schlaufen nachweisen, die nach spezifischer Bindung des Enzyms an die DNA und dem „Hindurchfädeln“ des DNA-Moleküls durch das gebundene EcoP15 bis zur Bildung des DNA-schneidenden Komplexes entstehen. Gleichzeitig konnten wir zeigen, daß sich Typ-III-Restriktionsendonukleasen in der Wechselwirkung mit der DNA wesentlich von verwandten DNA-angreifenden Enzymen, den Typ-I-Restriktionsendonukleasen, unterscheiden.

Eine zweite Besonderheit von EcoP15 – der große Abstand zwischen der Enzym-Bindungsstelle und der Schnittstelle im DNA-Molekül von etwa 25 Basenpaaren – hat zu einer ganz neuen molekulardiagnostischen Anwendungsmöglichkeit geführt. Die Methode der „serial

analysis of gene expression“ (SAGE) konnte durch die Nutzung von EcoP15 entscheidend weiterentwickelt werden, und wir nennen sie jetzt „SuperSAGE“. Die SuperSAGE ermöglicht die Transkriptom-Analyse in der Zelle, also eine Aussage, welche Gene in ihrer Expression besonders aktiv sind. In infizierten Zellen gelingt damit auch leicht die Unterscheidung zwischen der Auf- und Abregulation der Gene der Zelle bzw. eines intrazellulären Parasiten.

Nach der von uns bereits beschriebenen Nutzung von EcoP15 für die molekulare Diagnostik von CAG-Repeats bei der Chorea Huntington, einer erblichen neurodegenerativen Erkrankung (s. Jahresbericht 2001) konnte damit eine zweite, breite biotechnologische Nutzungsmöglichkeit für EcoP15 eröffnet werden.

Kooperationen: P. Rabe, I. Gössl, Institut für Physik der Humboldt-Universität Berlin
R. Terauchi, H. Matsumura, Iwate Institut für Biotechnologie, Iwate, Japan
G. Kahl, P. Winter, Fachbereich Biologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main

D. 1. 7. Europäische Hantavirus-Vakzine

Projektleiter: Detlev H. Krüger, Rainer Ulrich

Förderung: Europäische Union, Universitäre Forschungsförderung

Die Arbeiten erfolgten als Grundlage zur Entwicklung einer bivalenten europäischen Hantavirus-Vakzine, die gegen Infektionen mit den wichtigsten in Europa vorkommenden Hantaviren, Puumalavirus und Dobravavirus, schützen soll. Im Berichtjahr wurden zu zwei Komplexen des Projektes neue Ergebnisse erzielt.

- Hefe-exprimiertes Nukleokapsidprotein induziert in Labormäusen eine starke, langanhaltende und kreuzreaktive Antikörperantwort gegen verschiedene Hantaviren

Nachdem wir bereits zeigen konnten, daß die Nukleokapsidproteine verschiedener europäischer Hantaviren, d. h. verschiedener Stämme des Puumalavirus (PUUV; Vranica/Hällnäs, Kazan und Sotkamo) und des Dobravavirus (DOBV; Slovenia und Slovakia) in Hefen hochgradig exprimiert werden können, wurden nunmehr die Nukleokapsidproteine für immunologische Charakterisierungen unter Verwendung einer Reihe monoklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Immunisierungen von BALB/c- und C57BL/6-Labormäusen mit DOBV-Slovenia-Nukleokapsidprotein konnte eine starke, langanhaltende und kreuzreaktive Antikörperantwort nachgewiesen werden. Der Nachweis von Nukleokapsidprotein-spezifischen Antikörpern aller Subklassen deutet auf eine gemischte Th1/Th2-Immunantwort hin. Neben der starken Immunogenität bilden auch das Fehlen von Endotoxinkontaminationen und eine nur geringe DNA-Verunreinigung des gereinigten Hantavirus-Nukleokapsidproteins weitere Vorteile für eine Impfstoffanwendung von Hefe-exprimierten Hantavirus-Nukleokapsidproteinen.

- Chimäre Virus-ähnliche Partikel mit Hantavirus-Epitopen induzieren eine Immunantwort auch ohne Adjuvanzverwendung und in der Gegenwart von Träger-spezifischen Antikörpern

Nachdem wir bereits gefunden hatten, daß sowohl von Hepatitis-B-Virus (HBV)-Corepartikeln als auch vom Hamsterpolyomavirus VP1-abgeleitete Virus-ähnliche Partikel (VLPs) die Insertion von 120 Aminosäuren des Nukleokapsidproteins von Hantaviren tolerieren, wurden die Partikel genauer bezüglich ihrer Struktur, Reinheit und Immunogenität untersucht. Im Gegensatz zu *E. coli*-exprimierten Corepartikeln sind Hefe-exprimierte Hantavirus-Proteine nicht mit bakteriellen Endotoxinen kontaminiert. Cryoelektronenmikroskopische Untersuchungen von Corepartikeln, die 120 Aminosäuren eines PUUV-Nukleokapsidproteins tragen, zeigten die flexible Oberflächenexposition dieser Region.

In Übereinstimmung damit wurde bei Immunisierungen von Labormäusen (unabhängig davon, ob mit oder ohne Adjuvanz appliziert) eine starke und kreuzreaktive Nukleokapsidprotein-spezifische Antikörperantwort induziert. Sowohl bei chimären VP1-VLPs als auch bei chimären Corepartikeln wurden Nukleokapsidprotein-spezifische Antikörper aller Subklassen detektiert, die auf die Induktion einer gemischten Th1/Th2-Immunantwort hinweisen. Bereits existierende HBV-Core-spezifische Antikörper scheinen die Immunogenität des auf Corepartikeln exponierten DOBV-Nukleokapsidprotein-Segments nicht zu beeinflussen. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine geringtitrige anti-Core-Immunität die Immunogenität der auf Corepartikeln präsentierten Fremdsequenz sogar verstärkt. Dies würde bedeuten, daß auch Personen mit durchgemachter HBV-Infektion durchaus mit VLPs auf der Grundlage des Coreproteins erfolgreich immunisiert werden könnten.

Kooperationen: K. Sasnauskas, A. Razanskiene, A. Gedvilaite, A. Zvirbliene, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen
 P. Pumpens, G. Borisova, D. Skrastina, V. Ose, I. Petrovskis, A. Dislers, T. Voronkova, A. Kazaks, Biomedical Research and Study Centre, Riga, Lettland
 R. A. Crowther, Medical Research Council, Cambridge, UK
 H. R. Gelderblom, M. Özel, Robert-Koch-Institut, Berlin
 U. Steinhoff, T. Aebischer, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin

D. 1. 8. Rolle der Sequenzheterogenität des Hepatitis-B-Virus in der Pathogenese der chronischen Hepatiden unter Immunsuppression

Projektleiter: Helga Meisel

Förderung: BMBF, Europäische Union, Universitäre Forschungsförderung

Wir untersuchen die Pathogenese der Leberzirrhose bei immunsupprimierten Nierentransplantatempfängern mit chronischer Hepatitis B. In der Vergangenheit hatten wir gezeigt, daß die Anreicherung und Persistenz von komplexen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Varianten, die eine bestimmte Konstellation von Mutationen in ihrem Genom tragen, mit der Entwicklung einer Leberzirrhose assoziiert sein kann. Insbesondere wurden Deletionen und Insertionen in regulatorischen Genomabschnitten sowie Deletionen im Nukleokapsid- und Oberflächen-Gen des HBV gefunden.

Um zu klären, welchen Einfluß die Akkumulation dieser Mutationen im HBV-Genom auf die phänotypischen Eigenschaften des Virus hat, wurden humane Hepatomazelllinien mit klo-

niertes HBV-DNA von repräsentativen Virusvarianten aus unterschiedlichen Stadien der Lebererkrankung transfiziert. Da die Varianten zum größten Teil für ihre Vermehrung und Partikelbildung auf die Hilfe (Komplementierung) durch intakte Nukleokapsid- und Oberflächenproteine angewiesen sind, wurden Ko-Transfektionen mit Wildtyp-HBV durchgeführt. Dies entspricht auch der Situation im infizierten Patienten, wo HBV-Varianten zu jedem Zeitpunkt neben dem Wildtyp vorliegen.

Wir konnten bereits demonstrieren, daß die Virusvarianten in der HuH7-Zelllinie im Vergleich zum Virus-Wildtyp veränderte Eigenschaften mit einer deutlich verstärkten Replikation, einer veränderten Transkription und einer z. T. gestörten Proteinexpression zeigten. Eine intrazelluläre Anreicherung der Varianten auf Kosten des Wildtyps wurde mit Hilfe der Pyrosequencing-Methode nachgewiesen. Nun gelang es uns, die erhöhte Replikation und Anreicherung der Varianten gegenüber dem Wildtyp-HBV auch in einer weiteren Hepatomazelllinie (HepG2) nachzuweisen, teilweise sogar gegenüber den HuH7-Zellen in verstärktem Maße. Das bedeutet, daß der Replikationsvorteil der Variante unabhängig von zellulären Wirtsfaktoren ist, die spezifisch für eine der beiden Zelllinien sind.

Aktuell arbeiten wir an der Klärung der molekularen Ursachen des Replikationsvorteils der Virusvarianten. Dabei zeigten sich bereits erste Hinweise darauf, daß die prägenomische RNA von Wildtyp- und Varianten-HBV bei Ko-Transfektion der Zelle gleichberechtigt in das virale Nukleokapsid verpackt wird. Der Vermehrungsvorteil der Variante würde also erst später, z. B. bei der darauf folgenden Umschreibung in die partiell doppelsträngige DNA, entstehen.

Des Weiteren haben wir in indirekten, immunzytochemischen und Immunfluoreszenz-Färbungen die (unterschiedliche) intrazelluläre Lokalisation der Wildtyp- und Varianten-HBV-Proteine untersucht. Diese Arbeiten sollen weitere Einblicke in die Störung der Funktion von Leberzellen ermöglichen, die durch HBV-Varianten infiziert sind.

Kooperationen: A. Brinckmann, P. Nürnberg, Gene Mapping Centre, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
H. R. Gelderblom, Robert-Koch-Institut, Berlin
R. Prange, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
G. Kristiansen, Institut für Pathologie, Charité

D. 2. Anschubfinanzierung durch Universitäre Forschungsförderung

D. 2. 1. Immunpathogenese von Hantaviren

Projektleiter: Günther Schönrich, Detlev H. Krüger

Förderung: Universitäre Forschungsförderung

Hantaviren sind an Nagetiere adaptiert, die als natürliche Wirte fungieren und durch die Infektion nicht krank werden. Wenn bestimmte Hantaviren jedoch auf den Menschen übertragen werden, können sie Erkrankungen (Renales oder Pulmonales Syndrom) hervorrufen. Die

Viren infizieren das Endothel von Blutgefäßen. Die später einsetzende adaptive Immunantwort der Infizierten eliminiert nicht nur die Krankheitserreger, sondern schädigt vermutlich auch die Endothelfunktion (Immunpathogenese). Dies liegt vermutlich daran, daß die pathogenen Hantaviren sich sehr effizient im menschlichen Endothel ausbreiten können, während die nicht-pathogenen dazu nur schlecht in der Lage sind.

Wir konnten die Ursache dieser unterschiedlichen Verhaltensweisen der pathogenen und nicht-pathogenen Hantaviren aufklären. Demnach können die pathogenen Hantaviren die früh einsetzende angeborene Immunantwort der Endothelzellen verzögern (Kraus et al., 2004). Dabei spielt das Interferon-induzierte MxA-Protein eine große Rolle, welches von der virus-infizierten Zelle als Abwehrstoff gegen bestimmte RNA-Viren gebildet wird, um deren Vermehrung in der Zelle zu verhindern. Pathogene Hantaviren können offensichtlich die Synthese dieses Proteins für eine gewisse Zeit verzögern. Dadurch schaffen sie sich ein Zeitfenster, innerhalb dessen sie sich ungestört in den Endothelzellen vermehren können. Im Gegensatz dazu können die nicht-pathogenen Hantaviren das frühe Einsetzen der MxA-Bildung nicht verhindern, so daß ihre Ausbreitung schon im Keim erstickt wird.

Weitere Untersuchungen sollen nun das virale Protein identifizieren, welches bei pathogenen Hantaviren dafür verantwortlich ist, daß MxA verzögert gebildet wird. Außerdem soll herausgefunden werden, an welcher Stelle der Interferon-induzierten Signalkette das hemmende virale Molekül angreift. Diese Untersuchungen werden zum Verständnis der Pathogenese des virus-assoziierten hämorrhagischen Fieber wesentlich beitragen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen könnte langfristig eine wirksame spezifische Therapie entwickelt werden.

Kooperationen: S. Hippenstiel, Innere Medizin, Charité
T. Giese, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

D. 2. 2. Entwicklung eines Enzymimmunoassays zum Nachweis importierter Hantavirusinfektionen

Projektleiter: Rainer Ulrich, Helga Meisel

Förderung: Universitäre Forschungsförderung

Nachdem von uns hochsensitive und -spezifische Enzymimmunoassays zum Nachweis europäischer Hantavirus-Typen in der Routinediagnostik etabliert worden sind, wurden in diesem Forschungsvorhaben praxisrelevante Tests zum Nachweis importierter Infektionen mit den Neuwelthantavirus-Typen Sin Nombre Virus (SNV) und Andesvirus (ANDV), den hochvirulenten Auslösern des Hantaviralen Cardiopulmonalen Syndroms, aufgebaut.

Dazu wurden Nukleokapsidproteine von SNV und ANDV in Hefezellen exprimiert und mittels Nickelchelatchromatografie in hoher Ausbeute gereinigt. Die rekombinanten Proteine wurden anschließend mit einem Panel von Nukleokapsidprotein-spezifischen Antikörpern charakterisiert. Auf der Basis der Nukleokapsidproteine wurden IgM- und IgG-Enzymimmunoassays sowie IgG-Immunoblots etabliert. Unter Verwendung von 144 Negativseren und 106 kodierten Humanseren aus den USA, Argentinien und Chile konnte für alle Tests eine hohe Spezifität und Sensitivität ermittelt werden. Trotz der in der Regel hohen Kreuzreaktivität zwischen den Nukleokapsidproteinen europäischer und amerikanischer Hantaviren

zeigten einige amerikanische Humanseren ausschließlich Reaktivitäten mit den jeweils homologen SNV- und ANDV-Antigenen. Damit sind die neuentwickelten Tests eine vielversprechende Alternative zu den bisher etablierten Methoden zum serologischen Nachweis von Infektionen mit Neuwelthantaviren, einschließlich Infektionen mit diesen Viren, die nach Europa importiert werden.

Kooperationen: B. Hjelle, Albuquerque, NM, USA
 P. Padula, Buenos Aires, Argentinien
 P. Vial, Santiago, Chile
 K. Sasnauskas, A. Razanskiene, R. Petraityte, Vilnius, Litauen
 M. Niedrig, Berlin

D. 2. 3. Untersuchungen zum Mechanismus der HCMV-Reaktivierung während der Laktation

Projektleiter: Susanna Prösch

Förderung: Universitäre Forschungsförderung

Das Humane Cytomegalievirus gehört zu den häufigsten connatal und postnatal übertragenen Viren. In einer klinischen Studie von 1999 bis 2003 unter Einschluß von ca. 100 Frühgeborenen und ihren Müttern betrug die peri-/postnatale Übertragungsrate des Virus 38 %. Ein Hauptübertragungsweg ist das Stillen. Nahezu alle HCMV-seropositiven Mütter (94 %) schieden das Virus mit der Muttermilch aus. Da nur in einzelnen Müttern eine systemische Virusinfektion nachweisbar ist, muß davon ausgegangen werden, daß es während der Laktation zu einer verstärkten lokalen Vermehrung des Virus in der Brustdrüse kommt. Weder die virusproduzierenden Zellen noch die Mechanismen der Virus(re)aktivierung sind gegenwärtig bekannt.

In einer klinischen Studie sammelten wir Muttermilchproben von insgesamt 12 Müttern über einen Zeitraum von 2 Monaten nach Geburt der Kinder und untersuchten, ob es während der Stillperiode in der Brust zu einer verstärkten Produktion von Substanzen kommt, die die HCMV-Replikation beeinflussen können. In Untersuchungen an transfizierten monozytären Zellen und virusinfizierten embryonalen Lungenfibroblasten zeigte sich, daß es in der zellfreien Molke von Brustmilch tatsächlich Substanzen gibt, die die virale Genexpression und Replikation erhöhen. Die Konzentration dieser Substanzen ist in den ersten beiden Wochen der Laktation, also vor Auftreten der höchsten Viruslast in der Brustmilch, besonders hoch. In-vitro-Experimente zeigten, daß die Stimulierung der HCMV-Replikation durch Brustmilch ein multifaktorieller Prozeß ist, in dem Glukokortikoide eine zentrale Rolle spielen.

Kooperationen: R. R. Wauer, U. Lienicke, E. Tschirch, Klinik für Neonatologie, Charité
 K. Hamprecht, Institut für Virologie, Universität Tübingen

E. Medizinische Versorgung

E.1. Allgemeine Angaben

Der Schwerpunkt unserer virusdiagnostischen Leistungen lag wie in den Vorjahren bei den Infektionen von immunsupprimierten und neurologischen Patienten sowie von Schwangeren und ihren Neugeborenen. Wir verzeichneten eine zunehmende Inanspruchnahme des virologischen Monitorings antiviraler Therapien einschließlich der genotypischen Resistenztestung von Herpesviren, Hepatitis-B-Virus (HBV) und Humanem Immundefizienzvirus (HIV). Insgesamt lag die Zahl der virusdiagnostischen Untersuchungen bei 200.000.

2003 erfolgte die Akkreditierung unserer virologischen Diagnostik. Die Arbeiten hierzu begannen im Februar neben dem laufenden Routinebetrieb. 5 Monate später erfolgte die Abnahme durch die DACH (Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH), und im November erhielten wir die Bestätigung, daß unser Laborbereich die Kompetenz nach ISO 15189 besitzt, Prüfungen im Bereich der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik durchzuführen.

Im Zusammenhang mit der Akkreditierung erstellten wir auch einen neuen Leistungskatalog zur Virusdiagnostik und stellten ihn auf die Homepage: www.charite.de/virologie/. Der Katalog enthält weiterhin Angaben zu unserer 24-Stunden-Rufbereitschaft, einen Wegweiser zum Vorgehen nach Stich-/Schnittverletzung, und einen Abschnitt über das Meldewesen von Infektionskrankheiten.

Zur weiteren Vertiefung unserer Zusammenarbeit mit den klinisch tätigen Kollegen treffen wir uns regelmäßig mit den klinischen Infektiologen und führen Weiterbildungsseminare durch.

E.2. Blutspenderscreening

Auch im Jahre 2003 wurde von uns eine größere Zahl von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten auf das Vorliegen von Hepatitis-C-Virus (HCV)-RNA getestet (PCR-Blutspenderscreening). Damit überblicken wir seit Einführung des PCR-Blutspenderscreenings eine größere Zahl von Untersuchungen, die uns statistische Aussagen zur Häufigkeit der HCV-Infektion bei Blutspendern und insbesondere zum Nutzen eines zusätzlich zum HCV-Antikörpernachweis durchgeführten PCR-Screenings ermöglicht.

Wir haben in einigen Fällen „isoliert“ HCV-RNA-positive Spender gefunden, die also vor Nachweisbarkeit der HCV-Antikörper identifiziert werden konnten. Die Häufigkeit betrug in dem von uns untersuchten Spenderklientel 0,002 %, also 2 von 100.000 Spendern. Der Anteil von HCV-RNA/anti-HCV-positiven Spendern lag bei 0,053 %, der von „isoliert“ anti-HCV-positiven Spendern ohne nachweisbare HCV-RNA bei 0,029 %.

Zusätzlich führen wir wiederum die serologische Bestätigungsdiagnostik für die im anti-HCV-Screening auffälligen Spenden durch. Von den im Screening durch die Infektionsserologie ermittelten anti-HCV-reaktiven Konserven bestätigten wir 41,2 %

E.3. Konsiliarlaboratorium für Hantaviren

Auch 2003 wurden wöchentlich mehrere Anfragen von Ärzten oder Betroffenen zur Problematik möglicher Hantavirusinfektionen, der Virusübertragung, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie an uns gerichtet.

Von den eingesandten 159 Seren von 146 Patienten mit dem klinischen Verdacht einer Hantavirusinfektion bzw. dem klinischen Bild einer Nephropathia epidemica (NE) erwiesen sich 7 % als spezifisch Hantavirus-Antikörper-positiv. Seren von 9 Patienten mit positivem IgM-, IgA- und IgG-Antikörpertitern wurden im Fokusreduktionsneutralisationstest auf neutralisierende Antikörper untersucht, um den für die Infektion verantwortlichen Virustyp zu identifizieren. In vier Fällen lag eine Infektion mit Puumalavirus (PUUV) und in fünf Fällen eine Infektion mit Dobravavirus (DOBV) vor. Alle Patienten mit nachgewiesener DOBV-Infektion stammten aus dem nördlichen Teil Deutschlands, dem Verbreitungsgebiet der Brandmaus (*Apodemus agrarius*), die, wie wir zeigen konnten, eine neue genetische Linie des DOBV (DOBV-Aa) trägt. Interessanterweise stand bei zwei der mit DOBV infizierten Patienten die pulmonale Manifestation im Vordergrund. Beide Patientinnen hatten einen moderaten bis schweren Krankheitsverlauf mit sehr langer Rekonvaleszenzphase. Von einer dieser Patientinnen ist uns erstmals der molekulare Nachweis einer DOBV-Aa-Nukleotidsequenz gelungen.

Außerdem haben wir den ersten Fall von Renalem Syndrom durch eine Infektion mit Tula-Virus (TULV) gefunden. Das von uns gezeigte Vorkommen von TULV-tragenden Feldmäusen in der Umgebung dieses Patienten in einem Dorf in Ostdeutschland unterstützt das Ergebnis, daß auch Tula-Viren humane Hantavirus-Infektionen auslösen können.

E.4. HIV-Diagnostik

Die Wertigkeit der HIV-Resistenztestung für das klinische Ansprechen der antiretroviralen Therapie ist mittlerweile international in verschiedenen Studien untersucht worden. Trotz der in einzelnen Aspekten unterschiedlichen Ergebnisse zeigte sich insgesamt ein besserer Therapieerfolg auf der Basis durchgeführter Resistenztestung, insbesondere der genotypischen Resistenztestung. Diese Daten haben unter anderem auch Eingang in die Deutsch-Österreichischen Richtlinien, die US Guidelines und die Europäischen Richtlinien zur HIV-Therapie gefunden, die auch klare Angaben zur Indikation für eine HIV-Resistenztestung machen.

Diesen Entwicklungen folgend, ist im Vergleich zum Vorjahr in unserem Labor erneut die Inanspruchnahme der genotypischen Resistenztestung um 26 % gestiegen. Die Anzahl der identifizierten Non-B-Subtypen von HIV lag wie im Vorjahr bei ca. 28 % der Einsendungen. Unter diesen finden sich ca. 40 % Mischtypen (CRF02-AG, CRF01-AE) – sogenannte zirkulierende rekombinante Formen, in denen sich zu unterschiedlichen HIV-Subtypen homologe Sequenzabschnitte identifizieren lassen.

Ferner wurden im Rahmen einer Phase-II-Monotherapie-Studie in Zusammenarbeit mit der Infektionsklinik der Charité, in der 40 Patienten mit drei unterschiedlichen Dosierungen über 10 Tage mit einem neuen und in seiner antiretroviralen Potenz vielversprechendem NNRTI (nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) behandelt wurden, erste virologische Daten zur HIV-1-Resistenz erstellt.

E.5. Interessante Fälle der Diagnostik im Jahre 2003

Übertragung einer NNRTI-resistenten HIV-Variante auf eine Therapie-naive Mutter und deren Neugeborenes (NNRTI = nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor)

Neueste Daten aus der „Serokonverter-Studie“ des Robert-Koch-Instituts bestätigen auch für Deutschland die weltweit zu beobachtende Zunahme der Übertragungshäufigkeit resistenter HI-Viren. Im Gegensatz zu früheren Jahren werden zunehmend häufiger auch Übertragungen multiresistenter Virusvarianten beobachtet.

Unsere HIV-Resistenzuntersuchung bei Therapie-naiven, neu diagnostizierten HIV-Infizierten führte zur Auffindung eines Falles der aufeinanderfolgenden horizontalen Übertragung einer NNRTI-resistenten HIV-Variante vom Vater auf die Mutter und die anschließende vertikale Übertragung auf das Kind. Die HIV-Variante trug die zur Nevirapin-Resistenz führende Mutation K103N im Reverse-Transkriptase-Gen. Die phylogenetischen Analysen der HIV-Nukleotidsequenzen aus Vater, Mutter und Kind bestätigten den molekularepidemiologischen Zusammenhang der Sequenzen vom HIV-Subtyp C. Da sowohl die Mutter als auch das Kind zum Zeitpunkt der HIV-Genotypisierung Therapie-naiv waren, dokumentiert der vorliegende Fall, daß die NNRTI-assoziierte Mutation K103N, zumindest vor dem genetischen Hintergrund des HIV-Subtyps C, keine signifikante Verminderung der replikativen Kapazität bedingen muß. Ferner demonstriert unser Fall, daß ein einziger HIV-Test in der Frühschwangerschaft unter Umständen nicht ausreichend ist und zu einer verzögerten Diagnose einer perinatal erworbenen Infektion führen kann.

Rekurrierende Parvovirus-B19-Infektion (Genotyp 2) bei einem Nierentransplantierten

Immunkompromittierte Patienten entwickeln nach Parvovirus-B19-Infektion häufig eine persistierende Virämie, die mit chronischer und aplastischer Anämie assoziiert sein kann. Die intravenöse Behandlung mit hohen Dosen Immunglobulin (IVIG) kann zur Verbesserung klinischer Symptome und Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von kommerziellen PCRs führen, scheint aber keine Viruseradikation zu bewirken.

Wir verfolgten eine B19-Infektion bei einem Nierentransplantat-Empfänger über 28 Monate, wobei drei virämische Phasen mit jeweils hoher Viruslast von einer kommerziellen und einer in-house-PCR detektiert wurden. Die zweimalige Behandlung mit IVIG resultierte in der Auflösung der klinischen Symptome und in einem negativen Ergebnis in der B19-PCR. Die Sequenzierung der aus den drei Phasen isolierten Virusgenome ergab das Vorliegen des für Deutschland bislang nicht publizierten B19-Genotyps 2, der sowohl durch unseren in-house- als auch den kommerziellen Test nur bei Vorliegen sehr hoher Viruskonzentrationen erfaßt wurde. Die Etablierung einer Parvovirus-B19-PCR, spezifisch für alle 3 Genotypen, ergab, daß durch eine Behandlung mit IVIG die Viruslast nach jeder virämischen Phase von $> 10^{10}$ auf minimal 10^2 Kopien/ml vermindert wurde. Zur frühzeitigen Erfassung der möglichen Reaktivierung einer persistierenden B19-Infektion in immunsupprimierten Patienten wird daher ein Monitoring mit einer quantitativen PCR empfohlen, die alle drei Genotypen erfaßt.

Nichtimportierte Hepatitis-E-Erkrankungen in Deutschland

Hepatitis E, die häufigste Form der enteral übertragenen akuten Hepatitis in weiten Teilen Afrikas, Asiens und Mittelamerikas, wird bei Auftreten in den industrialisierten Ländern vorwiegend in Zusammenhang mit einem vorausgegangenem Auslandsaufenthalt des Patienten in

Endemiegebieten gesehen. Seltene Fallberichte einer HEV-Infektion ohne Reiseanamnese sprechen für das endemische Zirkulieren des Erregers auch in Mitteleuropa und den USA. Atypische HEV-Infektionen mit fehlender oder nur kurzfristiger IgM- und/oder IgG-Antikörperbildung in ca. 20 % der Fälle sowie die Existenz kommerziell erhältlicher ELISAs und Immunoblots mit nicht ausreichender Sensitivität und Spezifität erschweren nicht selten die eindeutige Diagnostik einer HEV-Infektion.

Im vergangenen Jahr erwiesen sich 26 von den uns zur HEV-Diagnostik eingesandten 185 Patientenproben im ELISA als HEV-IgM- und/oder -IgG-reaktiv. In 7 Fällen wurde die Antikörper-Reaktivität im Blot nicht bestätigt. In 8 weiteren Fällen mit reaktivem Blot sprachen die Ergebnisse der serologischen Nachuntersuchungen einschließlich HEV-RNA-PCR und die klinischen bzw. anamnestischen Daten gegen das Vorliegen einer HEV-Infektion, vier Patienten waren nach zurückliegender HEV-Infektion IgG-positiv.

Von den restlichen 7 Fällen mit akuter Hepatitis stand bei drei (3/7) Patienten die HEV-Infektion in klarem Zusammenhang mit einem Aufenthalt in Endemiegebieten, bei einem (1/7) weiteren lagen keine anamnestischen Daten vor. In den drei (3/7) übrigen Fällen mit ausgeprägter HEV-Serologie und (in einem Fall) positiver PCR muß aufgrund einer fehlenden Reiseanamnese und eines fehlenden Kontaktes zu Auslandsreisenden von in Deutschland erworbenen Infektionen ausgegangen werden. Alle drei Infektionen waren durch außerordentlich hohe Transaminasen-Werte und in zwei Fällen durch passagere Leberinsuffizienz gekennzeichnet, die eine intensivstationäre Überwachung erforderten. Die Patienten stammten aus Berlin/Brandenburg. Bereits vor vier Jahren hatten wir über zwei klinisch ausgeprägte HEV-Erkrankungen aus Rostock mit prolongiertem Verlauf und langanhaltender anti-HEV-IgM/IgG-Antikörperantwort bei einem Patienten berichtet, wo ebenfalls alles für eine einheimische Infektionsquelle gesprochen hatte.

F. Publikationen 2003

F.1. Original- und Übersichtsarbeiten in referierten Zeitschriften

Beutler T, Höflich C, Stevens PA, Krüger DH, Prösch S:

Downregulation of the epidermal growth factor receptor by human cytomegalovirus infection in human fetal lung fibroblasts.

Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 28 (2003) 86-94

Brenner S, Prösch S, Schenke-Layland K, Riese U, Gausmann U, Platzer C:

cAMP-induced Interleukin-10 promoter activation depends on CCAAT/enhancer-binding protein expression and monocytic differentiation.

J. Biol. Chem. 278 (2003) 5597-5604

Döcke WD, Kießling C, Worm M, Friedrich M, Pruß A, Weitz M, Prösch S, Kern F, Volk HD, Sterry W, Asadullah K:

Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis.

Brit. J. Dermatol. 148 (2003) 954-963

Donoso-Mantke O, Meyer R, Prösch S, Pregla R, Hetzer R, Niedrig M:

Nachweis viraler Genomstrukturen im Myokardgewebe von Herzklappenspendern.

Z. Herz-Thorax Gefäßchir. 17 (2003) 1-8

Kazaks A, Dishlers A, Pumpens P, Ulrich R, Krüger DH, Meisel H:

Mosaic particles formed by wild-type hepatitis B virus core protein and its deletion variants consist of both homo- and heterodimers.

FEBS Letters 549 (2003) 157-162

Klempa B, Meisel H, Räth S, Bartel J, Ulrich R, Krüger DH:

Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of North-East Germany where Tula hantavirus circulates.

J. Clin. Microbiol. 41 (2003) 4894-4897

Klempa B, Schmidt HA, Ulrich R, Kaluz S, Labuda M, Meisel H, Hjelle B, Krüger DH:

Genetic interaction between distinct Dobrava hantavirus subtypes in *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis* in nature.

J. Virol. 77 (2003) 804-809

Klempa B, Ulrich R, Meisel H, Krüger DH, Schmidt HA, Kaluz S, Labuda M, Hjelle B:
Genetic interaction between Dobrava and Saaremaa hantaviruses: now or millions of years ago? Authors' reply.

J. Virol. 77 (2003) 7157-7158

Koch J, Liang M, Queitsch I, Kraus AA, Bautz EKF:

Human recombinant neutralizing antibodies against Hantaan virus G2 protein.

Virology 308 (2003) 64-73

Matsumura H, Reich S, Ito A, Saitoh H, Kamoun S, Winter P, Kahl G, Reuter M, Krüger DH, Terauchi R:

Gene expression analysis of plant host-pathogen interactions by SuperSAGE.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100 (2003) 15718-23

Meisel H, Endres AS, Walther HU, Wend UC, Gerlich WH:

Transmission of hepatitis B virus 2 months prior to hepatitis surface antigen positivity of donor blood.

Transfus. Med. Hemother. 30 (2003) 228-231

Mücke M, Krüger DH, Reuter M:

Diversity of Type II restriction endonucleases that require two DNA recognition sites.

Nucl. Acids Res. 31 (2003) 6079-6084

Prösch S, Priemer C, Höflich C, Liebenthal C, Babel N, Krüger DH, Volk HD:

Proteasome inhibitors: a novel tool to suppress human cytomegalovirus replication and virus-induced immune modulation.

Antiviral Ther. 8 (2003) 555-567

Roberts RJ, Belfort M, Bestor T, Bhagwat AS, Bickle TA., Bitinaite J, Blumenthal RM, Degtyarev SK, Dryden DTF, Dybvig K, Firman K, Gromova ES, Gumport RI, Halford SE, Hattman S, Heitman J, Hornby DP, Janulaitis A, Jeltsch A, Josephsen J, Kiss A, Klaenhammer TR, Kobayashi I, Kong H, Kruger DH, Lacks S, Marinus MG, Miyahara M, Murray NE, Nagaraja V, Piekarowicz A, Pingoud A, Raleigh E, Rao DN, Reich N, Repin VE, Selker EU, Shaw PC, Stein DC, Stoddard BL, Szybalski W, Trautner TA, Van Etten JL, Vitor JMB, Wilson GG, Xu SY:

A nomenclature for restriction enzymes, DNA methyltransferases, homing endonucleases and their genes.

Nucl. Acids Res. 31 (2003) 1805-1812.

Scholz M, Vogel JU, Hover G, Prösch S, Kotchetkov R, Cinatl J, Koch F, Doerr HW, Cinatl J Jr:

Thrombin induces Sp-1-mediated antiviral effects in cytomegalovirus-infected human retinal pigment epithelial cells.

Med. Microbiol. Immunol. 2003 Sep 12 [Epub ahead of print]

Zhou XE, Wang Y, Reuter M, Mackeldanz P, Kruger DH, Meehan EJ, Chen L:

A single mutation of restriction endonuclease EcoRII led to a new crystal form that diffracts to 2.1 Å resolution.

Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 59 (2003) 910-912.

F.2. Buchbeiträge

Meisel H, Endres AS, Krüger DH:

Hepatitis B Virus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 307-315

Meisel H, Endres AS, Krüger DH:

Hepatitis C Virus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 315-320

Meisel H, Endres AS, Krüger DH:

Hepatitis D Virus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 320-325

Prösch S, Wuttke R, Krüger DH, Volk HD:

New concepts for inhibition of HCMV reactivation and replication.

In: New aspects of CMV-related immunopathology (Prösch S, Cinatl J, Scholz M, eds). Monographs in Virology, Vol. 24. Karger, Basel, 2003, pp 182-194.

Schönrich G:

Dengueviren.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 179-182

Schönrich G:

Frühsommer-Meningoenzephalitis und Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 258-263

Schönrich G:

Gelbfiebervirus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 276-281

Schönrich G:

Japanisches Enzephalitisvirus.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 361-364

Schönrich G:

Seltene humanpathogene Flaviviren.

In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen (Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag HG, Hrg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2003, S. 244-251

F.3. Miscellaneous**Hegele A, Ulrich R:**

Transfection of the cell lines COS-7 and P815 using Metafectene.

<http://www.biontexas.com/applicationnotes/ur.pdf>

Mücke M:

Besonderheiten der DNA-Erkennung und Spaltung durch die Restriktionsendonuklease EcoRII.

BIOSpektrum 9 (2003) 401

Prösch S, Reinke P, Krüger DH, Volk HD:

Strategies to block cytomegalovirus reactivation.

BIOforum Europe 7 (2003) 207-209

In German: BIOforum 26 (2003) 458-460

Ulrich R, Krüger DH:

Forum Hantaviren.

Immunologie Aktuell 3 (2003) Nr. 1, S. 6

Ulrich R, Meisel H, Koch J, Schönrich G, Kraus A, Sandmann S, Klempa B, Niedrig M, Schmidt J, Siebörger J, Geldmacher A, Pauli G, Krüger DH:
Hantaviren – Müssen wir uns in Deutschland davor fürchten?
Humboldt Spektrum 10 (2003) 12-18

F.4. Bücher und Editionen

Prösch S, Cinatl J Jr, Scholz M (Eds.):
New aspects of CMV related immunopathology.
Monographs in Virology (Doerr HW, Series Editor), Vol. 24, Karger, Basel

F.5. Patente

Matsumura H, Terauchi R, Krüger DH, Reich S, Kahl G, Winter P (inventors):
Use of a type III restriction enzyme to isolate identification tags comprising more than 25 nucleotides.
International patent; filed May 9, 2003 (PH-1719-PCT)

Prösch S, Volk HD, Krüger DH (inventors):
Compound for the treatment of herpesvirus-infected individuals.
International patent, filed July 10, 2003 (PCT/EP03/07062)

G. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen 2003

G.1. Fachtagungen und Gasteinladungen

Donoso-Mantke O, Meyer K, Prösch S, Hetzer R, Niedrig M:

Detection of viral genome sequences in myocard tissue of heart valve donors – a risk to the health of homograaft recipients?

7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin, März 2003

Abstr.: *Infection* 31 (2003) 69

Donoso-Mantke O, Meyer K, Prösch S, Hetzer R, Niedrig M:

Detection of viral genome sequences in myocard tissue of heart valve donors – a risk to the health of homograaft recipients?

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 169

Donoso-Mantke O, Meyer K, Prösch S, Hetzer R, Niedrig M:

Detection of viral genome sequences in myocard tissue of heart valve donors – a risk to the health of homograaft recipients?

87. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie & 23. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, Bamberg, Juni 2003

Abstr.: *Pathol. Res. Pract.* 199 (2003) 186

Endres AS, Meisel H:

Selection of hepatitis B virus variants with distinct C gene point mutations in long-term immunosuppressed patients with chronic heaptitis B and liver cirrhosis:a control study.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 19

Endres AS, Meisel H:

Follow-up of iatrogenous HCV infections related to anti-Rh prophylaxis.

Viral hepatitis prevention board meeting „Prevention of viral hepatitis in Germany and Scandinavia“, Berlin, Okt. 2003

Gedvilaite A, Sasnauskas K, Zvirbliene A, Bulavaite A, Ramqvist T, Dalianis T, Frömmel C, Ulrich R:

Generation of recombinant and chimeric polyomavirus-like particles in yeast *S. cerevisiae*.

Abstr. 2nd International Workshop on the structural biology of small DNA tumor viruses, Siena, Italy, April 2003, p. 46

Geldmacher A, Razanskiene A, Sasnauskas K, Schmalzer M, Krüger DH, Ulrich R:

Yeast-expressed hantavirus nucleocapsid proteins induce a strong and crossreactive immune response in mice.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 269

Kather A, Raftery MJ, Müller DB, Schönrich G:

Induction of apoptosis and downregulation of c-FLIPL protein in immature dendritic cells infected with mutant Herpes Simplex Virus.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Immunologie, Berlin, Sept. 2003, S. 217

Kather A, Raftery MJ, Müller DB, Schönrich G:

Induction of apoptosis and downregulation of c-FLIPL protein in immature dendritic cells infected with mutant Herpes Simplex Virus.

Study group „Immunobiology of viral infections“, 2. Workshop, Schloß Zeilitzheim, Sept. 2003, T-1

Kather A, Raftery MJ, Müller DB, Schönrich G:

Induction of apoptosis and downregulation of c-FLIPL protein in immature dendritic cells infected with mutant Herpes Simplex Virus.

2. Studententag Lebenswissenschaften der Humboldt-Universität, Berlin, Dez. 2003

Kleinkauf N:

Möglichkeiten und Grenzen der HIV-Resistenztestung.

Fortbildungsveranstaltung „Aktueller Stand der HIV-Diagnostik und Therapie, Berlin, Okt. 2003

Klempa B, Auste B, Schütt M, Ulrich R, Labuda M, Meisel H, Krüger DH:

First direct evidence that Dobrava virus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in Central Europe.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 387

Klempa B, Auste B, Schütt M, Ulrich R, Meisel H, Krüger DH:

First viral nucleotide sequence amplified from a patient infected by Dobrava virus in Central Europe.

Abstr. XII International Conference on Negative Strand Viruses, Pisa, June 2003, p. 161

Klempa B, Meisel H, Räth S, Ulrich R, Krüger DH:

First evidence that Tula hantavirus is associated with the occurrence of renal and pulmonary syndrome.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 396

Klempa B, Schmidt HA, Ulrich R, Schütt M, Labuda M, Hjelle B, Meisel H, Krüger DH:

Sympatric existence and genetic interaction of hantavirus lineages carried by different host species.

Abstr. XII International Conference on Negative Strand Viruses, Pisa, June 2003, p. 196

Kraus AA, Raftery MJ, Ulrich R, Hippenstiel S, Suttorp N, Krüger DH, Schönrich G:
Hantavirus induced upregulation of HLA class I-molecules on endothelial cells: differences between pathogenic and non-pathogenic hantaviruses.
Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 137

Kraus AA, Raftery MJ, Ulrich R, Hippenstiel S, Suttorp N, Krüger DH, Schönrich G:
Differential antiviral response of endothelial cells after infection with pathogenic and nonpathogenic hantaviruses.
Study group „Immunobiology of viral infections“, 2. Workshop, Schloß Zeilitzheim, Sept. 2003, T-31

Krüger DH:
Host change of viruses from animals to men: Source of new and emerging infections.
14th European Students' Conference in Biomedicine, Berlin, Nov. 2003

Märsch S:
Phenotypic characterization of complex hepatitis B virus variants.
Abstr. 14th European Students' Conference, Berlin, Nov. 2003, p. 506

Märsch S, Endres AS, Brinckmann A, Nürnberg P, Krüger DH, Meisel H:
Complex hepatitis B virus variants accumulating during development of liver cirrhosis under immunosuppression show a “high replication“ phenotype.
Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 7

Märsch S, Endres AS, Brinckmann A, Nürnberg P, Krüger DH, Meisel H:
The accumulation of complex hepatitis B virus variants with a high replication phenotype is associated with development of liver cirrhosis in an immunosuppressed patient.
7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin, März 2003
Abstr.: *Infection* 31 (2003) 125

Märsch S, Endres AS, Kristiansen, G, Meisel H:
Characterization of the phenotype of complex hepatitis B virus variants.
Abstr. International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Bergamo, Italy, Sept. 2003, p. 124

Meier J:
Mechanism of human cytomegalovirus (re)activation during lactation: stimulation of the HCMV IE1/2 enhancer/promoter and viral replication by cell-free milk whey.
Abstr. 14th European Students' Conference, Berlin, Nov. 2003, p. 616

Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Wauer R, Hamprecht K, Prösch S:

Epidemiology of human cytomegalovirus infections in preterm infants and their mothers: stimulation of the HCMV ie1/2 enhancer/promoter by cell-free milk whey.

Abstr. 9th International Cytomegalovirus Workshop & 1st International Betaherpesvirus Workshop, Maastricht, Netherlands, May 2003, p. 37

Meisel H:

Präsentation eines interdisziplinären Lehrfalls.

Interdisziplinäre Tumorkonferenz des Tumorzentrums Berlin, Feb. 2003

Meisel H:

Aktueller Stand sowie Probleme der Diagnostik von Hepatitis A-E.

Klinikkonferenz Wenckebach-Klinikum Berlin, Aug. 2003

Meisel H:

Hantaviren in Mitteleuropa: Molekularbiologie, Diagnostik, Klinik und Epidemiologie.

Wissenschaftliches Kolloquium, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Dez. 2003

Meisel H, Braun S, Zajakina T, Kozlovska T, Pumpens P:

Expression of HBV core gene deletions variants in the Semliki Forest Virus expression system

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 20

Meisel H, Braun S, Zajakina T, Kozlovska T, Sharipo A, Pumpens P:

Truncated hepatitis B virus core proteins are rapidly destroyed by the ubiquitin proteasome degradation system.

Abstr. International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Bergamo, Italy, Sept. 2003, p. 80

Meisel H, Stein A, Kershaw O, Kühl JS, Heiden A, Ebell W:

Monitoring of viral infections in children after allogenic hematopoietic stem cell transplantation.

7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin, März 2003

Abstr.: *Infection* 31 (2003)

Meisel H, Ulrich R, Klempa B, Schütt M, Rasche M, Räh S, Labuda M, Krüger DH:

Nachweis verschiedener Hantaviren als Ursache des Nierenversagens (Nephropathia epidemica) in Mitteleuropa.

7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin, März 2003

Abstr.: *Infection* 31 (2003) 70

Mücke M:

Besonderheiten der DNA-Spaltung durch die Restriktionsendonuklease EcoRII.
 Jahrestagung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM),
 Berlin, März 2003

Müller DB, Raftery MJ, Schönrich G:

Downregulation of c-FLIPL and induction of apoptosis in immature dendritic cells infected
 with HSV-1.
 Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 213

Orloc N, Otasevic LJ, Hartmann C, Metzner S, Meisel H, Pleyer U:

Detection of antiviral antibodies in the aqueous humor of the patients with acute exacerba-
 tions of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE).
 VII International Symposium on Ocular Inflammation , Paova-Abano Terme, May, 2003

Pleyer U, Orlic N, Meisel H:

Intraocular antibody synthesis in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy
 (APMPPE).
 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, Anaheim, CA, Nov. 2003

Prösch S:

Molecular mechanisms involved in HCMV (re)activation and HCMV lung pathogenesis.
 Kolloquium am Institut für Mikrobiologie und Virologie, Universität Maastricht, Jan. 2003

Prösch S:

Molecular mechanisms involved in HCMV (re)activation.
 Kolloquium am Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Anaesthesiologie und Transfu-
 sionsmedizin, Jan. 2003

Prösch S, Priemer C, Höflich C, Babel N, Krüger DH, Volk HD:

Proteasome inhibitors suppress human cytomegalovirus replication and virus-induced
 immune modulation.
 2nd Zeuthener See Workshop des SFB 421 „The function of the proteasome system in MHC
 class I antigen processing“, Zeuthen, März 2003

Prösch S, Wuttke R, Höflich C, Ernst D, Priemer C, Krüger DH:

Control of NF- κ B – an alternative strategy for therapy of human cytomegalovirus infection?
 Abstr. 9th International Cytomegalovirus Workshop & 1st International Betaherpesvirus
 Workshop, Maastricht, Netherlands, May 2003, p. 72

Prösch S, Wuttke R, Priemer C, Höflich C, Krüger DH, Volk HD:

Control of NF- κ B – an alternative strategy for therapy of human cytomegalovirus infection?
Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 263

Raftery MJ, Schönrich G:

Viral modulation of CD1 molecules.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Immunologie, Berlin, Sept. 2003, S. 20

Raftery MJ, Schönrich G:

Viral modulation of CD1 molecules.

Study group „Immunobiology of viral infections“, 2. Workshop, Schloß Zeilitzheim, Sept. 2003, T-21

Raftery MJ, Wieland D, Gronewald S, Kraus A, Müller D, Schönrich G:

Immunosuppression of human dendritic cells by cmvIL-10.

Abstr. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003, S. 195

Reich S:

Reaktionsmechanismus der Typ-III-Restriktionsendonuklease EcoP15 und eine Anwendungsmöglichkeit in der molekularen Diagnostik.

Öffentliche Dissertationsverteidigung, Institut für Biologie der Humboldt-Universität Berlin, Dez. 2003

Schmidt S:

Phenotypic susceptibility of hepatitis B virus variants from immunosuppressed patients.

Abstr. 14th European Students' Conference, Berlin, Nov. 2003, p. 513

Schmidt J:

Development and evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays for imported hantavirus infections.

Abstr. 14th European Students' Conference, Berlin, Nov. 2003, p. 620

Schmidt J:

Development and evaluation of serological assays for the detection of human hantavirus infections imported to Europe.

Abstr. 2. Studententag Lebenswissenschaften der Humboldt-Universität, Berlin, Dez. 2003, S. 40

Schönrich G:

Strategien der viralen Immunevasion.

Vortragsveranstaltung am Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, Mai 2003

Schönrich G:

Strategien der viralen Immunevasion.

Vortragsveranstaltung am Universitätsklinikum Köln, Mai 2003

Schönrich G:

Strategien der viralen Immunevasion.

Vortragsveranstaltung am Universitätsklinikum Charité, Berlin, Juni 2003

Siebörger J:

A new epitope tagging strategy for detection of the expression of hantavirus proteins in mammalian cells.

Abstr. 14th European Students' Conference, Berlin, Nov. 2003, p. 404

Ulrich R:

Hantaviruses in Germany: Diagnostics, epidemiology and prevention.

Wissenschaftliches Colloquium am Institut für Biotechnologie, Vilnius, Litauen, Okt. 2003

Ulrich R:

Hantavirusinfektionen in Deutschland: Diagnostik, Epidemiologie und Prophylaxe.

Wissenschaftliches Colloquium am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, Nov. 2003

Ulrich R:

Hantavirusinfektionen in Deutschland: Diagnostik, Epidemiologie und Prophylaxe.

Wissenschaftliches Colloquium am Robert Koch-Institut, Berlin, Dez. 2003

Ulrich R:

Rekombinante Hantavirus-Nukleokapsidproteine und Virus-ähnliche Partikel in Grundlagenforschung, Diagnostik- und Vakzineentwicklung.

Wissenschaftliches Colloquium an der BfAV, Greifswald – Insel Riems, Dez. 2003

Voronkova T, Kazaks A, Özel M, Ose V, Pumpens P, Ulrich R:

Hamster polyomavirus-derived virus-like particles are able to transfer encapsidated plasmid DNA to mammalian cells.

Abstr. 2nd International Workshop on the structural biology of small DNA tumor viruses, Siena, Italy, April 2003, p. 42

G.2. Öffentlichkeitsarbeit

Doerr HW, Klenk HD, Krüger DH:

Gefahren durch neue natürliche Viren (SARS) und durch potentiellen Bioterrorismus?
Pressekonferenz zur Eröffnung der Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, März 2003

Krüger DH:

Infektionen durch Pockenviren – wie real und wie sind wir vorbereitet?
Interview, Sender Freies Berlin, März 2003

Krüger DH:

Neue Wege in der patientenorientierten Virusdiagnostik.
Interview, Deutschlandfunk, März 2003

Krüger DH:

SARS – Gefahr der Viruseinschleppung durch Tiere?
Interview, Der Tagesspiegel (Berlin), 03.04.2003

Krüger DH:

SARS – Ist ein Schutz vor Epidemien möglich?
Interview, Der Tagesspiegel (Berlin), 24.04.2003

Krüger DH:

„Emerging viruses“ – Virusübertragung vom Tier auf den Menschen.
Interview, Wissenschafts-Feature, Südwestfunk, Mai 2003

Krüger DH:

"Unheilbar erkältet?" Zur Übertragung und Bekämpfung respiratorischer Infektionen.
Live-Sendung, Deutschlandradio Berlin, 22.10.2003

H. Öffentliche Institutskolloquien/Gastvorlesungen des Jahres 2003

Datum	Referent	Thema
22.01.	Hartmut Hengel Robert-Koch-Institut, Berlin	Cytomegalovirus: an immune escape artist tells about his tricks
29.01.	Shahryar Khattak Universitäts-Kinderklinik, TU Dresden	Expression of hantaviral proteins in transgenic plants as potential vaccine against hantavirus infections
12.02.	Norbert Bannert Robert-Koch-Institut, Berlin	HIV/SIV-entry: Impact of posttranslational modifications and antiretroviral cyto-kines
06.03.	Heribert Hofer Institut für Zoo- und Wildtierforschung, Berlin	Evolution and epidemiology of rabies in social carnivores
11.04.	Tatjana Avšič-Županc Institute of Microbiology, Medical School, University of Ljubljana, Slovenia	Viral hemorrhagic fevers present in South-East Europe
16.04.	Reinhild Prange Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz	Wechselwirkungen zwischen Erregern und Wirt bei Hepatitis-B-Virus-Infektionen
14.05.	Ulrike Protzer Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität Köln	Hepatitis-B-Virus-basierende Vektoren: neue Vehikel für einen lebergerichteten Gentransfer
22.05.	Stephan Becker Institut für Virologie, Universität Marburg	Molekularbiologische Untersuchungen zur Morphogenese von Filoviren
04.06.	Friedemann Weber Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universität Freiburg	A complex relationship: Bunyaviruses and Interferon
23.10.	Cornelius Vink Dept. of Medical Microbiology, University Hospital Maastricht, Netherlands	Cytomegalovirus-encoded homologs of G protein-coupled receptors: Stimulators of viral replication, immune evaders or directors of movement? Gemeinsam mit SFB 421
19.11.	Klaus Stark Robert-Koch-Institut, Berlin	Epidemiologie der Hepatitis C in Deutschland

I. Wissenschaftliche Ehrungen und Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gremien 2003

Detlev H. Krüger

- Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Paul-Ehrlich-Institutes, Langen
- Member of the International Advisory Board, Institute of Biotechnology/European Biotechnology Centre of Excellence, Vilnius, Lithuania
- Mitglied des Beirates und verschiedener Kommissionen der Gesellschaft für Virologie
- Mitglied des Beirates der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
- Member of Board, International Society for Hantaviruses and Hantavirus Diseases
- Stellv. Mitglied des Arbeitskreises Blut beim Bundesgesundheitsministerium
- Mitglied des Diagnostikausschusses der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)
- Mitglied des Weiterbildungsausschusses der Ärztekammer Berlin
- Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Biotechnologie-Parkes Luckenwalde/Land Brandenburg
- Mitglied des Kompetenzzentrums für hochkontagiöse lebensbedrohliche Krankheiten bei der Senatorin für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz des Landes Berlin

Merlind Mücke

- Promotionspreis der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie, März 2003

Susanna Prösch

- Mitglied des Vorstandes des DFG-Sonderforschungsbereiches 421

Jonas Schmidt

- ESC Session Award „Infectious Diseases“, 14th European Students' Conference (ESC), Berlin, Nov. 2003

Anlage 1

„43 years ago“ – Titelseite einer Instituts-Publikation aus dem Jahre 1960

Zeitschr. f. Hygiene 146, 491—503 (1960)

Aus dem Institut für Virologie der Medizinischen Fakultät
der Humboldt-Universität zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. EWALD EDLINGER)

Das Zell-Virusverhältnis bei der Vaccineinfektion in vitro *

Von

KONSTANTIN SPIES

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. April 1960)

Einleitung

Das Vaccinevirus wurde als eines der ersten in vitro gezüchtet^{1,31,39}. Seitdem BENEDECK u. KEMPE⁴ sowie NOYES²⁸ seine zellzerstörende Wirkung zeigen konnten, wurde es in verschiedenen menschlichen und tierischen Zellarten epithelialer Herkunft oder aus parenchymatösen Organen vermehrt. Der dabei auftretende cytopathologische Effekt (CPE) wurde mehrfach beschrieben^{35,42}. In jüngerer Zeit gelang auch die Kultur in mesenchymalen Zellen^{9,18,33}. Dabei handelte es sich meist um mäuseurotrophe Vaccine-Stämme. Vor kurzem glückte es SPIES u. EDLINGER³⁸ und PUMPER³², auch dermatropes Virus in dem Mäusefibroblastenstamm L (Earle) zu vermehren.

Die vorliegenden Studien dienen der Aufklärung der zeitlichen und quantitativen Verhältnisse bei der Virusvermehrung in der Zelle und ihrer Beziehungen zum CPE in verschiedenen Zellsystemen. Besonderes Interesse galt dabei dem Ausbreitungsmodus der Infektion in der Zellkultur und dem Versuch, eine intracelluläre Eklipse im Vermehrungszyklus des Vaccinevirus nachzuweisen.

Material und Methoden

Detaillierte Schilderungen der angewandten Methodik der Zellzüchtung und Beimpfung von Zellkulturen wurden bereits gegeben^{36,38}.

Zellkultur. Primär- und Sekundär-Kulturen von frisch isolierten Kalbsnierenrindenzellen (RN), Kaninchennierenrindenzellen (KN), Hühnerembryonalzellen (EZ).

Subkulturen von den permanenten Zellstämmen HeLa (Gey), L (Earle) und Detroit 6 (BERMAN u. STULBERG). Zellsuspensionen für die Primär-, Sekundär- und Subkulturen wurden durch Trypsinierung frischer Organe oder ausgewachsener Zellkulturen mit einer bereits beschriebenen Technik³⁶ bzw. bei L-Zellen durch mechanische Ablösung des Zellrasens gewonnen. Die Zellen wurden als Monolayer, d. h. als einschichtiger Zellrasen an den Glasflächen von Vierkantflaschen, Typ Demeter (4000 mm²) und Povitzki (3000 mm²), oder von Reagensröhrchen gezüchtet.

* Diese Arbeit wurde verfaßt aus Anlaß des 250 jährigen Bestehens der Charité.

Anlage 3

Leistungsspektrum in der Krankenversorgung

- 3a Untersuchungsbogen
- 3b Ergänzende Informationen
- 3c Anforderungsschein Konsiliarlaboratorium für Hantaviren
- 3d Anforderungsschein Arbeitsmedizinischer Dienst

Anlage 3a

Institut für Virologie

EINSENDER

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
 (Campus-interne Adresse: Helmut-Ruska-Haus, Rahel-Hirsch-Weg 3)

Telefon (030) 450 525 084, 450 525 160 Fax (030) 450 525 908
 Rufbereitschaft nachts und am Wochenende: Diensthabender Arzt über 0173-2852736, MTA über 0173-2852806

Virologische Untersuchungen

(für Hinweise zu Diagnostik, Probenentnahme und -transport beachten Sie bitte unser Leistungsverzeichnis, im Inter- bzw. Intranet unter www.charite.de/virologie)

<p>Patientenetikett oder Patientennamen: Vorname: Geburtsdatum: Geschlecht <input type="checkbox"/> weibl. <input type="checkbox"/> männl. Kostenträger <input type="checkbox"/> ambulant <input type="checkbox"/> stationär <input type="checkbox"/> Kasse <input type="checkbox"/> privat</p>	<p>Untersuchungsmaterial:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nativblut/Serum</td> <td><input type="checkbox"/> Urin</td> <td><input type="checkbox"/> Nabelschnurbl.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> EDTA/Citrat-Blut</td> <td><input type="checkbox"/> Stuhl</td> <td><input type="checkbox"/> Fruchtwasser</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Liquor</td> <td><input type="checkbox"/> Sputum</td> <td><input type="checkbox"/> Nasenspülw.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> BAL</td> <td><input type="checkbox"/> Trachealsekret</td> <td><input type="checkbox"/> Rachenspülw.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Abstrich:</td> <td><input type="checkbox"/> Biopsie:</td> <td><input type="checkbox"/> Sonstiges:</td> </tr> </table> <p>..... Entnahmedatum / -zeit: /</p>	<input type="checkbox"/> Nativblut/Serum	<input type="checkbox"/> Urin	<input type="checkbox"/> Nabelschnurbl.	<input type="checkbox"/> EDTA/Citrat-Blut	<input type="checkbox"/> Stuhl	<input type="checkbox"/> Fruchtwasser	<input type="checkbox"/> Liquor	<input type="checkbox"/> Sputum	<input type="checkbox"/> Nasenspülw.	<input type="checkbox"/> BAL	<input type="checkbox"/> Trachealsekret	<input type="checkbox"/> Rachenspülw.	<input type="checkbox"/> Abstrich:	<input type="checkbox"/> Biopsie:	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
<input type="checkbox"/> Nativblut/Serum	<input type="checkbox"/> Urin	<input type="checkbox"/> Nabelschnurbl.														
<input type="checkbox"/> EDTA/Citrat-Blut	<input type="checkbox"/> Stuhl	<input type="checkbox"/> Fruchtwasser														
<input type="checkbox"/> Liquor	<input type="checkbox"/> Sputum	<input type="checkbox"/> Nasenspülw.														
<input type="checkbox"/> BAL	<input type="checkbox"/> Trachealsekret	<input type="checkbox"/> Rachenspülw.														
<input type="checkbox"/> Abstrich:	<input type="checkbox"/> Biopsie:	<input type="checkbox"/> Sonstiges:														
<p><input type="checkbox"/> cito <input type="checkbox"/> Nadelstichverletzung: <input type="checkbox"/> Opfer <input type="checkbox"/> Index <input type="checkbox"/> Schwangerschaft (..... . Woche) <input type="checkbox"/></p> <p>→ tel. Absprache mit diensthabendem Arzt der Virologie: mit Fr./Hr.: am / um:</p> <p>→ Sicherstellung eines unverzüglichen Probentransportes</p> <p>→ Angabe einer Telefonnummer zur Befundmitteilung: Tel: Pieper:</p>																

Klinische Angaben (bitte unbedingt ausfüllen)

<p>Aktuelle Symptomatik / Verdachtsdiagnose:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	
<p><input type="checkbox"/> Transplantation → Organ:..... <input type="checkbox"/> vor Tx <input type="checkbox"/> Tx am:..... <input type="checkbox"/> Immunsuppression: seit:.....</p>	<p>Innerhalb der letzten 6 Wochen:</p> <p><input type="checkbox"/> Immunglobulingabe <input type="checkbox"/> Blut- o. Blutproduktgabe</p> <p><input type="checkbox"/> Antivirale Chemotherapie: <input type="checkbox"/> seit:</p> <p> <input type="checkbox"/> seit:</p>

Datum	Unterschrift des einsendenden Arztes	Telefon-Nr. für Rückfragen (event. auch Fax-Nr.)	Labornummer
-------	--------------------------------------	---	-------------

.....

Serologie (Antikörper-/Antigennachweis)	Virusdirektnachweis (Genom mittels PCR; Antigen)
Hepatitisviren A-E anti-HAV <input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> IgM HBsAg <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bestätigungstest anti-HBc <input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> IgM anti-HBs <input type="checkbox"/> quantitativ HBeAg <input type="checkbox"/> anti-HBe <input type="checkbox"/> anti-HCV <input type="checkbox"/> anti-HCV-Immunoblot <input type="checkbox"/> anti-HDV <input type="checkbox"/> anti-HEV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM anti-HEV-Immunoblot <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HAV-RNA <input type="checkbox"/> HBV-DNA <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ (Viruslast) <input type="checkbox"/> HCV-RNA <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ (Viruslast) <input type="checkbox"/> HCV-Genotypisierung <input type="checkbox"/> HDV-RNA <input type="checkbox"/> HEV-RNA
HIV1/2-Ak & p24Ag <input type="checkbox"/> p24 Antigen <input type="checkbox"/> HIV1/2-Westernblot <input type="checkbox"/> HTLV 1/2-Ak <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HIV-RNA quantitativ (Viruslast) # <input type="checkbox"/> HIV-DNA qualitativ # <input type="checkbox"/> HIV-Resistenzbestimmung #
Herpesviren HSV1/2 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* VZV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* CMV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* EBV <input type="checkbox"/> IgG (VCA) <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* <input type="checkbox"/> IgG (EBNA) HHV6 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> HSV Typ1/2-DNA <input type="checkbox"/> Typ1 <input type="checkbox"/> Typ2 <input type="checkbox"/> VZV-DNA <input type="checkbox"/> CMV-DNA # <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ <input type="checkbox"/> CMV-Ag (pp65-IFT, semiquantitativ) # <input type="checkbox"/> EBV-DNA # <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ <input type="checkbox"/> HHV6-DNA # <input type="checkbox"/> HHV7-DNA #
FSME-Virus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM Masernvirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Mumpsvirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Rötelnvirus <input type="checkbox"/> HHT <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Parvovirus B19 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM Enterovirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Hantavirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Hantavirus <input type="checkbox"/> IFT	<input type="checkbox"/> Masernvirus-RNA <input type="checkbox"/> Mumpsvirus-RNA <input type="checkbox"/> Rötelnvirus-RNA # <input type="checkbox"/> Parvovirus B19-DNA <input type="checkbox"/> Enterovirus-RNA <input type="checkbox"/> Hantavirus-RNA
Adenovirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA RSV <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Influenzavirus A <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Influenzavirus B <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Parainfluenzavirus 1,2,3 <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA	<input type="checkbox"/> Adenovirus-Ag <input type="checkbox"/> Adenovirus-DNA <input type="checkbox"/> RSV-Ag <input type="checkbox"/> RSV-RNA <input type="checkbox"/> Influenzavirus-Ag <input type="checkbox"/> Influenzavirus-RNA <input type="checkbox"/> Parainfluenzavirus-Ag <input type="checkbox"/> Parainfluenzavirus-RNA
	<input type="checkbox"/> Rotavirus-Ag <input type="checkbox"/> Papillomvirus-DNA <input type="checkbox"/> Typisierung <input type="checkbox"/> BK/JC-Virus-DNA <input type="checkbox"/> BKV <input type="checkbox"/> JCV
Virusisolierung	
<input type="checkbox"/> Basisprogramm (umfasst HSV, VZV, CMV, RSV, Adeno-, Entero-, Masern- und Mumpsvirus) <input type="checkbox"/> erweitertes Programm (zusätzlich Influenzaviren und Parainfluenzaviren)	Einzelanforderungen <input type="checkbox"/> HSV <input type="checkbox"/> RSV <input type="checkbox"/> Adenovirus <input type="checkbox"/> VZV <input type="checkbox"/> Influenzaviren <input type="checkbox"/> Parainfl.viren <input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> Enteroviren <input type="checkbox"/> Rötelnvirus <input type="checkbox"/> Masernvirus <input type="checkbox"/> Mumpsvirus

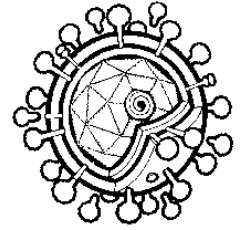
routinemäßig EDTA- oder Citratblut nötig

* Antikörperindex: Serum-/Liquorpaar sowie Parallelsendung ins Liquorlabor zur Bestimmung des Albumin-/IgG-Quotienten erforderlich

Anlage 3b

Institut für Virologie

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
(Campus-interne Adresse: Helmut-Ruska-Haus, Rahel-Hirsch-Weg 3)



Telefon (030) 450 525 084, 450 525 160 Fax (030) 450 525 908
Rufbereitschaft nachts und am Wochenende:
Com-Center über 450 577 044, diensthabender Arzt über 0173-2852736, MTA über 0173-2852806

Ergänzende Informationen

zum Anforderungsschein für virologische Untersuchungen

Transport:

Der Transport des Untersuchungsmaterials ins Labor sollte **schnellstmöglich** erfolgen.
Bei Verzögerung ist das Material bei **4 °C** aufzubewahren.

Material für die Virusanzucht sowie Citrat- und EDTA-Blut dürfen **nicht eingefroren** werden!

Virustransportmedium für Abstriche, Biopsiematerial etc. kann durch die Virologie bereitgestellt werden. Ist aktuell kein Virustransportmedium zur Hand, können 0,5 ml sterile isotone NaCl-Lösung verwendet werden. Keine Bakterietten mit Stichagar für die Virologie verwenden!

Dringende Untersuchungen:

Besonders dringende Anforderungen **telefonisch anmelden**, auf dem Schein als **“CITO!”** markieren
Ansprechpartner und **Telefonnummer** für die Befundübermittlung angeben
Material **direkt in die Virologie** transportieren

Abkürzungen:

Abstr	Abstrichmaterial (zellreich)	HHT	Hämagglutinationhemmtest
Ag	Antigen	HHV6	Humanes Herpesvirus Typ 6
AI	virusspezifischer Antikörperindex	HHV7	Humanes Herpesvirus Typ 7
Ak	Antikörper	HSV	Herpes simplex Virus
BAL	Bronchiallavage	IFT	Immunfluoreszenztest
BKV	BK-Virus (Polyomaviren)	JCV	JC-Virus (Polyomaviren)
CB	Citratblut (grüne Monovette)	Km	Knochenmark
CMV	Cytomegalievirus	Leb	Lebergewebe (Biopsie, Autopsie)
EBV	Epstein Barr Virus	Liq	Liquor cerebrospinalis
VCA	EBV - Kapsid-Antigen	NPS	Nasopharynxsekret
EBNA	EBV - nukleäres Antigen	PCR	Polymerasekettenreaktion
EDTA	EDTA-Blut (rote Monovette)	Ra.-Spülw.	Rachenspülwasser o. Nasopharynxsekret
Fw	Fruchtwasser	RSV	Respiratorisches Synzytial Virus
Gewebe	Biopsie, Autopsie	Ser	Serum (weiße Monovette)
HAV	Hepatitis A Virus	TS	Trachealekret
HBV	Hepatitis B Virus	Tx	Transplantation
HCV	Hepatitis C Virus	VZV	Varizella zoster Virus
HDV	Hepatitis D Virus		
HEV	Hepatitis E Virus		

Informationen zu den für Einzelanforderungen benötigten **Materialien**:

(Routine-Materialien sind **fett** dargestellt)

Serologie (Antikörper-/Antigennachweis)		Virusdirektnachweis (Genom mittels PCR; Antigen)	
Hepatitisviren A-E			
anti-HAV	Ser	HAV-RNA	Stuhl Ser EDTA CB Gewebe
HBsAg	Ser	HBV-DNA	Ser EDTA CB Gewebe □
anti-HBc	Ser		
anti-HBs	Ser		
HBeAg	Ser		
anti-HBe	Ser		
anti-HCV	Ser	HCV-RNA	Ser EDTA CB Gewebe
anti-HCV-Immunoblot	Ser	HCV-Genotyp	Ser EDTA CB
anti-HDV	Ser	HDV-RNA	Ser EDTA CB Gewebe
anti-HEV	Ser	HEV-RNA	Stuhl Ser
anti-HEV-Immunoblot	Ser		
HIV1/2-Ak & p24Ag	Ser	HIV-RNA quant.	EDTA CB Liq
p24 Antigen	Ser	HIV-DNA qual.	EDTA CB
HIV1/2-Westernblot	Ser	HIV-Resistenz	EDTA CB
HTLV 1/2-Ak	Ser		
Herpesviren			
HSV1/2	Ser Liq	HSV Typ1/2-DNA	Liq Abstr BAL
VZV	Ser Liq	VZV-DNA	Liq Abstr BAL
CMV	Ser Liq	CMV-DNA	CB EDTA Liq BAL Urin Fw Gewebe
		CMV-Ag (pp65)	CB EDTA
EBV	Ser Liq	EBV-DNA	CB EDTA Liq Gewebe
HHV6	Ser	HHV6-DNA	CB EDTA Liq
		HHV7-DNA	CB EDTA
FSME-Virus	Ser		
Masernvirus	Ser Liq	Masern-RNA	Ra-Spülw Liq
Mumpsvirus	Ser Liq	Mumps-RNA	Ra-Spülw Liq
Rötelnvirus	Ser Liq	Rötelnvirus-RNA	CB EDTA Fw Gewebe
Parvovirus B19	Ser	Parvo B19-DNA	Ser EDTA CB Fw BAL Liq
Enterovirus	Ser	Enterovirus-RNA	Ra-Spülw Liq Stuhl Ser CB BAL
Hantavirus	Ser	Hantavirus-RNA	EDTA CB Urin BAL
Hantavirus	Ser		
Adenovirus	Ser	Adenovirus-DNA	Urin Stuhl Liq BAL CB EDTA
		Adenovirus-Ag	Stuhl Urin BAL
RSV	Ser	RSV-Ag	BAL NPS TS Ra-Spülw
Influenzavirus A	Ser	Influenzavirus-Ag	BAL NPS TS Ra-Spülw
Influenzavirus B	Ser		
Parainfluenzaviren 1,2,3	Ser	Parainfl.virus-Ag	BAL NPS TS Ra-Spülw
		Rotavirus-Ag	Stuhl
		Papillomvirus-DNA	Gewebe Abstr
		BK/JC-Virus-DNA	Urin Liq EDTA CB Ser
Virusisolierung			
Basisprogramm (umfasst HSV, VZV, CMV, RSV, Adeno-, Entero-, Masern- und Mumpsvirus)			
Abstr Liq Urin BAL Stuhl NPS TS Ra-Spülw			
erweitertes Programm (zusätzlich Influenzaviren und Parainfluenzaviren)			
BAL NPS TS Ra-Spülw			

Anlage 3c

Institut für VIROLOGIE

EINSENDER

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
 (Campus-interne Adresse: Helmut-Ruska-Haus, Rahel-Hirsch-Weg 3)
 ☎ (030) 450 525 084, 450 525 160 Fax (030) 450 525 908

Konsiliarlaboratorium für Hantavirus-Diagnostik

Patientenetikett oder

Patientenname:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht o weibl. o männl.

Entnahmedatum:

Untersuchungsmaterial:

- Nativblut/Serum
- EDTA-/Citratblut (PBL)
- Urin
- BAL
- Liquor
- Sonstiges:

Kostenträger

- ambulanz
- Kasse
- stationär
- privat (Adresse angeben)

Aktuelle Symptomatik / Verdachtsdiagnose:

.....

- seit 1-6 Tagen
- 1-2 Wochen
- 3-4 Wochen

- Verdacht auf akute Hantavirus-Infektion:
- Kontrolle des Immunstatus (nur IgG Ak)

- anamnest. Kontakt zu Nagetieren oder deren Exkrementen
- intensiver Naturkontakt in ländlicher Gegend
- weitere Erkrankungsfälle im Umfeld bekannt

- Fieber
- Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Rückenschmerzen

- Nierenfunktionsverschlechterung
- Kreatinin im Serum erhöht
- Oligurie
- Polyurie
- dialysepflichtig
- Exanthem
- Thrombozytopenie
- Hämorrhagische Manifestationen
- Respiratorische Symptomatik
- Pneumonie
- Transaminasenerhöhung
- Hepatosplenomegalie

Untersuchungsanforderungen:

<i>Serologie</i>		<i>Virusdirektnachweis</i>	
Screening-ELISA	<input type="checkbox"/> gesamt	Hantavirus-RNA (PCR) <input type="checkbox"/>	
IgG (ELISA)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		
IgM (ELISA)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		
IgA (ELISA)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		
Antikörper (IFT)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		
Antikörper (Blot)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		
Typisierung (cFRNT)	<input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> PUU <input type="checkbox"/> DOB		

Datum

Unterschrift des einsendenden Arztes

Telefonnr. für Rückfragen
(event. auch Fax-Nr.)

Labornummer

.....

Abkürzungen:

Ak	Antikörper	HTN	Hantaanvirus
AWI	Atemwegsinfektion	IFT	Immunfluoreszenztest
BAL	Bronchiallavage	PBL	Periphere Bluteukozyten
CB	Citratblut (grüne Monovette)	PCR	Polymerasekettenreaktion
DOB	Dobravavirus	PUU	Puumalavirus
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	Ser	Serum (weiße Monovette)
cFRNT	Chemilumineszenz-Fokusreduktions- neutralisationstest zur Typisierung		

Untersuchungsmaterial:

Untersuchungsmaterial	Transport	Methode
Serum	Raumtemp., >24 Std. 4°C	ELISA, IFT, CFRNT
EDTA-/Citratblut	4°C, >12 Std. als präparierte PBL Trockeneis*	PCR
Urin	4°C, >12 Std. Trockeneis*	PCR
Biopsiematerial (Lunge, Niere)	4°C, > 4 Std. Trockeneis*	PCR
BAL (bei AWI)	4°C, >12 Std. Trockeneis*	PCR

Der Transport des Untersuchungsmaterials ins Labor sollte **schnellstmöglich** erfolgen.
Angabe des **Ansprechpartners** und der Telefonnummer für die Befundübermittlung erbeten.

* Für PCR-Untersuchungen können Probenröhrchen mit speziellem Transportmedium zur Verfügung gestellt werden, Aufbewahrung und Transport können damit bei Raumtemperatur erfolgen.

Rufbereitschaft nachts und am Wochenende:

Com-Center über 450 577 044, diensthabender Arzt über 0173-2852736, MTA über 0173-2852806

Anlage 3d

Institut für VIROLOGIE

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
 (Campus-interne Adresse: Helmut-Ruska-Haus, Rahel-Hirsch-Weg 3)
 Telefon (030) 450 525 084, 450 525 160 Fax (030) 450 525 908

EINSENDER:

Arbeitsmedizinisches Zentrum

Campus Mitte

- Betriebsärzte MPA-PA ☎-570 723
- D-Arzt MAC-KON ☎-531 000

Campus Virchow

- Betriebsärzte WPA-PA ☎-570 700/702
- D-Arzt WUC-RET ☎-552 000

Anforderungsschein (Betriebsambulatorium)

Name, Vorname bzw. Patientencode: Geburtsdatum: Geschlecht: <input type="checkbox"/> männl. <input type="checkbox"/> weibl.	Untersuchungsmaterial: <input type="checkbox"/> Serum/Venenblut <input type="checkbox"/> Citrat-/EDTA-Blut <input type="checkbox"/> sonstiges: Entnahmedatum / -zeit: / Kostenträger = BA
--	--

Untersuchungsanforderungen:

Serologischer Status:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hepatitis A (anti-HAV gesamt) <input type="checkbox"/> Hepatitis B vor Impfung (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) → <input type="checkbox"/> Hepatitis B nach Impfung (anti-HBs) → <input type="checkbox"/> HBsAg bestätigt positiv (HBV-PCR quantitativ) → <input type="checkbox"/> Hepatitis C-Screening (anti-HCV) → <input type="checkbox"/> Anti-HCV gesichert positiv (HCV-PCR qualitativ) → <input type="checkbox"/> HIV (anti-HIV/p24 Ag Kombitest) →
 <input type="checkbox"/> Röteln (Röteln-HHT, ggf. Röteln-IgG ELISA) <input type="checkbox"/> Masern (Masern-IgG) <input type="checkbox"/> Mumps (Mumps-IgG) <input type="checkbox"/> Varizella zoster (VZV-IgG) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> bei HBs-Positivität HBeAg, anti-HBe, HBV-PCR <input type="checkbox"/> Anzahl bisheriger HepB-Impfungen: <input type="checkbox"/> bei Negativität HBV-PCR qualitativ <input type="checkbox"/> bei Positivität Immunoblot, HCV-PCR <input type="checkbox"/> bei Positivität HCV-PCR quantitativ <input type="checkbox"/> bei Positivität (Immunoblot, ggf. p24Ag)
 <input type="checkbox"/> Cytomegalie (CMV-IgM, -IgG) <input type="checkbox"/> Parvovirus B19 (Parvo-IgM, -IgG) <input type="checkbox"/> Epstein-Barr-Virus (EBV-IgM, -IgG) <input type="checkbox"/> Adenovirus (Adenovirus-IgG) |
|---|---|

Nadelstichverletzung:

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Verletzte Person <input type="checkbox"/> Indexpatient
 <input type="checkbox"/> HBsAg <input type="checkbox"/> anti-HIV <input type="checkbox"/> anti-HCV | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hepatitis B-Impftiter (anti-HBs) <input type="checkbox"/> Hepatitis B - Status (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) <input type="checkbox"/> Hepatitis C - Status (anti-HCV) <input type="checkbox"/> HIV - Status (anti-HIV und p24 Ag)
 <input type="checkbox"/> cito <input type="checkbox"/> cito <input type="checkbox"/> bei Positivität (Immunoblot, HCV-PCR) | <ul style="list-style-type: none"> Indexpatient ist → <input type="checkbox"/> bei Positivität weitere Abklärung → <input type="checkbox"/> bei Positivität weitere Abklärung → <input type="checkbox"/> bei Positivität weitere Abklärung
 Verletzt wurde |
|--|---|--|

Telefonische Mitteilung der „cito“-Befunde erbeten an (Name, Tel.):

Weitere detaillierte Untersuchungsanforderungen siehe Rückseite

..... Datum Unterschrift des einsendenden Arztes Telefon-Nr. für Rückfragen (event. auch Fax-Nr.) Labornummer
----------------	---	--	----------------------

Serologie (Antikörper-/Antigennachweis)	Virusdirektnachweis (Genom mittels PCR; Antigen)
Hepatitisviren A-E anti-HAV <input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> IgM HBsAg <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bestätigungstest anti-HBc <input type="checkbox"/> gesamt <input type="checkbox"/> IgM anti-HBs <input type="checkbox"/> quantitativ HBeAg <input type="checkbox"/> anti-HBe <input type="checkbox"/> anti-HCV <input type="checkbox"/> anti-HCV-Immunoblot <input type="checkbox"/> anti-HDV <input type="checkbox"/> anti-HEV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM anti-HEV-Immunoblot <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HAV-RNA <input type="checkbox"/> HBV-DNA <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ (Viruslast) <input type="checkbox"/> HCV-RNA <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ (Viruslast) <input type="checkbox"/> HCV-Genotypisierung <input type="checkbox"/> HDV-RNA <input type="checkbox"/> HEV-RNA
HIV1/2-Ak & p24Ag <input type="checkbox"/> p24 Antigen <input type="checkbox"/> HIV1/2-Westernblot <input type="checkbox"/> HTLV 1/2-Ak <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HIV-RNA quantitativ (Viruslast) # <input type="checkbox"/> HIV-DNA qualitativ # <input type="checkbox"/> HIV-Resistenzbestimmung #
Herpesviren HSV1/2 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* VZV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* CMV <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* EBV <input type="checkbox"/> IgG (VCA) <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* <input type="checkbox"/> IgG (EBNA) HHV6 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> HSV Typ1/2-DNA <input type="checkbox"/> Typ1 <input type="checkbox"/> Typ2 <input type="checkbox"/> VZV-DNA <input type="checkbox"/> CMV-DNA # <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ <input type="checkbox"/> CMV-Ag (pp65-IFT, semiquantitativ) # <input type="checkbox"/> EBV-DNA # <input type="checkbox"/> qualitativ <input type="checkbox"/> quantitativ <input type="checkbox"/> HHV6-DNA # <input type="checkbox"/> HHV7-DNA #
FSME-Virus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM Masernvirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Mumpsvirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Rötelnvirus <input type="checkbox"/> HHT <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> AI* Parvovirus B19 <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM Enterovirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Hantavirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Hantavirus <input type="checkbox"/> IFT	<input type="checkbox"/> Masernvirus-RNA <input type="checkbox"/> Mumpsvirus-RNA <input type="checkbox"/> Rötelnvirus-RNA # <input type="checkbox"/> Parvovirus B19-DNA <input type="checkbox"/> Enterovirus-RNA <input type="checkbox"/> Hantavirus-RNA
Adenovirus <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA RSV <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Influenzavirus A <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Influenzavirus B <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA Parainfluenzavirus 1,2,3 <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA	<input type="checkbox"/> Adenovirus-Ag <input type="checkbox"/> Adenovirus-DNA <input type="checkbox"/> RSV-Ag <input type="checkbox"/> RSV-RNA <input type="checkbox"/> Influenzavirus-Ag <input type="checkbox"/> Influenzavirus-RNA <input type="checkbox"/> Parainfluenzavirus-Ag <input type="checkbox"/> Parainfluenzavirus-RNA
	<input type="checkbox"/> Rotavirus-Ag <input type="checkbox"/> Papillomvirus-DNA <input type="checkbox"/> Typisierung <input type="checkbox"/> BK/JC-Virus-DNA <input type="checkbox"/> BKV <input type="checkbox"/> JCV
Virusisolierung	
<input type="checkbox"/> Basisprogramm (umfasst HSV, VZV, CMV, RSV, Adeno-, Entero-, Masern- und Mumpsvirus) <input type="checkbox"/> erweitertes Programm (zusätzlich Influenzaviren und Parainfluenzaviren)	Einzelanforderungen <input type="checkbox"/> HSV <input type="checkbox"/> RSV <input type="checkbox"/> Adenovirus <input type="checkbox"/> VZV <input type="checkbox"/> Influenzaviren <input type="checkbox"/> Parainfl.viren <input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> Enteroviren <input type="checkbox"/> Rötelnvirus <input type="checkbox"/> Masernvirus <input type="checkbox"/> Mumpsvirus

routinemäßig EDTA- oder Citratblut nötig

* Antikörperindex: Serum-/Liquorpaar sowie Parallelsendung ins Liquorlabor zur Bestimmung des Albumin-/IgG-Quotienten erforderlich

Anlage 4

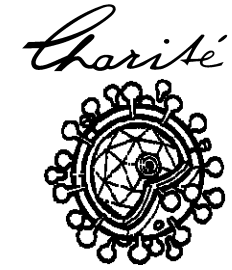
„Seminarsprecher des Jahres“ des Institutes für Virologie

1990	W. H. Gerlich, Göttingen/Gießen
1991	H. Gelderblom, Berlin
1992	A. S. von Kekulé, Martinsried
1993	R. Kurth, Langen
1994	U. Heinemann, Berlin-Buch
1995	T. Mettenleiter, Insel Riems
1996	Å. Lundkvist, Stockholm
1997	L. Gürtler, München
1998	A. Kage, Berlin
1999	T. F. Meyer, Tübingen/Berlin
2000	K. Hamprecht, Tübingen
2001	L. Gürtler, Greifswald
2002	J. Sinclair, Cambridge
2003	S. Becker, Marburg

Seit 1990 wählen die akademischen Mitarbeiter des Institutes den Gastdozenten der öffentlichen Institutskolloquien/Gastvorlesungen, der als „Seminarsprecher des Jahres“ geehrt wird.

Anlage 5

- 5a Programm der Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, 26.-29. März 2003
- 5b Programm der Feier zur Namensverleihung „Helmut Ruska Haus“, 7. August 2003
- 5c Programm des Symposiums „Aktueller Stand der HIV-Diagnostik und Therapie“, 8. Oktober 2003



45 JAHRE INSTITUT FÜR VIROLOGIE

&

NAMENSVERLEIHUNG „HELMUT RUSKA HAUS“

Unterstützt durch

Charité

DADE BEHRING

Ernst Ruska Archiv e. V.

EINLADUNG

Programm

Begrüßung	Prof. Dr. J. W. Dudenhausen, Dekan
Helmut Ruska als Pionier der Virusforschung	Prof. Dr. D. H. Krüger, Institutsdirektor
Grußwort	Prof. Dr. P. Wutzler, Präsident der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
Enthüllung des Namensschildes	Dr. Carla Ruska

anschließend Empfang im Institutsgebäude

Das Institut für Virologie am Campus Charité Mitte feiert im Sommer 2003 den 45. Jahrestag seiner Gründung. Damit ist es das wohl älteste virologische Hochschulinstitut in Deutschland.

Der Fakultätsrat der Charité hat Anfang des Jahres beschlossen, dem Institutsgebäude am historischen Standort der Charité den Namen „Helmut Ruska Haus“ zu geben.

Wir möchten Sie zu der Feier in Anwesenheit der Ehefrau von Helmut Ruska (1908-1973), Frau Dr. Carla Ruska, der Ehefrau von Nobelpreisträger Ernst Ruska (1906-1988), Frau Irmela Ruska, und weiterer Familienmitglieder am

Donnerstag, 7. August 2003, 15:00 Uhr

im Institutsgebäude, Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, sehr herzlich einladen.

J. W. Dudenhausen

D. H. Krüger

U. A. w. g. bis 20.07.2003