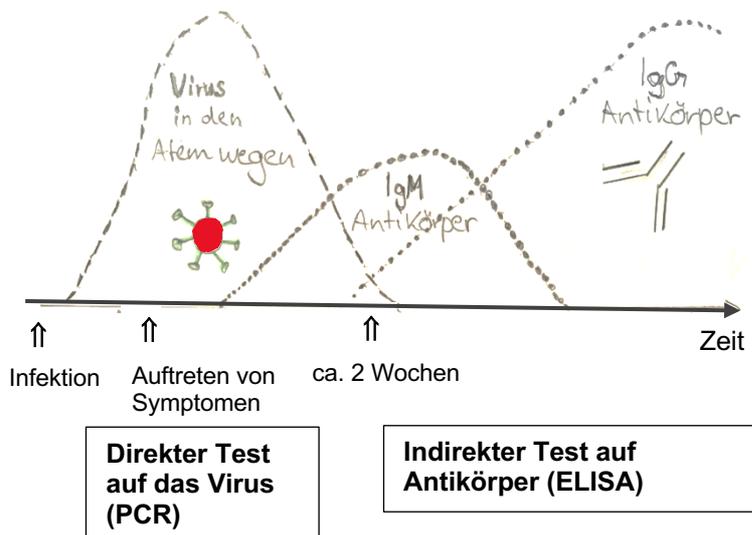


Info-Box

Seit ein paar Wochen hält ein neues Virus die Welt in Atem, zuerst in China aufgetreten, hat sich die Infektion von Mensch zu Mensch in kurzer Zeit über die ganze Welt ausgebreitet. Aktueller Stand 27.05.2020, 10:00 Uhr: 5.570.129 Millionen Infizierte weltweit (Datenquelle Johns Hopkins University). Die aktuelle Pandemie hat eine globale Gesundheitskrise ausgelöst. Weltweit wird an zuverlässigen Testsystemen auf das neue Virus SARS-CoV-2 gearbeitet. Dazu ist es wichtig zu wissen, wie eine Infektion abläuft und zu welchem Zeitpunkt das Virus in welchem Untersuchungsmaterial direkt oder indirekt nachweisbar ist.

Ablauf einer Infektion mit SARS-CoV-2:

Am Anfang der Infektion nach Symptombeginn lässt sich das Virus SARS-CoV-2 direkt in Abstrichen der oberen Atemwege, später in den unteren Atemwegen nachweisen. Als Reaktion auf das Virus-Antigen werden nach einiger Zeit vom Immunsystem Antikörper gebildet. Zunächst entstehen ca. ab Tag 7 die frühen Antikörper Immunglobulin M (IgM), im späteren Verlauf ca. ab Tag 14 werden dann Antikörper der Klasse Immunglobulin G (IgG) gebildet. Diese sind lange im Blut nachweisbar und könnten - so kennt man das von anderen Erregern - für eine schnelle Immunantwort bei einer Zweitinfektion mit demselben Virus sorgen (Immunität).



Frage 1: Kreuzen Sie an, was bei den Personen vermutlich nachweisbar ist:

	Virus im Rachenabstrich nachweisbar	IgM Antikörper	IgG-Antikörper
Anna hat sich bei ihrem Freund mit Covid 19 angesteckt, seit 14 Tagen fühlt sie sich krank.			
Bernd hat Husten und Fieber, er hatte vor 1 Woche Kontakt zu Covid 19 positiven Freunden.			
Conni war gestern bei ihrer Freundin, von der sie gerade erfahren hat, dass die Covid 19 hat.			
Doris hatte vor 6 Wochen eine schwere Covid 19 Erkrankung. Jetzt geht es ihr wieder gut			

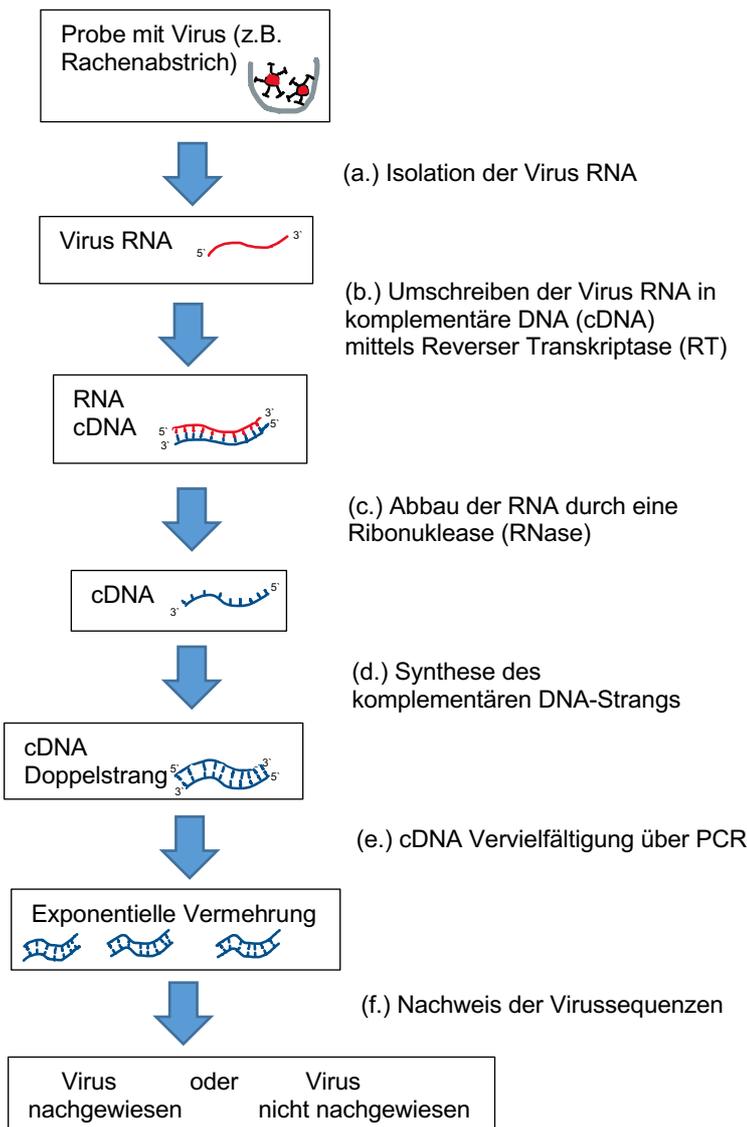
Wie funktioniert ein Test auf SARS-CoV-2?

Weltweit wird an zuverlässigen, schnell einsetzbaren Tests auf das neue Virus SARS-CoV-2 gearbeitet. Seit ein paar Wochen gibt es verschiedene Tests, mit denen im Labor auf das Vorhandensein des Virus direkt und auf Antikörper gegen SARS-CoV-2, die im Verlauf einer COVID-19 Erkrankung entstehen, getestet werden kann. Grundsätzlich unterscheidet man:

- Direkter Nachweis des Virus
- Indirekter Nachweis des Virus: Testung auf Antikörper

Direkter Nachweis des Virus

Diese auf Basis der Sars-CoV-2-Gensequenzen entwickelten Tests zeigen das Erbgut des Virus an. Zu Beginn der Infektion kann das Virus direkt aus einem Abstrich der oberen Atemwege nachgewiesen werden. Herr Prof. Drosten gehörte mit seiner Arbeitsgruppe an der Berliner Charité zu den ersten Wissenschaftlern, dem es gelungen ist, so ein Testsystem zu etablieren. Eine spezielle RT-PCR (Reverse Transkriptase - Polymerase Chain Reaction), die Abkürzung RT-PCR beschreibt den Ablauf dieses Verfahrens.



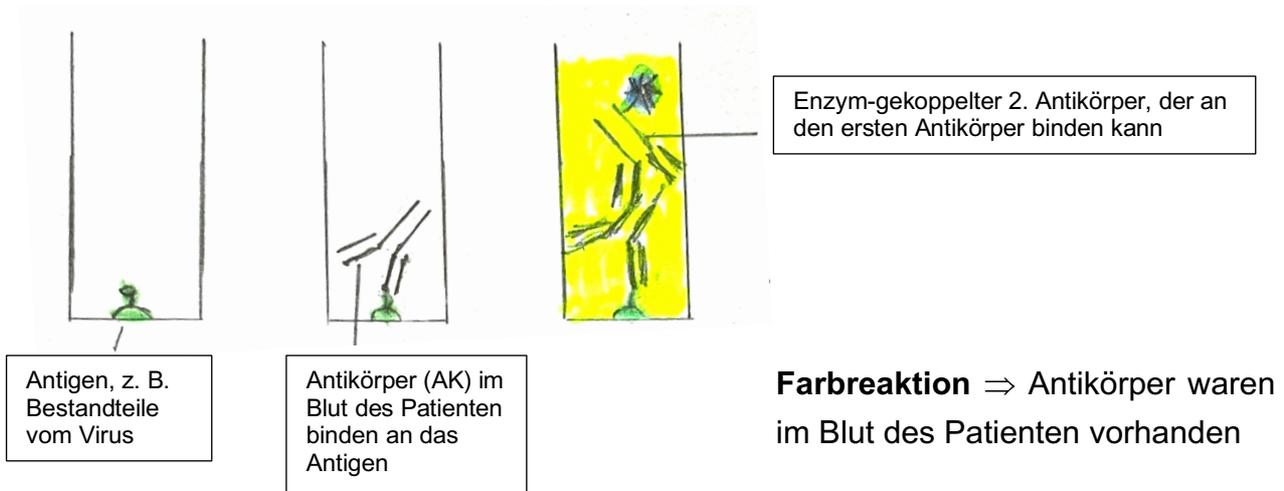
Aus dem Untersuchungsmaterial wird die virale Erbsubstanz isoliert (a.) Das Virus SARS-CoV-2 hat RNA als Erbsubstanz, von dieser Virus-RNA wird eine DNA-Kopie erstellt, sie wird in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben (reverse Transkription) (b.). Die Virus RNA wird durch eine Ribonuklease (RNase) abgebaut (c.). Das Umschreiben von RNA in cDNA ist nötig, weil der zweite Schritt, die PCR, nur mit DNA funktioniert. Der komplementäre DNA-Strang wird synthetisiert (d.). Mittels spezifischer Primer und einer DNA-Polymerase wird in mehreren Zyklen die Erbsubstanz des Virus exponentiell vervielfältigt (e.). Durch den Einsatz fluoreszierender Farbstoffe ist ersichtlich, ob die gesuchten Sequenzen des Virus vorliegen oder nicht (f.).

(Beachten Sie dazu bitte auch das LoLa-Arbeitsmaterial: (1) PCR Polymerase Chain Reaction).

Indirekter Nachweis des Virus: Testung auf Antikörper

Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 reagiert das Immunsystem der betroffenen Person nach einer bestimmten Zeit im Verlauf der Infektion mit der Produktion verschiedener Arten von spezifischen Antikörpern gegen SARS-CoV-2: Während der Infektion beginnt das Immunsystem zunächst als direkte Reaktion auf den Krankheitserreger IgM und das Schleimhaut-assoziierte Immunglobulin A (IgA) zu produzieren, später ca. ab Tag 14 wird IgG produziert. Antikörper kann man mit einem Enzym-gekoppelten Immunbindungstest (ELISA) nachweisen. ELISA steht für die englische Beschreibung Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Dabei können die während der Virusinfektion gebildeten Antikörper im Blut durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion aufgrund einer Enzym- Farbreaktion nachgewiesen werden. Dabei sind z.B. die Böden von Reaktionsgefäßen mit Bestandteilen des Virus, dem sogenannten Antigen (Ag), beschichtet. Nach Zugabe des Blutes binden diese Antikörper sich fest an das passende Antigen (z.B. SARS-CoV-2 Bestandteile) „Schlüssel-Schloss-Prinzip“. Es erfolgt ein Waschschrirt. Anschließend wird ein zweiter Antikörper, der Enzym-gekoppelt ist, zugegeben. Dieser bindet sich an den ersten Antikörper. Erneut erfolgt ein Waschschrirt. Nach Zugabe eines Substrates zeigt sich eine Farbreaktion.

Grundprinzip ELISA zum Nachweis von Antikörpern:



Frage 2: Erläutern Sie, wie der *ELISA Test* aussieht, wenn keine Antikörper im Blut des Patienten vorhanden sind:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Sensitivität und Spezifität eines Tests:

Sensitivität und Spezifität sind wichtige Kenngrößen von Tests.

Die **Sensitivität** gibt an, mit welchem Prozentsatz der Test bei infizierten Personen tatsächlich positiv ausfällt. Wenn jemand ein negatives Testergebnis erhält, der infiziert war, spricht man von "falsch-negativ".

Die **Spezifität** eines Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass nicht infizierte gesunde Personen im Test als gesund erkannt werden. Wenn jemand ein positives Ergebnis erhält, der gar keine Infektion hatte, spricht man von "falsch-positiv". Grund könnte beispielsweise eine Kreuzreaktivität sein. Der Test registriert z. B. eine Infektion mit einem anderen Coronavirus, die die Person vielleicht früher einmal durchgemacht hat.

Diagnostische Schnelltests, z. B. Lateral-Flow-Tests, die ohne Laborequipment ähnlich wie ein Schwangerschaftstest durchzuführen sind, sollen eine rasche Diagnostik zeigen, dies geht häufig zu Lasten der Spezifität (Bsp. Schnelltest IgG/IgM Antikörper).

Frage 3: Warum sind falsch positive Antikörpertests ein großes Problem?

.....
.....
.....
.....

Frage 4: In der Packungsbeilage eines SARS-CoV-2-Antikörpertests wird angegeben, dass der Test auch bei 5 von 100 Personen, die die Krankheit nicht durchgemacht haben, ein positives Ergebnis zeigt. Geht man davon aus, dass bis jetzt wohl nur ca. 1% der Allgemeinbevölkerung eine Infektion durchgemacht hat, gibt der Test durchschnittlich auf 100 getestete Personen 6 positive Ergebnisse. Wie hoch ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit, dass der Test ein richtiges Ergebnis bei einem positiven SARS-CoV-2 -Antikörpertest anzeigt? Wie ändert sich diese, wenn die „Durchseuchung der Bevölkerung“ bei 30% liegt?

.....
.....
.....
.....

Hinweis:

Das Robert Koch Institut erfasst täglich die aktuelle Lage der Covid-19 Pandemie und gibt Empfehlungen für die Bevölkerung in Deutschland. Die Internetseiten des Robert Koch Instituts (www.rki.de), der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (www.bzga.de) und des Redaktionsnetzwerks Deutschland (rnd.de) liefern zahlreiche Informationen und Links zum Thema, die zum Teil bei der Erstellung dieses Arbeitsmaterials verwendet wurden. Empfehlenswert sind auch die regelmäßigen aktuellen Podcasts von den Virologen Prof. Alexander Kekulé („Kekulé's Corona-Kompass“) und Prof. Dr. Christian Drosten („Coronavirus-Update“) zur aktuellen Pandemie.