

**Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe – Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**( Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp )**

**Infektionen subpartal  
( Eine Literaturübersicht )**

**Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Daniel Szabados  
aus Pfarrkirchen  
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. habil. E.R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Folwaczny  
Prof. Dr. B. Belohradsky

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 02. 2005

Meinen Eltern,  
meiner Schwester Tanja  
und meinem Bruder Dominik,  
sowie  
meiner Freundin Michaela

## **INHALTSVERZEICHNIS**

	Seite
Inhaltsverzeichnis	3
<b>1. <u>Einleitung</u></b>	
1.1. Begriffserklärung	7
1.2. Infektionsgefahr subpartal	9
<b>2. <u>Fragestellung</u></b>	10
<b>3. <u>Ergebnisse</u></b>	
<b>3.1. Herpes Simplex Viren Typ1/ Typ2</b>	
3.1.1. Erreger/ Pathogenese	11
3.1.2. Inzidenz	17
3.1.3. Klinische Manifestation	20
3.1.4. Diagnostik	24
3.1.5. Transmission subpartal	29
3.1.5.1 Einflussfaktoren auf die Transmission subpartal	32
3.1.6. Therapie/ Prävention	43

<b>3.2.</b>	<b>Zytomegalieviren</b>	
3.2.1.	Erreger/ Pathogenese	50
3.2.2.	Inzidenz	52
3.2.3.	Klinische Manifestation	54
3.2.4.	Diagnostik	55
3.2.5.	Transmission subpartal	56
3.2.6.	Therapie/ Prävention	61
<b>3.3.</b>	<b>Humane Papillomaviren</b>	
3.3.1.	Erreger/ Pathogenese	62
3.3.2.	Inzidenz	68
3.3.3.	Klinische Manifestation	70
3.3.4.	Diagnostik	72
3.3.5.	Transmission subpartal	75
3.3.6.	Therapie/ Prävention	79
<b>3.4.</b>	<b>Chlamydien</b>	
3.4.1.	Erreger/ Pathogenese	80
3.4.2.	Inzidenz	83
3.4.3.	Klinische Manifestation	85
3.4.4.	Diagnostik	87
3.4.5.	Transmission subpartal	89
3.4.6.	Therapie/ Prävention	91

<b>3.5.</b>	<b>B-Streptokokken</b>	
3.5.1.	Erreger/ Pathogenese	93
3.5.2.	Inzidenz	95
3.5.3.	Klinische Manifestation	98
3.5.4.	Diagnostik	101
3.5.5.	Transmission subpartal	102
3.5.5.1.	Einflussfaktoren auf die Transmission subpartal	103
3.5.6.	Therapie/ Prävention	107
<b>3.6.</b>	<b>Candida albicans</b>	
3.6.1.	Erreger/ Pathogenese	112
3.6.2.	Inzidenz	117
3.6.3.	Klinische Manifestation	121
3.6.4.	Diagnostik	124
3.6.5.	Transmission subpartal	126
3.6.6.	Therapie/ Prävention	129
<b>3.7.</b>	<b>Gonokokken</b>	
3.7.1.	Erreger/ Pathogenese	134
3.7.2.	Inzidenz	136
3.7.3.	Klinische Manifestation	138
3.7.4.	Diagnostik	140
3.7.5.	Transmission subpartal	142
3.7.6.	Therapie/ Prävention	143

4.	<b><u>Diskussion</u></b>	147
5.	<b><u>Zusammenfassung</u></b>	169
6.	<b><u>Schlussfolgerungen</u></b>	173
7.	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	176
8.	<b><u>Danksagung</u></b>	230
9.	<b><u>Lebenslauf</u></b>	231

## **1. Einleitung**

### **1.1. Begriffserklärung**

Nicht zuletzt die seit einigen Jahren zu registrierende Pandemie durch das Humane Immunschwäche Virus (HIV), und das zunehmende Auftreten des dadurch hervorgerufenen Erworbenen Immunschwäche-Syndroms (AIDS), haben die Aufmerksamkeit einer breiten Öffentlichkeit auf sexuell und vertikal übertragbare Infektionskrankheiten gelenkt.

Für Gynäkologen und Neonatologen sind derartige Krankheitserreger aber schon seit vielen Jahrzehnten von enormer Bedeutung. 1974 wurde die Abkürzung „TORCH“ international etabliert, um eine Gruppe von Erregern hervorzuheben, die in der Ätiologie kongenitaler und peripartaler Säuglingsinfektionen eine wichtige Rolle spielen. Es waren dies Toxoplasmose, Rubella, das Zytomegalievirus und das Herpes-Simplex-Virus (214). Das Ziel war, eine Art Kurzzusammenfassung über die wichtigsten pathogenen Keime in der Schwangerschaft zu erstellen, wobei der Anspruch auf Vollständigkeit aber bereits nach einigen Jahren nicht mehr erfüllt werden konnte. Mittlerweile muss das Erregerspektrum unter anderem um Keime wie z.B. B-Streptokokken, Gonokokken und Chlamydien erweitert werden.



Da international teilweise sehr uneinheitliche und verwirrende Definitionen bezüglich der Nomenklatur der diversen neonatalen Infektionsmodi vorherrschen, seien hier die in Deutschland verwendeten Termini nochmals kurz zusammengefasst:

***Infektionswege:***

- intrauterin, in utero,  
kongenital, konnatal:           transplazentar über zellgebundene  
Virämie der Mutter;  
als aufsteigende Genitalinfektion;
- subpartal, intrapartal,  
peripartal:                       während des Geburtvorganges,  
im infizierten Geburtskanal;
- postpartal, postnatal:       durch Muttermilch, Speichel;  
Tränensekret nach der Geburt.

## **1.2. Infektionsrisiko subpartal**

Im Rahmen von Titrationsversuchen mit diversen Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Viren konnte 1998 die Schutzwirkung der fetalen Membranen *in vitro* eindeutig wissenschaftlich bestätigt werden (254). Mit dem Blasensprung zu Beginn des Geburtsvorganges geht diese wichtige Barriere verloren. Bei der Passage der mütterlichen Geburtswege wird das Neugeborene unter Umständen mit einem breiten Erregerspektrum konfrontiert.

In der internationalen gynäkologischen und geburtshilflichen Fachliteratur wird das Risiko der subpartalen Transmission von mütterlichen Krankheitserregern auf den Säugling meist nur beiläufig thematisiert. Es existieren kaum Arbeiten, welche explizit die intrapartale Keimübertragung auf das Kind illustrieren.

## **2. Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit ist, bei der Fülle an Literatur zu Infektionskrankheiten in der Gynäkologie und Geburtshilfe, die Bedeutung der zum Geburtszeitpunkt infizierten mütterlichen Geburtswege als Kontaminationsquelle des Neugeborenen darzustellen.

Die Literaturrecherche fand primär über das Internet statt. Als weiteres Medium habe ich mich öffentlicher Einrichtungen, z.B. der Bayerischen Staatsbibliothek München sowie der Medizinischen Universitätsbibliothek München Großhadern bedient.

Folgende Keime sollen hinsichtlich Epidemiologie, Diagnostik, klinischer Manifestation, Übertragungsmöglichkeit während des Geburtsvorganges, sowie therapeutischer und präventiver Maßnahmen kritisch betrachtet werden:

*Herpes Simplex Viren Typ 1 und Typ 2*

*Zytomegalieviren*

*Humane Papillomaviren*

*Chlamydien*

*Streptokokken der Gruppe B*

*Candida albicans*

*Neisseria gonorrhoeae*

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Herpes Simplex Viren Typ 1 und Typ 2

##### 3.1.1. Erreger/ Pathogenese

Die in der Gynäkologie und Geburtshilfe klinisch bedeutsamen Herpes Simplex Viren Typ 1 und Typ 2 sind große Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Viren, in deren Zentrum die virale DNA als linearer Doppelstrang vorliegt. Zur Familie der 8 humanen Herpesviren gehören das Zytomegalievirus, Varizella-Zoster-Virus, das Epstein-Barr-Virus und die humanen Herpesviren 1, 2, 6, 7, und 8 (253, 180).

Das Herpes Simplex Virus Typ 1 und Typ 2 (HSV-1, HSV-2) und das Varizella Zoster Virus (VZV) umfassen dabei die Gruppe der Alpha-Herpesviren, denen unter anderem das Vorkommen in einer Latenzphase gemeinsam ist.

Humane Herpesviren:

Tabelle Nr.1; modifiziert nach Lautenschlager (180)

<i>Alpha-Herpesviren</i>	
HSV-1	Herpes simplex Virus Typ 1
HSV-2	Herpes simplex Virus Typ 2
VZV	Varizella-Zoster-Virus
<i>Beta-Herpesviren</i>	
CMV	Zytomegalie-Virus
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HHV-7	Humanes Herpesvirus 7
<i>Gamma-Herpesviren</i>	
EBV	Epstein-Barr-Virus
HHV-8/KSHV	Humanes Herpesvirus 8/ Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus

Die virale DNA befindet sich innerhalb einer Proteinstruktur, dem icosapentahedralen Kapsid. Das Kapsid besteht aus 162 Kapsomeren und wird von einer Hüllschicht aus Strukturproteinen, dem Tegument, umgeben. Diesem liegt außen noch eine Einheitsmembran auf (253).

In dieser Hüllschicht befinden sich Glykoproteine, bei Herpes Simplex Viren 11 verschiedene, die für die Infektiosität der HSV von enormer Bedeutung sind.

Sie koordinieren die Adhäsion und Penetration der kontaminierten Zelle, initiieren die Expression von Immunglobulin- und Komplementrezeptoren an deren Oberfläche und führen zur Aktivierung der zellulären und humoralen Immunantwort (105). Das Genom von HSV besteht aus ca. 150000 Basenpaaren, die DNA verschlüsselt mehr als 85 Polypeptide (253).

Alle Herpesviren besitzen die Fähigkeit, nach erfolgter Erstinfektion in eine Latenzphase einzutreten, und lebenslang in den Sakralganglien des Wirtsorganismus zu verharren. Bei Kontakt eines seronegativen Individuums mit HSV kommt es zur Bindung der bereits beschriebenen transmembranen viralen Glykoproteine an Heparansulfat-Glykosamin-Glykan-Rezeptoren, die an der Zelloberfläche der zu infizierenden Epithelzelle exprimiert werden (27).

Innerhalb der Inkubationszeit von 2-12 Tagen erfolgt dann die Replikation von HSV im befallenen Epithel nach folgendem Muster:

Replikation des Herpes Simplex Virus, adaptiert nach Roizman und Sears (253):

1. Anlagerung eines Virus an die Zelloberfläche einer Ganglienzelle und Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran; virale

---

Proteine wie das virion host shutoff protein (VHS) und der alpha-trans-inducing-factor ( $\alpha$ -TIF) gelangen ins Zytoplasma der Zelle, ebenso das Nukleokapsid mit der viralen DNA .

2. Durch Kernporen gelangt virale DNA in den Zellkern und nimmt zirkuläre Form an (Episomen);  $\alpha$ -TIF induziert die Transkription von „ $\alpha$ -immediate genes“.

3. Fünf Genprodukte der „ $\alpha$ -immediate genes“ werden im Zytoplasma gebildet, gelangen zurück in den Kern, wo sie die Transkription der  $\beta$ -Gene induzieren. Zu diesem Zeitpunkt setzt die Degradation des Chromatins und dessen Verlagerung an den Rand des Kerns ein. Die virale DNA-Replikation läuft weiter; es werden dabei die Concatamere gebildet, in denen die Kopien der viralen DNA in Kopf-zu-Schwanz-Verbindungen organisiert sind.

4. In einer weiteren Replikationsrunde werden schließlich die  $\gamma$ -Gene transkribiert und translatiert, die entsprechenden Strukturproteine kommen zurück in den Kern.

5. Nun bilden Kapsid-Proteine ein leeres Kapsid, in welches aus Concatameren ausgeschnittene virale DNA verpackt wird und virale Proteine integriert werden.

6. Virale Glykoproteine und Tegument Proteine sammeln sich an der Innenseite der Kernmembran; dorthin gelangen die Kapside und erhalten ihre Hülle.

7. Über das endoplasmatische Retikulum werden die reifen Viruspartikel an die Zelloberfläche transportiert, und

8. in den Extrazellularraum freigegeben.

Ist die Infektion abgeschlossen, tritt das Virus in seine Latenzphase ein, wobei die DNA in einer extrachromosomalen zirkulären Form als Episom vorliegt. Es ist bei mehreren Versuchen an Mensch und Tier dokumentiert worden, (253) dass bei der Primärinfektion der Haut oder Schleimhaut das Virus intraaxonal über periphere Nerven zu sensiblen Ganglien, bei Infektionen im Genitalbereich zu den Sakralganglien, migriert. Hier liegen Konditionen vor, die eine  $\alpha$ -Genexpression unterdrücken. Dadurch wird eine Replikation unmöglich und eine Latenz erst möglich gemacht. Mit Hilfe des „nerve growth factors“ wird das Octamer assoziierte Protein-2 (OTC<sub>2</sub>) produziert (185). Es bindet an den gleichen Promotorabschnitt wie  $\alpha$ -TIF, blockiert aber den Beginn einer geordneten Replikation, welche infektiöse Viren freisetzen würde. Stattdessen werden so genannte „Latenz assoziierte Transkripte“ repliziert, aber nicht translatiert (154). Derart maskiert persistiert die virale DNA in den Ganglienzellen, die Erkennung der infizierten Zelle durch die Immunabwehr des Wirtsorganismus bleibt aus.

Durch verschiedene physikochemische Reize wie Fieber, Menstruationsbeschwerden, Stress oder UV-Licht kann es zur Reaktivierung der latenten Viruszellen kommen, wobei die dabei ablaufenden Regulationsmechanismen noch nicht völlig geklärt sind. Durch veränderte Bedingungen in den Ganglienzellen bleibt die Suppression der „ $\alpha$ -immediate genes“ (253) durch OTC<sub>2</sub> nicht länger bestehen und die virale Replikation schreitet wieder fort. Dieser Mechanismus wird vornehmlich durch zyklisches Adenosin Monophosphat (cAMP) reguliert (181). Nach Bindung eines exogenen Agens, wie z. B. Prostaglandin E<sub>2</sub>, an die Zelloberfläche einer latent infizierten Ganglienzelle, steigt mit Hilfe der Adenylat-Zyklase die intrazelluläre Kon-

zentration von cAMP an. Dadurch stimulierte Proteinkinasen phosphorylieren Proteine, die wiederum bestimmte Teile des HSV Genoms, sogenannte „cAMP responsive elements“ (CRE), aktivieren (181).

Diese leiten nun die virale Transkription ein, die humanen Enzymsysteme werden zur DNA- Replikation benutzt, am Ende steht die Reifung infektiöser Viruspartikel (253) unter Ausbildung eines Rezidivs.

Die genitale Infektion mit HSV-Typ 1 oder mit HSV-Typ 2 verläuft überwiegend asymptomatisch oder so unspezifisch, dass die Herpesanamnese leer bleibt.

Sowohl bei **Schwangeren**, als auch bei nichtgraviden Patientinnen, verläuft die *Primärinfektion*, wie auch das *Rezidiv*, in **75 bis 90 %** der Fälle entweder vollkommen **asymptomatisch** oder ohne typische klinische Zeichen. Weniger als 10 % der klinischen Erstmanifestationen werden als solche diagnostiziert (340, 195).

Entwickelt sich ein Rezidiv, besteht eine enge Korrelation zwischen dem Virustyp und dem Ort der klinisch manifesten Reaktivierung.

Der HSV-Typ 2 rezidiert überwiegend im Genitalbereich.

Patientinnen mit einer klinisch inapparenten genitalen HSV-Typ 2-Infektion wirken über einen längeren Zeitraum als Virusausscheiderinnen als bei einer HSV-Typ 1-Infektion (299).

Dies erklärt, dass *90 % aller genitalen Herpesrezidive die Folge von HSV-Typ 2-Infektionen sind* (340).



Rezidivierende Herpesläsionen und die asymptomatische Ausscheidung des HSV im Mundraum sind in der Regel die Folge einer HSV-Typ1-Infektion.

Aufgrund einer partiellen Antikörperkreuzreaktion bietet eine vorangegangene HSV-Typ 1-Infektion einen gewissen Schutz, bewahrt den Wirt aber nicht vor einer HSV-Typ 2-Infektion und umgekehrt. Der Verlauf einer genitalen HSV- Typ 2-Infektion ist nach einer durchlaufenen oralen HSV-Typ 1-Infektion häufig subklinisch oder klinisch milder (68).

Obwohl eine orale HSV-Typ 1-Infektion im Kindesalter vermutlich das Risiko einer genitalen HSV-Typ 1-Infektion im Erwachsenenalter verringert (352), werden nahezu *40 % aller primären genitalen Herpesläsionen von HSV-Typ 1 ausgelöst* (340).

### 3.1.2. Inzidenz

In absoluten Zahlen schwanken die Angaben zur Häufigkeit der neonatalen Herpes Simplex Infektion erheblich.

Nach Martius (195) kommt in Deutschland auf 2000 bis 10000 Geburten eine neonatale Herpesinfektion.

Während die Angaben in neueren Untersuchungen aus den Vereinigten Staaten von Amerika bei 1/5000 und 1/7500 liegen (253), belaufen sich die Zahlen aus Mitteleuropa auf ca. 1/14000 (62) bis 1/25000 (315). Mit durchschnittlich 1,65 schweren neonatalen Herpesinfektionen pro 100000 Geburten erkrankten in Großbritannien deutlich weniger Säuglinge als im europäischen Vergleich (328).

Eine Studie aus Skandinavien belegt 1/20000 Erkrankungen pro Geburt (93).

In den Vereinigten Staaten von Amerika und in weiten Teilen Europas wird der Herpes genitalis in etwa 70% bis 80% der Fälle vom Virus Typ 2 hervorgerufen, 20% bis 30 % vom Virus Typ 1 (156, 229, 68, 60, 174).

In den letzten Jahren lässt sich allerdings in einigen europäischen Ländern eine erhöhte genitale Befallsrate mit HSV-Typ 1 beobachten.

In England stieg der Anteil an genitalen HSV-Typ 1-Infektionen in den letzten Jahren auf 40 bis 50 % an (360, 256).

In neueren Arbeiten aus Skandinavien werden 51 bis 64 % des primären klinischen Herpes genitalis dem HSV-Typ 1 zugeordnet (174, 186).

---

Neuere serologische Untersuchungsreihen zeigten in der deutschen Bevölkerung 1996/97 eine HSV-1-Durchseuchungsrate von 72,5% (362). Die Primärinfektion erfolgt für gewöhnlich im Kleinkindalter im Orofazialbereich an Haut- oder Schleimhautgrenzen durch HSV-1. Durch Körperkontakt werden mindestens 50 % infiziert und dadurch seropositiv, klinisch manifest wird die Infektion dabei meist nicht. Im internationalen Vergleich konnten sogar Seroprävalenzen von 50-85% HSV-1 Antikörper nachgewiesen werden (214).

Zu einem zweiten Durchseuchungsschub kommt es im postpubertalen Alter als Folge von Intimpartnerschaften, erst dann gewinnt auch das HSV 2 epidemiologisch an Bedeutung.

Aktuelle Daten zur HSV-2-IgG-Seroprävalenz bei Erwachsenen in Deutschland liegen in der Arbeit von Wutzler bei 12,8% (362).

In den USA wurde von 1988 bis 1994 eine Zunahme der HSV-2-IgG-Seroprävalenz um 30 % im Bezug auf Vergleichsdaten von 1976 bis 1980 beobachtet. Die HSV-Typ 2-Prävalenz stieg hier von 16 % auf 21,9 % an (175).

Das Infektionsmaximum in den diversen Studien liegt bei jungen Erwachsenen aus niedrigen sozialen Schichten mit häufig wechselnden Sexualpartnern. Frauen sind durchschnittlich häufiger betroffen als Männer (175).

Die HSV-2-Antikörperprävalenz bei Schwangeren in Deutschland lag 1998 in einer Studie von Enders bei 8,9 % (84).

Internationale Vergleichsstudien aus Frankreich und Irland liegen hier bei 17 % (175).

**Zum Zeitpunkt der Geburt wird bei 0,3 % der Schwangeren das HSV-1 oder HSV-2 in den Geburtskanal ausgeschieden (365, 233).**

Aufgrund der regionalen epidemiologischen Abweichungen kommt es auch bezüglich des Erregerspektrums des Herpes neonatorum zu Differenzen.

In **Deutschland**, weiten Teilen **Europas** und in den **USA** ist der **Herpes neonatorum in mindestens 66 %** aller Infektionen ätiologisch auf **HSV-Typ 2** und in **33 %** auf **HSV-Typ 1** zurückzuführen, in **England** hält sich das Verhältnis mit **50 % HSV-Typ 1** und **50 % HSV-Typ 2** die Waage (180, 360).

In Japan tritt fast ausschließlich der genitale HSV-Typ 1 auf.

Somit handelt es sich hier beim Herpes neonatorum überwiegend um eine HSV-Typ 1-Infektion (207).

### 3.1.3. Klinische Manifestation

Die Infektion des Neugeborenen mit HSV führt zum sogenannten *Herpes neonatorum*.

Hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes und des Krankheitsverlaufes werden die einzelnen Stadien wie folgt differenziert:

*Lokale Infektion der Haut, des Auges und des Mundes (SEM);*

*Mitbefall des zentralen Nervensystems(ZNS)*

oder *disseminierter Verlauf* (348).

Bei 40 % aller infizierten Säuglinge manifestiert sich das HSV lokal an Haut, Mund- und Genitalschleimhaut sowie den Konjunktiven.

Von den ersten Symptomen bis zur Sicherung der Diagnose vergehen dabei im Durchschnitt 4,8 Tage (348). Kurz nach der Geburt weist das Neugeborene in der Regel keinerlei Symptome auf. Klinische Manifestationen unmittelbar postpartal sind vermutlich auf einen vorzeitigen Blasensprung zurückzuführen. Die obligate Entwicklung der Hautläsionen verläuft über Flecken und flüssigkeitsgefüllte Bläschen auf erythematöser Basis über ein bis zwei Tage. Obwohl diese Läsionen oft weit verteilt auftreten werden sie häufig zuerst an Stellen eines Traumas, wie z. B. um die Augen und die Nasenlöcher herum, oder an der Kopfschwarte als Sitz von Skalpelektroden, entdeckt (225).

Gelegentlich tritt die Hautveränderung des neonatalen Herpes in einer zosterähnlichen Ausbreitungsform entlang der Dermatome auf (213).

Die Entzündung der Konjunktiven ist Teil der SEM-Infektion, aber klinisch zeigt sich, dass es kaum zu einer Beteiligung der Mundschleimhaut kommt. Die am leichtesten zu diagnostizierende Form des neonatalen HSV ist die Hautinfektion. Falls bei einem Säugling

Bläschen auftreten, muss immer an eine Herpesinfektion gedacht werden, solange bis keine andere Erkrankung nachgewiesen werden kann. Differentialdiagnostisch sind Impetigo bullosa und eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* abzuklären.

Unbehandelt kommt es bei ca. 75% der betroffenen Kinder zu einem Befall des zentralen Nervensystems oder zur disseminierten Erkrankung (350).

In den ersten Lebensjahren treten die Hauteruptionen oft wiederholt auf, nach Whitley (345) traten bei 27% der Säuglinge, die vier Wochen antiviral behandelt wurden, Rezidive auf. Nach weiteren 6 Monaten entwickelte sich bei mindestens 46% der Säuglinge ein Herpes rezidivans. Charakteristisch ist das Auftreten von Symptomen in nur einer oder zwei Körperregionen, nach 2 bis 3 Tagen kommt es dann üblicherweise zur Spontanremission. Es scheint, dass für Kinder ab drei SEM-Rezidiven innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auch eine erhöhte Gefährdung des zentralen Nervensystems besteht.

Mit einem Anteil von 35 % stellt die *Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS-Infektion)* die zweithäufigste Form des Herpes neonatorum dar (348, 299).

Sie bricht meistens um den 17. Lebenstag herum aus; vom ersten klinischen Zeichen bis zur Diagnose vergehen durchschnittlich fünf Tage (348). Typische Symptome sind Fieber und Teilnahmslosigkeit, der Liquor ist gewöhnlich blutig und beinhaltet 50 bis 100 Leukozyten pro mm<sup>3</sup>. Das EEG ist lediglich diffus abnormal, das anfänglich noch unauffällige Schädelcomputertomogramm weist über einen Zeitraum von einigen Tagen, bis hin zu mehreren Wochen, zunehmend Areale hämorrhagischer Nekrosen und atrophischer Hirnmasse auf (220).

Bei durchschnittlich 60 % aller Neugeborenen mit einer ZNS-Infektion treten im Laufe der Erkrankung auch Hautbläschen auf (348). Die Hautsymptome werden in vielen Fällen oft erst einige Tage nach Beginn der neurologischen Symptome apparent, mitunter fehlen sie völlig.

Die Letalitätsrate eines nichttherapierten Befalls des zentralen Nervensystems beträgt mehr als 50%, weniger als 10% der überlebenden Säuglinge entwickeln sich normal. Als schwerwiegende Spätfolgen sind geistige Retardierung, Anfallsleiden sowie motorische und visuelle Störungen (346) zu nennen.

25 % aller neonatalen Herpesinfektionen verlaufen *disseminiert* mit Multiorganbeteiligung. Es handelt sich dabei um die seltenste, aber auch gefährlichste Form des neonatalen Herpes Simplex.

Unmittelbar postpartal erscheinen die meisten Säuglinge gesund. Bereits im Frühstadium der Infektion kommt es zum Multiorganbefall, die herpestypischen Bläschen und Ulzera sind initial nicht zu beobachten und können bei 20% der erkrankten Säuglinge auch im weiteren Krankheitsverlauf gänzlich fehlen (348, 12). Die ersten Symptome treten bereits in den ersten 24 Stunden nach der Geburt, üblicherweise aber nach  $10,5 \pm 0,7$  Tagen auf (348, 299).

Im Durchschnitt vergehen  $4,4 \pm 0,4$  Tage vom Auftreten erster Infektionszeichen bis zur Diagnosesicherung. Die kurze Inkubationszeit steht für eine akute Virämie die zu einem Befall aller Organe, vornehmlich Leber und Nebennieren, führt (346, 12, 112). Außerdem sind Lunge, Gehirn, Kehlkopf, Trachea, Ösophagus, Magen, der untere Gastrointestinaltrakt, Milz, Niere, Pankreas und Herz betroffen. Als häufige Krankheitsbilder treten Hepatitis, Ikterus, Hepatomegalien, intra-

vaskuläre Koagulopathien, respiratorische Insuffizienz und radiologisch darstellbare Pneumonie auf. In 60% der Fälle kommt es im Krankheitsverlauf zur Hautmanifestation in Form der herpestypischen Bläschen und Ulzerationen. Die pulmonale Beteiligung tritt in der Regel ebenfalls erst einige Tage nach Krankheitsbeginn auf, wobei Barker (28) sowie Hubbell (138) von der neonatalen Pneumonie als Prodromalerscheinung einer disseminierten Herpes Simplex Infektion berichten.

Ohne Therapie liegt die Mortalitätsrate bei 75% (350), die häufigsten Todesursachen sind Schock, intravaskuläre Koagulopathie, HSV Pneumonie sowie Neurodegeneration und Krämpfe.

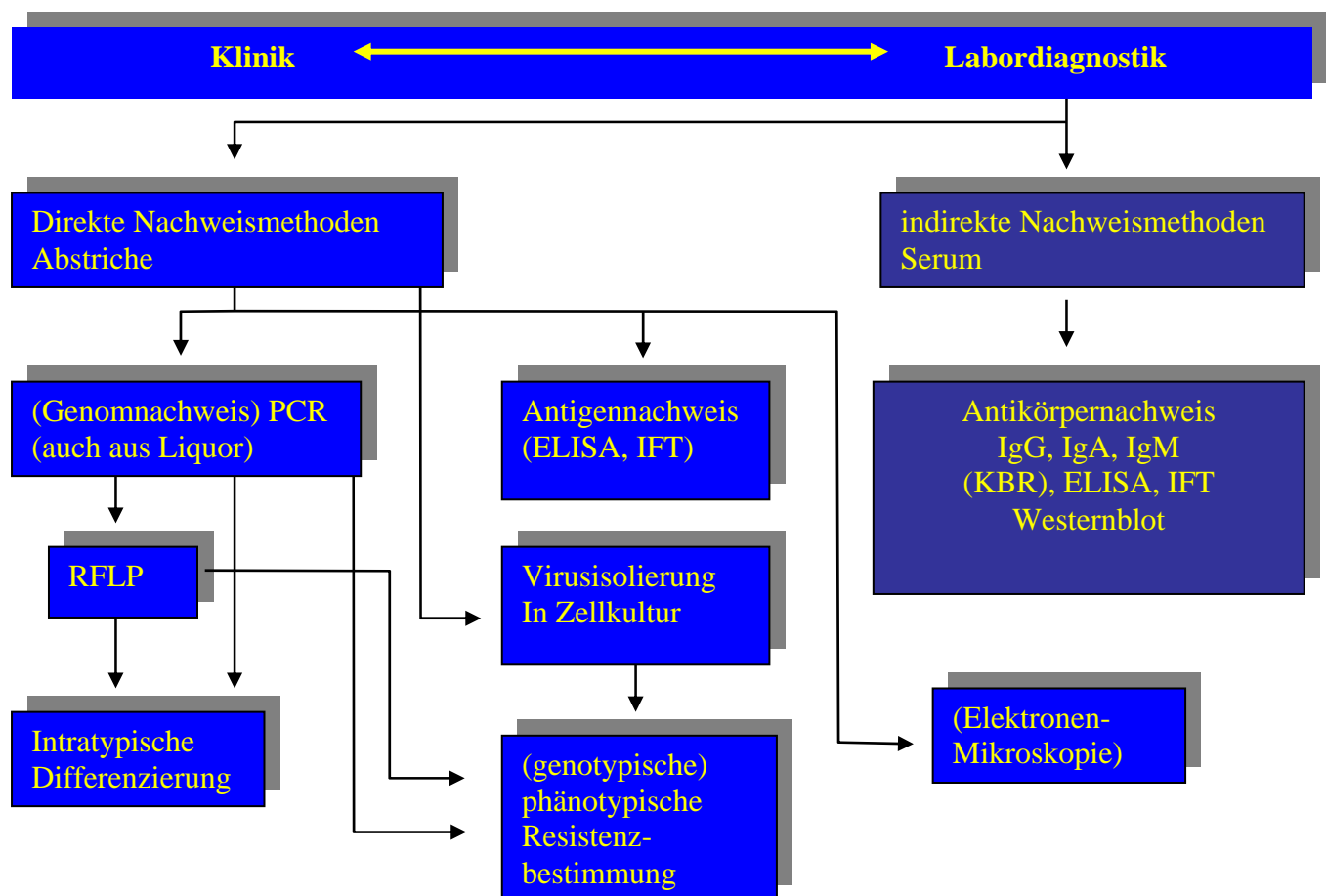


### 3.1.4. Diagnostik

Aufgrund der sehr unspezifischen Symptomatik der zentralnervösen und der disseminierten neonatalen Herpesinfektion ist die definitive Diagnosesicherung anhand klinischer Symptome meist unmöglich.

Für die Labordiagnostik der Herpes genitalis Infektion steht eine breite Palette virologischer und virusserologischer Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Herpesdiagnostik:  
Abbildung Nr.1; modifiziert nach Chenot und Doerr (60)



PCR: Polymerase-Kettenreaktion

IFT: Immunfluoreszenztest

ELISA: Enzymelinked Immunosorbent Assay

KBR: Komplementbindungsreaktion

RFLP: Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen

---

Die Labordiagnostik im Rahmen einer HSV-Infektion umfasst sowohl den direkten Virusnachweis als auch den Antikörpernachweis.

Der Goldstandard für die Laboratoriumsdiagnostik des Herpes genitalis ist der direkte Virusnachweis in der Zellkultur.

HSV sind gegenüber exogenen Einflüssen sehr sensibel, weshalb die Probengewinnung, der Transport und die Lagerung von entscheidender Bedeutung sind. Am Besten eignet sich zur Probeentnahme die Punktion eines Bläschen mit einer dünnen Kanüle oder ein Abstrich vom Grund einer frischen Ulzeration mit einem sterilen Tupfer. Die Isolation des HSV-1 oder -2 aus dem gewonnenen Abstrichmaterial ist mühelos mit einer Vielzahl von Zellkulturarten möglich. In der inokulierten Zellkultur lässt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen mikroskopisch ein zytopathogener Effekt (CPE) beobachten, oder das virale Antigen mittels spezifischer Antikörper nachweisen.

Mikroskopische Präparate in der Färbung nach Papanicolaou weisen zwar mit den typischen Einschlusskörperchen und mehrkernigen Riesenzellen eine hohe Spezifität auf, im Vergleich zur Zellkultur besitzen sie aber eine 50% niedrigere Sensitivität (25).

Weniger anfällig auf exogene Einflüsse, aber auch weniger sensibel ist der direkte Nachweis viraler Antigene mit spezifischen Antikörpern in einem Immunoassay, wie z. B. dem ELISA oder dem Immunfluoreszenztest. Er erlaubt die HSV-Typendifferenzierung und sollte zur Beurteilung der subpartalen Infektionsgefährdung des Neugeborenen gleichzeitig mit dem Zellkulturversuch angewandt werden (60).

Vorteil der Virusisolierung ist die Möglichkeit zur phäno-oder genotypischen Empfindlichkeitstestung gegen Virostatika.

---

Standardverfahren sind hier der „Virus Yield Reduction Assay“ und der „Plaque Reduction Assay“.

In den letzten Jahren konnte eine für die Routinediagnostik geeignete Resistenzbestimmung auf der Basis eines In-situ-ELISA etabliert werden. Die Testergebnisse sind hier bereits nach 2 Tagen verfügbar und mit den oben genannten Standardverfahren vergleichbar (243).

Die **sensitivste Methode**, mit der virales Genom im Abstrich bewiesen werden kann, ist die **Polymerasekettenreaktion (PCR)**.

Sie kommt als Nachweisverfahren sehr geringer Virusmengen zum Einsatz und weist in einzelnen Studien mit kleinen Testgruppen Sensitivitäten von 75-100% auf (329, 155, 60). Positive Testergebnisse bei bereits minimaler Virus-DNA stellen aber auch einen Nachteil dar, da damit auch klinisch bedeutungslose Rezidive oder nicht mehr infektiöse Erreger erfasst werden. Dadurch steigt die Rate der falsch positiven Ergebnisse.

Die PCR ist die Methode der Wahl zum Virusgenomnachweis im Liquor bei Verdacht auf eine Herpes-Enzephalitis. Sie hat die bis vor wenigen Jahren noch als unerlässlich geltende Gehirnbiopsie weitestgehend ersetzt (349, 259).

Mittels Restriktionsfragmentanalyse der PCR-Amplifikate gelingt die Differenzierung intratypischer Stammvarianten (349, 212, 154, 333).

Ein endogenes Rezidiv kann so von einer exogenen Infektion mit einer anderen Stammvariante unterschieden werden. Infektionsketten zwischen einzelnen Patienten können entwickelt werden.

---

Für den Antikörpernachweis stehen diverse Methoden zur Abklärung einer Infektion mit HSV- 1 oder HSV- 2 zur Verfügung. Klassische Methoden, wie die Komplementbindungsreaktion und der immer noch als Goldstandard geltende Westernblot, sind dabei zugunsten der modernen Immunoassays, wie dem ELISA oder dem indirekten Immunfluoreszenztest, in den Hintergrund gedrängt worden.

Die *modernen Immunoassays* weisen eine Sensitivität von mehr als 90% auf, die Anzahl an falsch positiven Ergebnissen ist minimal (25). Seit kurzem befinden sich auch typenspezifische ELISAs auf dem Markt, die auf gereinigten oder rekombinanten HSV-Glykoproteinen (gG1, gG2) basieren (340). Sie ersetzen die bisher angewandten Vollvirus-Antigen Systeme und erzielen so Sensitivitäten im Bereich des Westernblots.

Bei HSV lassen sich nur im Rahmen einer Primärinfektion erregerspezifische IgG-Antikörper erfassen.

Infiziert sich eine HSV-1-seropositive Frau mit HSV-2, so steigt der Titer der HSV-2-typischen Antikörper nur verzögert an.

Ein genitales Herpesrezidiv, wie auch anders lokalisierte Rezidive, können serologisch nicht diagnostiziert werden. In der Regel werden weder IgM- oder IgA-Antikörper gebildet, noch kommt es zu einer erneuten IgG-Titerbewegung (340, 360).

In der Diagnostik der disseminierten- und ZNS- Herpes Simplex Infektion kommen neben der Virusisolierung in der Zellkultur, PCR und Antikörpernachweis noch eine Reihe weiterer Methoden zum Einsatz.

Hinsichtlich der Dissemination sind Hypoxie, Azidose, Hyponatriämie, pathologische erhöhte Leberenzymwerte (Aspartat-Aminotransferase und  $\gamma$ -Glutamyltransferase), direkte Hyperbilirubinämie, Neutropenie und Thrombozytopenie hämorrhagisch abzuklären. Röntgenübersichtsaufnahmen von Thorax und Abdomen sollten ebenfalls angefertigt werden. Wie bereits kurz erläutert sind Schädel-Computertomographie, Elektroenzephalogramm und Magnetfeldresonanztomographie zwar abnormal, jedoch nicht spezifisch für HSV.

Differentialdiagnostisch abzuklären sind neben der unspezifischen Sepsis unter anderem eine Meningoenzephalitis, Hepatitis und Pneumonie, sowie andere durch Hautulzera gekennzeichnete Erkrankungen. Hierzu zählen Entero- und Varizella-Zosterinfektionen, Syphilis, Erythema toxicum, Acrodermatitis enteropathica, Incontinentia pigmenti.

### **3.1.5. Transmisson subpartal**

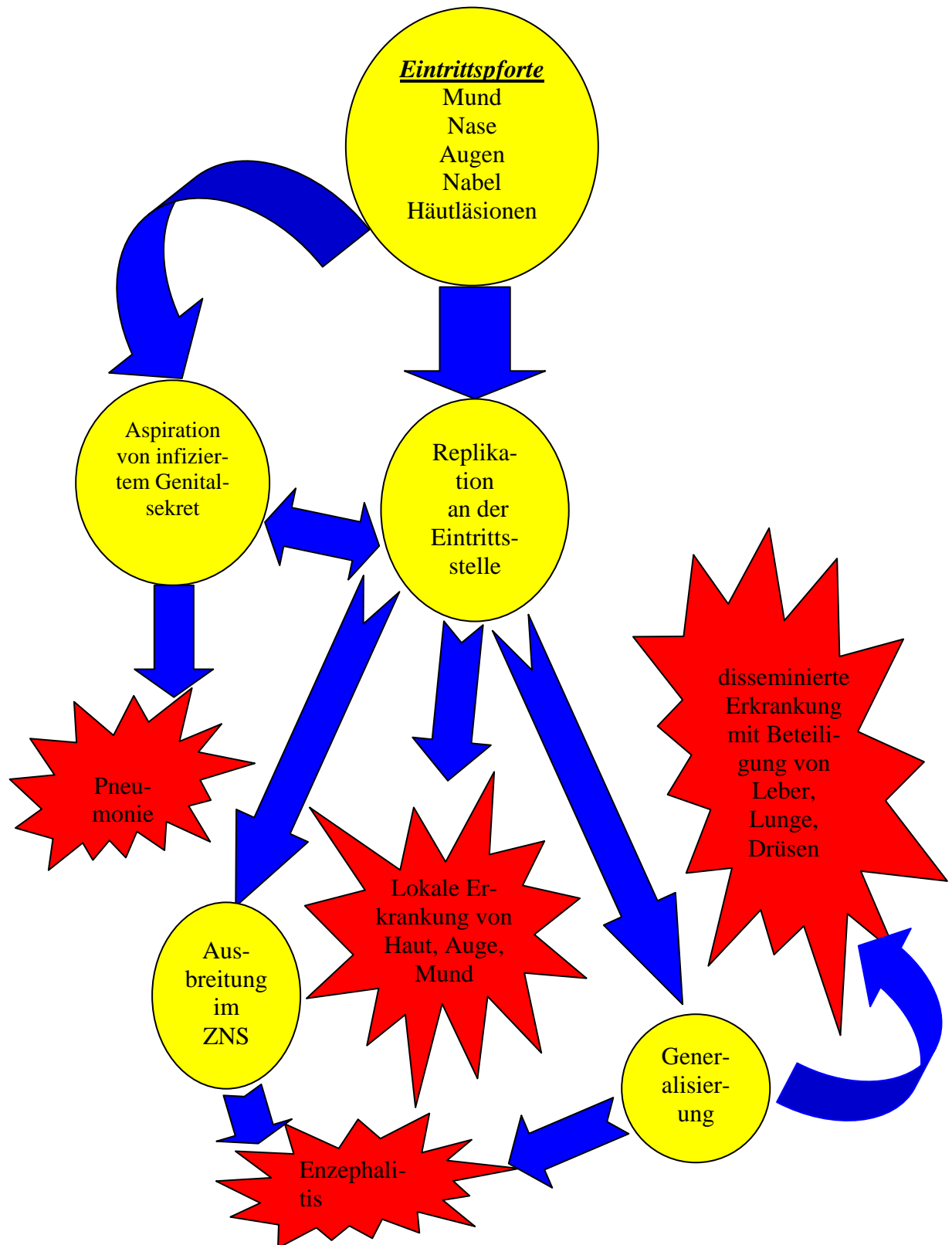
In nahezu 90 % (98) der neonatalen Herpesinfektionen infiziert sich das Neugeborene während der Passage des kontaminierten Geburtskanals der Mutter.

Vermutlich kommt es zur Aspiration von virushaltigem Genitalsekret und Fruchtwasser, sowie zur Penetration der nasalen und oralen Schleimhäute.

Als weitere Eintrittspforten kommen Auge, Kopfschwarte, Mikroläsionen der Haut und des Nabels in Frage (124).

Die folgende Darstellung gibt einen kurzen Überblick über die Pathogenese der neonatalen Herpes Simplex Virusinfektion:

Pathogenese des Herpes neonatorum:  
Abbildung Nr.2; modifiziert nach Stanberry (308)



Wie aus diesem Schema ersichtlich wird, resultiert die *neonatale Herpesinfektion* aus dem Kontakt des Säuglings mit *infiziertem mütterlichen Genitalsekret*. Hierzu kommt es durch die Aspiration von infiziertem Vaginalsekret, Fruchtwasser oder durch unmittelbare Kontamination von Haut und Augen.

Somit steht die vaginale Virusausscheidung der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt in enger Relation zur neonatalen Infektion.

Zum Zeitpunkt der Geburt wird bei 0,3 % der Schwangeren das HSV-1 oder HSV-2 in den Geburtskanal ausgeschieden (239, 48, 365, 233).

Nach Arvin (11) kommt es bei 84% der Frauen mit einem ehemals durchlaufenen genitalen Herpes im Verlauf einer Schwangerschaft zum Rezidiv. Bei symptomatischen Infektionen wurde die Virusausaat von der Cervix in 0,56%, bei asymptomatischen Infektionen in 0,66% der Fälle nachgewiesen; diese Daten stimmen mit den Zahlen von Wald (336) überein.

Die subpartale Übertragung auf das Neugeborene wird von mehreren Faktoren entscheidend beeinflusst.



### 3.1.5.1. Einflussfaktoren auf die Übertragung subpartal

Insgesamt vier Faktoren scheinen den größten Effekt auf die Übertragung des Herpes Simplex Virus im Geburtskanal zu haben.

Hinsichtlich der Übertragungsrates muss eindeutig nach der Art der vorherrschenden HSV-Infektion zum Zeitpunkt der Geburt differenziert werden. Die neueren typenspezifischen serologischen Untersuchungsmethoden, wie der ELISA oder der klassische Westernblot, ermöglichen eine sorgfältige Risikoanalyse.

Anhand von Laborparametern wird zwischen HSV-Typ 1 und HSV-Typ 2 sowie, in der Geburtshilfe entscheidend, zwischen Primärinfektion und dem Herpesrezidiv differenziert.

Rezidivpatientinnen besitzen nachweislich Antikörper gegen die vom Genitaltrakt isolierbaren, meist Typ 2 HSV, obwohl klinisch nur etwa 20 % dieser Frauen charakteristische Symptome einer genitalen Herpesinfektion aufweisen. Bei weiteren 20 % verläuft der Herpes rezidivans völlig asymptomatisch, die restlichen 60 % zeigen klinisch uncharakteristische Symptome, welche sie ohne gynäkologische Beratung nicht als herpetisch zuordnen können (180).

Patientinnen mit einem primären Herpes genitalis durchlaufen eine HSV-Typ 1 oder Typ 2 Infektion zum ersten mal, ohne vorher jemals mit dem gleichen oder heterologen Virustyp infiziert worden zu sein. Diese Frauen sind bei Beginn der Infektion hinsichtlich HSV-Antikörper seronegativ. Der Manifestationsindex des primären Herpes genitalis ist nicht genau bekannt, er dürfte 20-30 % betragen (233, 228).

So genannte nichtprimäre oder initiale Infektionen bezeichnen die Neuinfektion mit dem einen Herpesvirustyp, bei gleichzeitig serologisch nachweisbaren Antikörpern gegen das heterologe Herpesvirus.

Mit einem Übertragungsrisiko von mehr als 50% stellt die Primärinfektion der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt die größte Gefährdung für den Säugling dar.

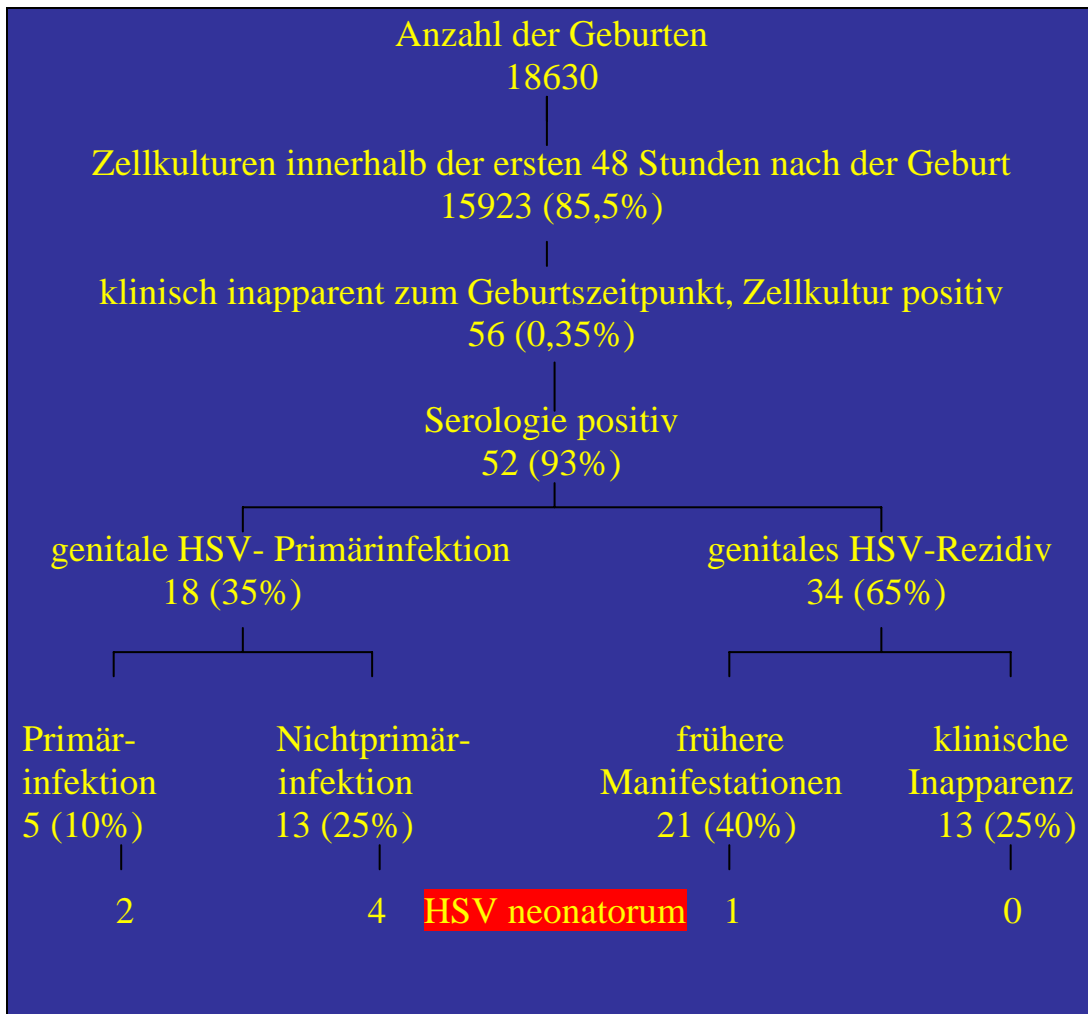
Das Risiko einer subpartalen Neugeboreneninfektion bei Nicht-Primärinfektionen liegt bei 30%, ein Herpesrezidiv während der Geburt wird zu lediglich 1-3% subpartal auf das Neugeborene übertragen (49,240).

Diese Daten beruhen auf Studien mit einem sehr umfangreichen Untersuchungskollektiv und gelten somit als durchaus repräsentativ.

In der Studie von Brown (48) wurden bei über 18000 Geburten vaginalabstriche von asymptomatischen Müttern gewonnen. Von daraus angelegten 16000 Zellkulturen waren 0,4 % HSV positiv. Durch Typenspezifisierung gelang die Differenzierung von 35% Primärinfektionen und 65% Herpesrezidiven.

Mit 33% war die Übertragungsrate der Primärinfektionen dabei nahezu 10 mal höher als beim Rezidiv mit 3%.

HSV-Übertragung subpartal:  
Tabelle Nr.2; modifiziert nach Brown (48)



Das deutlich höhere Risiko für das Neugeborene durch die mütterliche Primärinfektion wird mit höheren Virusmengen und einer längeren Virusausscheidung assoziiert.

Das Virus liegt in einer Konzentration von mehr als  $10^6/0,2$  ml aspiriertem Genitalsekret vor; die Virusausscheidung ist über einen Zeitraum von durchschnittlich 3 Wochen nachweisbar.

Das Risiko für das Neugeborene einer Mutter mit primärem Herpes genitalis im letzten Schwangerschaftsdrittel ist ähnlich hoch wie bei bestehender Primärinfektion zum Geburtstermin. Nach Corey (68) sind mindestens 80 % dieser Patientinnen zum Geburtstermin zervikale Virusausscheiderinnen.

Bei symptomatischen Rezidivpatientinnen wird das Virus lediglich über 2 bis 5 Tage in Konzentrationen von  $10^2$  bis  $10^3$ / 0,2 ml Genitalsekret ausgeschieden.

Die Ergebnisse aktueller Studien zeigen außerdem, dass *HSV-1* sowohl bei einem primären Herpes genitalis, als auch beim Herpes genitalis rezidivans, *häufiger* zu einer *subpartalen Übertragung* auf den Säugling führen *als HSV-2* (352, 50).

Ebenfalls ein wichtiges Kriterium ist die *virale Eintrittspforte in den neonatalen Organismus.*

So konnte Tenser (322) bereits 1977 einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem viralen Eintrittsort und dem Ausmaß der Infektion nachweisen. Im Tierversuch mit neugeborenen Meerschweinchen führte eine HSV Typ 1-Eindringung über das Auge in 30% zur Enzephalitis, bei 88% der asymptomatischen Überlebenden Tiere wurde eine latente Infektion nachgewiesen.

Die intranasale Beimpfung mit dem HSV-Typ 2 resultierte in mehr als 90% der Fälle in einer SEM-Infektion, bei der Hälfte der Meerschweinchen kam es im Verlauf der Infektion zu Manifestationen im ZNS und zum Multiorganbefall. Diese Versuche zeigen, dass sich das HSV nach intranasaler Inokulation vermutlich durch direkte Aspiration rasch auf die Lungen ausbreitet. Ein direkter neuronaler Transport

---

führt zum Befall des ZNS. Zur Dissemination in der Leber kam es dabei erst, nachdem sich das Virus bereits im ZNS verbreitet hatte (44). Im selben Versuch konnte ein weiterer Aspekt für die subpartale Virusübertragung auf das Neugeborene dargestellt werden. Die subkutane Einimpfung des HSV-Typ 2 in die Kopfschwarte neugeborener Meerschweinchen resultierte in SEM Infektionen ohne Multiorganbeteiligung oder Enzephalitis (191). Somit entsteht durch die Verwendung von fetalen Skalp-Elektroden bei Müttern mit aktiver Virusausscheidung ein erhöhtes Risiko für das Neugeborene.

Ein weiterer entscheidender Faktor hinsichtlich des Ausmaßes einer neonatalen Herpesinfektion ist die passive Immunisierung des Neugeborenen durch mütterliche Antikörper.

Da das Immunsystem des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig ausgebildet ist und somit eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht, scheint die transplazentare Übertragung mütterlicher Antikörper von entscheidender Bedeutung zu sein.

Die Immunmechanismen des Neugeborenen gegen eine HSV-Infektion werden, analog zur allgemeinen Einteilung des Immunsystems höherer Organismen, in unspezifische und spezifische Immunantwort unterteilt (308).

*Initial* greift die *unspezifische, angeborene Körperabwehr* mit den natürlichen Killerzellen (NKZ), polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen. Das Virus induziert die Produktion von alpha-Interferonen durch Leukozyten, beta-Interferonen durch Fibroblasten und gamma-Interferonen durch T-Lymphozyten. Die verschiedenen Interferone sollen nichtbefallene Zellen vor einer Virusinfektion schützen. Des Weiteren besitzen sie durch Hemmung der Virusreplika-

tion antiproliferative Eigenschaften, sowie durch Stimulation der natürlichen Killerzellen eine immunmodulierende Wirkung.

Die NKZ, Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten töten virusbefallene Zellen ab. Außerdem sezernieren Makrophagen Interleukin 1, welches die Sekretion von Interleukin 2 durch T-Helferzellen induziert. Seinerseits wirkt das Interleukin 2 autokatalytisch auf die T-Helferzellen. Zusätzlich stimuliert es aber auch die spezifische Immunantwort, da die Differenzierung und Proliferation von B-Zellen zu antigen-bildenden Plasmazellen angeregt wird.

Darauf folgt die Phase der *spezifischen, erworbenen Immunantwort*. Der Schutz gegen den auslösenden Erreger tritt erst dann ein, wenn sich der Organismus mit ihm auseinandergesetzt hat. Antigengeprägte B - und T-Zellen produzieren verschiedene Typen von anti-HSV neutralisierenden Antikörpern, welche die Adhäsion und Penetration des Virus in die Wirtszelle blockieren.

Darüber hinaus stimulieren humorale Antikörper die zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Sie bilden mit dem Antigen sogenannte Immunkomplexe, die anschließend durch Phagozytose von Makrophagen und Leukozyten aufgenommen werden.

Die anschließende Zerstörung der virusbefallenen Wirtszelle durch lysosomale Enzyme verhindert den Befall anderer Zellen.

Zum Zeitpunkt der Geburt ist das Immunsystem des Säuglings noch nicht vollständig ausgebildet; in jeder Phase der neonatalen Infektabwehr treten diverse Defekte auf (167).

Die Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen ist deutlich erniedrigt (163). Obwohl in vitro eine verminderte alpha-, beta- und gamma Interferonausschüttung nachgewiesen werden konnte, (319) spielt die

reduzierte neonatale gamma-Interferonproduktion eine Schlüsselrolle in der erhöhten Infektanfälligkeit des neonatalen Organismus (308). Als potentielle Ursache wird, neben einem Defekt der T-Lymphozyten oder der T-Helferzellen, eine fehlerhafte Transkription von messenger-RNA in Betracht gezogen (359, 236, 52).

Die Alveolarmakrophagen sind in ihrer Funktion ebenfalls eingeschränkt, im Vergleich zum Erwachsenenalter sind sie HSV-durchlässiger (203).

Die neonatale antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität ist erheblich reduziert; in der Literatur finden sich Angaben von nahezu 50% verringerter Aktivität im Vergleich zum Erwachsenen (215, 290). Mehrere Studien machen hierfür die mangelnde Bindungsfähigkeit der neonatalen Leukozyten an die, durch Antikörper markierten, infizierten Zielzellen verantwortlich (290, 162, 163).

Kohl (164) konnte 1981 den Beweis für seine Forschungsergebnisse über die verminderte ADCC-Aktivität auch in vivo erbringen. Im Tierversuch mit neugeborenen Mäusen sorgten nur eingepflichte humane Leukozyten und Antikörper von Erwachsenen, nicht aber von Neugeborenen, für einen ausreichenden Schutz vor HSV.

Sowohl Whitley (351) als auch Kahlon (147) konnten zunächst keinen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen HSV-Serostatus bei der Geburt und dem Verlauf der Neugeboreneninfektion herstellen.

Yeager (364) und Sullender (319) hingegen stellten eine Korrelation zwischen dem klinischen Verlauf der neonatalen Herpesinfektion und den vom Säugling passiv transplazentar erlangten mütterlichen Antikörpern her. Der Titer für HSV-Antikörper bei 11 Neugeborenen mit einer ZNS- oder disseminierten HSV-Infektion war niedriger als bei 5

Neugeborenen mit mildereren Verlaufsformen. Die höchsten Antikörperkonzentrationen wurden bei exponierten, aber nicht infizierten Neugeborenen nachgewiesen (364).

73% der Säuglinge mit einem klinisch disseminierten Herpes neonatorum waren sowohl HSV-1-IgG als auch HSV-2-IgG seronegativ. Bei Neugeborenen mit herpetischen Hautmanifestationen konnten in 35 % der Fälle, bei Befall des zentralen Nervensystems in 11 % aller Fälle keinerlei HSV-1-IgG oder HSV-2-IgG nachgewiesen werden (167).

Neugeborene, die nach Passage eines infizierten Geburtskanals asymptomatisch blieben, wiesen höhere Antikörpertiter auf als infizierte (240). Niedrigere Antikörperkonzentrationen bieten nur in Zusammenhang mit ADCC vermittelnden Leukozyten einen ausreichenden Schutz vor einer HSV-Infektion (165). Bei Defekten der ADCC kommt es zu schwerwiegenderen Infektionen (163).

1989 untersuchte Kohl (166) an 47 Säuglingen den Zusammenhang zwischen der ADCC-Antikörperkonzentration und dem klinischen Verlauf des Herpes neonatorum. Bei ADCC anti-HSV Antikörpertitern von mehr als  $1:10^3$  beim Neugeborenen, und mehr als  $1:10^4$  bei der Mutter trat kein einziger Fall einer disseminierten HSV Infektion auf. Eine ausreichende Schutzfunktion durch neutralisierende anti-HSV Antikörper besteht ab Konzentrationen von mehr als 1:20. Diese Zahlen müssen allerdings stets mit dem Hintergrund betrachtet werden, dass die unreife Leber des Neugeborenen in den ersten Lebensstagen zum physiologischen Ikterus neonatorum, und als Folge zu erhöhten IgG-Titern führt.

Durch die Möglichkeit der Antikörpertypenspezifizierung mit Hilfe von modernern Nachweismethoden wie dem Immunoassay, konnte die Bedeutung der passiven Immunisierung des Neugeborenen durch



---

mütterliche Antikörper genauer untersucht werden. In einer Studie von Sullender (320) wurden 34 Säuglinge, die im Geburtskanal dem HSV exponiert waren, nachuntersucht.

Bei den 88 % der anti-HSV-Typ 2 seropositiven Säuglinge kam es zu keinem einzigen Fall eines Herpes neonatorum. Dagegen hatten nur 2 von 17 Neugeborenen mit einer neonatalen HSV-Typ2 Infektion spezifische anti HSV-Typ 2 Antikörper.

Auch Ashley (14) konnte eine Korrelation zwischen typspezifischen Antikörpern und der Übertragung während des Geburtsvorganges herstellen. In seiner Studie entwickelte sich ein Herpes neonatorum bei 1 von 4 Säuglingen, deren Mütter, trotz nachweislicher HSV Infektion, keine Antikörper produziert hatten. Mütter mit einer HSV-Typ 2 Infektion, welche spezifische Antikörper gegen das Virus Typ 1 aber nicht gegen Typ 2 besaßen, brachten in 30% der Fälle Kinder mit einer neonatalen Herpesinfektion zu Welt. Bei den 27 Neugeborenen der Mütter mit einem Herpesrezidiv und präpartal existierenden HSV-Typ 2 Antikörpern trat klinisch keine Herpesinfektion auf.

Von 13 Frauen mit einer primären genitalen HSV-Typ 2 Infektion waren 7 zum Untersuchungszeitpunkt anti-HSV-2 seropositiv, 6 Frauen blieben seronegativ. Es entwickelte sich bei keinem der 7 Kinder der Mütter mit einem positivem HSV-Serostatus Symptome einer Herpesinfektion. Dagegen zeigten 4 der Säuglinge der antikörpernegativen Mütter Symptome eines Herpes neonatorum. Der Antikörpernachweis zum Zeitpunkt der Geburt fiel dabei jeweils negativ aus.

36 Säuglinge blieben trotz Exposition im infizierten Geburtskanal HSV-negativ. 94 % dieser Neugeborenen waren zum Zeitpunkt der Geburt anti-HSV-positiv.

In einer 1997 veröffentlichten amerikanischen Studie (49) wurde bei mehr als 8500 Patientinnen der Einfluss des Infektionszeitpunktes während der Schwangerschaft auf eine spätere Neugeboreneninfektion mit dem HSV untersucht. 30% der während der Schwangerschaft erworbenen genitalen Herpesinfektion ereigneten sich im ersten Trimenon, weitere 30% im zweiten und 40% im dritten Trimenon. Bei Serokonversion der Mutter zum Geburtszeitpunkt wurden keinerlei Fälle von Neugeboreneninfektionen mit HSV diagnostiziert. 9 Mütter infizierten sich zum Zeitpunkt der Geburt oder unmittelbar vorher mit dem HSV. In der Folge traten 4 Fälle eines Herpes neonatorum auf, ein Säugling verstarb.

Diese Zahlen illustrieren nachhaltig die *gravierende Rolle* der *transplazentar passiv auf den Säugling übertragenen mütterlichen Antikörper*.

Der Transport von mütterlichen Antikörpern über die Plazenta auf den Foetus setzt mit Beginn der 8. Schwangerschaftswoche ein und läuft quantitativ bis zur 20. Schwangerschaftswoche auf einem verhältnismäßig niedrigen Niveau ab.

Ab diesem Schwangerschaftszeitpunkt werden progressiv bis zum Geburtstermin immer höhere IgG-Antikörperkonzentrationen transplazentar auf das Kind übertragen. Nach einem primärem Herpes genitalis der Mutter kommt es erst nach 1 bis 2 Wochen zu einer Veränderung ihres Serostatus, wobei der IgG-Titer relativ langsam ansteigt. Aufgrund dieser physiologischen Gegebenheiten kommt es, im Falle eines primären Herpes genitalis der Mutter kurz vor dem Geburtstermin, zu keinem ausreichenden Transport von mütterlichen Antikörpern auf den Säugling. Im Falle einer mütterlichen Primärinfektion im letzten Schwangerschaftstrimenon werden ebenfalls nur sehr

wenig mütterliche Antikörper passiv auf den Säugling übertragen. Die Antikörperkonzentration ist zu gering um den Säugling vor den subpartal übertragenen HSV zu schützen (98, 308).

Die bereits beschriebene protektive Menge an passiv erlangten Antikörpern hat keinen Einfluss auf die intrapartale Übertragung des Erregers. Die Antikörper können die Besiedlung des Neugeborenen nicht verhindern. Es kommt aber lediglich zu einer Kolonisation ohne echte Infektion. Durch die mütterlichen Immunglobuline ist der neonatale Organismus in der Lage, eine ausreichende Infektabwehr gegenüber den mütterlichen HSV zu entwickeln.

### 3.1.6. Therapie und Prävention

Die Tatsache, dass es ohne geeignete Therapie bei 70% der Neugeborenen mit einer lokalisierten SEM Infektion zu einem Befall des zentralen Nervensystems, oder zu einer Generalisierung der Infektion mit Multiorganbefall kommt, macht die Notwendigkeit eines international anerkannten Behandlungsschemas deutlich (351).

An erster Stelle steht die ausführliche Information der zukünftigen Mutter und ihres Partners. Explizit sind dabei das geringe Risiko für das Kind bei einem Herpes rezidivans der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, wie auch das mütterliche Risiko bei einer Sectio zu erwähnen. Aufgrund der hohen maternofetalen Transmission besteht international weitestgehend Konsens, ausgetragene Schwangerschaften mit einem primären genitalen Herpes zum Geburtstermin mittels Sectio zu entbinden (180, 195, 233, 50, 228).

Der Kaiserschnitt hat innerhalb von vier bis sechs Stunden nach dem Blasensprung zu erfolgen. Nach Ablauf von sechs Stunden kann davon ausgegangen werden, dass das Fruchtwasser schon mit HSV kontaminiert ist und die Sectio keinen Vorteil für das Kind bietet.

Die Arbeiten von Stray-Pedersen am Aker-Hospital in Oslo (316, 318) zeigen aber, dass die Einführung einer Aciclovir-Prophylaxe für 14 Tage vor dem Geburtstermin sowohl beim Herpesrezidiv, wie auch der Primärinfektion positive Auswirkungen haben kann. Die orale Aciclovirapplikation von 4x200 mg täglich ab der 36. Schwangerschaftswoche vermindert die Symptome und die Häufigkeit rezidivierender Herpes-genitalis-Infektionen der Schwangeren erheblich.

Mit Hilfe der Aciclovirprophylaxe gelang es Stray-Pedersen, die Sectiorate in Norwegen deutlich zu verringern. Die prophylaktische Verabreichung von Aciclovir beim Herpes rezidivans ist in Norwegen seitdem obligat. Negative Auswirkungen auf den Feten wurden dabei nicht beobachtet.

Nach Stray-Pedersen könne die Sectiorate auch beim primären Herpes genitalis durch die Aciclovirtherapie verringert werden. Aufgrund der hohen Viruslast der Primärinfektion befürwortet sie hier aber weiterhin mittels Sectio zu entbinden. In ihren bisherigen Studien sei beim primären Herpes genitalis der Mutter zum Geburtszeitpunkt, durch die prophylaktische Gabe von Aciclovir während der Schwangerschaft noch kein ausreichender Schutz für den Säugling erzielt worden.

Trotz der Ergebnisse von Stray-Pedersen existieren im Falle eines genitalen Herpesrezidivs zum Entbindungszeitpunkt derzeit keine einheitlichen Richtlinien.

Bei einem akuten Rezidiv ohne sichtbare Bläschen kann vaginal entbunden werden (238, 233, 50, 228).

Bei auftretenden Bläschen zu Beginn der Wehentätigkeit empfehlen u.a. Scott, Lautenschlager, Petersen und Martius weiterhin die Schnittentbindung (246, 285, 180, 195).

Dieses Vorgehen wurde allerdings durch eine Nutzen-Risiko-Analyse von Randolph (245) in Frage gestellt. Eine prophylaktische Sectio müsste nahezu 1600 mal bei Frauen mit einem Herpesrezidiv durchgeführt werden, um bei der nachgewiesenen niedrigen Übertragungsrate einen einzigen Fall von Herpes neonatorum zu verhindern. Die Kosten zur Prävention beliefen sich ungefähr auf 2,5 Millionen Euro pro Fall.

---

Auch die routinemäßige Anwendung von Virostatika während der Schwangerschaft hat sich gegenwärtig nicht durchgesetzt. So spricht sich das Center for Disease Control (CDC) in Atlanta gegen einen routinemäßigen Einsatz von Aciclovir beim Herpesrezidiv während der Schwangerschaft aus (57).

Eine aktuellere Studie (47) zeigte bei Dauertherapie mit Aciclovir, in einer Dosierung von 4x200 mg täglich, ebenfalls keine Reduktion der Herpes genitalis bedingten Schnittentbindungen.

Andererseits konnte bei über 900, im Aciclovir-Schwangerschaftsregister prospektiv untersuchten schwangeren Frauen, die mit Aciclovir therapiert wurden, keine erhöhte Anzahl an angeborenen Neugeborenenanomalien registriert werden (7).

Auch Scott (284) hat in einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie an 46 schwangeren Frauen die Wirksamkeit einer Suppressionstherapie mit Aciclovir beim Herpes genitalis untersucht.

21 Patientinnen mit einer primären Herpes genitalis Episode während ihrer Schwangerschaft bekamen ab der 36. Schwangerschaftswoche eine Dosis von 3x400 mg Aciclovir täglich, die restlichen 25 Frauen das Placebo. Alle mit Aciclovir therapierten Patientinnen blieben symptomfrei, 9 Placebo-behandelte Patientinnen wiesen zum Entbindungszeitpunkt Zeichen eines Herpesrezidivs auf und wurden per Sectio entbunden. Die Viruskulturen bei allen klinisch unauffälligen Frauen waren negativ.

**Therapeutisch** ist beim Herpes neonatorum Aciclovir 10 mg pro Kilogramm (kg) Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden über 10 Tage das Mittel der Wahl. In aktuellen amerikanischen Studien wird eine Dosis von 60 mg pro kg Körpergewicht über 24 Stunden empfohlen (153). Die orale und topische Behandlung des Neugeborenen mit Aciclovir ist als obsolet einzustufen, da aufgrund der erniedrigten Bioverfügbarkeit keine ausreichende Plasmakonzentration erzielt wird.

Trotz Aciclovirtherapie bleibt die **Prognose** des neonatalen Herpes schlecht. Bei alleiniger ZNS-Manifestation lässt sich die Mortalitätsrate von 75 –90 % bei nichttherapierten Kindern, auf 12 % mit adäquater Aciclovirbehandlung reduzieren. An einer disseminierten Infektion verstirbt aber trotz Therapie noch fast jedes 2. Kind (350, 340, 195). Ein allgemeiner Konsens bezüglich des Vorgehens bei Herpesgenitalis-Verdacht während der Schwangerschaft existiert gegenwärtig jedoch nicht.

Die folgenden Darstellungen zeigen verschiedene therapeutische Optionen.

Vorgehen bei Herpes-genitalis-Verdacht  
in der Schwangerschaft:  
Tabelle Nr.3; adaptiert nach Lautenschlager (180)

### ***Primärinfektion im 1. und 2. Trimenon***

Nach Ausmaß der Infektion Aciclovir oral oder i.v. in der Standarddosierung von 5-10 mg pro kg für 1-2 Wochen (alternativ Valaciclovir 2 x 500 mg für 10 Tage).  
Keine Indikation für Sectio caesarea, sofern keine herpestypischen Läsionen am Geburtstermin.

Eventuell Suppressionstherapie mit Aciclovir (3 x 400 mg/d) während der letzten vier Schwangerschaftswochen zur Vermeidung eines Rezidivs,  
alternativ Valaciclovir (2 x 250 mg/d)

### ***Primärinfektion im 3. Trimenon***

Aciclovir oral oder i.v. in der Standarddosierung von 5- 10 mg pro kg  
(alternativ Valaciclovir 2 x 500 mg für 10 d).

Sectio caesarea indiziert, vor allem wenn Primärinfektion in den letzten 6 Wochen vor dem Geburtstermin erfolgte.

### ***Rezidivierender Herpes genitalis***

Sectio indiziert bei herpetischen Läsionen am Geburtstermin; ohne klinische Zeichen ist eine Sectio caesarea nicht indiziert.

Unter Umständen bei häufigen oder schweren Rezidiven Suppressionstherapie mit Aciclovir (3 x 400 mg/d oral), alternativ Valaciclovir (2 x 250 mg/d).



Tabelle Nr.4; adaptiert nach Petersen (233)

**Frühschwangerschaft (1.-14. Schwangerschaftswoche):**

Aufgrund möglicher Fehlbildungen keine Anwendung von Aciclovir.  
(bisherige Beobachtungsfälle nicht ausreichend für Risikoausschluss!)

**Herpes-genitalis-Verdacht während der Schwangerschaft bis 2 Wochen vor der Geburt:**

- Sicherung der Diagnose: Virusisolierung (Kultur, Dauer 2-3 Tage), Antigennachweis im Fluoreszenztest (1-2 Stunden), ELISA (5-6 Stunden);
- Blutentnahme für Bestimmung der Herpes genitalis-Antikörper zur Unterscheidung zwischen primärem und rezidivierendem Herpes genitalis und zur gleichzeitigen Bestimmung der Antikörpertiter-Höhe
- Bei negativer Serologie Wiederholung nach 4 Wochen, spätestens vor der Geburt, um zu wissen ob das Kind einen Nestschutz mitbekommt
- Bei primärem Herpes genitalis: Aciclovir 5 x 200 mg oral für 5 Tage, engmaschige Nachkontrolle des Kindes nach Geburt
- Bei rezidivierendem Herpes genitalis: kein Aciclovir, Beruhigung, engmaschige Nachkontrolle des Kindes nach Geburt

**Vorgehen bei Herpes genitalis zum Zeitpunkt der Entbindung:**

- Bei klinisch eindeutigen ausgedehnten Herpeseffloreszenzen (V.a. Primärinfektion) und unbekanntem Immunstatus: Schnittentbindung. Aciclovirtherapie der Mutter, prophylaktische Aciclovirbehandlung des Neugeborenen.
- Bei bekanntem rezidivierendem Herpes genitalis und hohem Antikörpertiter: Vaginalentbindung ist möglich unter Aciclovirtherapie der Mutter. Auf jeden Fall engmaschige Nachkontrolle des Kindes. Bei geringsten Symptomen frühzeitige Gabe von Aciclovir an das Neugeborene.

**Prophylaxe bei Kindern nach der Geburt bei florider Infektion der Mutter:**

- Abstrich Nasopharynx
- Immunglobuline bei niedrigem Titer der Mutter
- Eventuell Aciclovir

Bezüglich der Bedeutung einer generellen, typ-spezifischen HSV-Serologie während der Schwangerschaft existieren keine allgemein anerkannten Empfehlungen.

Wilkinson (356) und Arvin (13) sprechen sich gegen die Durchführung eines typ-spezifischen Antikörpertests bei allen Graviden aus.

Brown (51), Kinghorn (157) und Martius (195) befürworten die typ-spezifische HSV-Serologie aller Schwangeren.

## 3.2. Zytomegalieviren

### 3.2.1. Erreger/ Pathogenese

Das Genom des Zytomegalievirus (ZMV) besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA mit einer Größe von 240 Kilobasen.

Das Virus gehört zur Gruppe der  $\beta$ -Herpesviren mit einem 3-stufigen Replikationszyklus ähnlich dem HSV.

In der sogenannten „immediate-early“ Phase binden transmembrane virale Glykoproteine an Heparansulfat-Glykosamin-Glykan-Rezeptoren der Zielzelle. Das Virus penetriert die Zellmembran und gelangt über Kernporen in den Zellkern (344). Kurz darauf wird virus-spezifische RNA, sogenannte  $\alpha$ -immediate Gene, gebildet.

Diese induzieren die Transkription der  $\beta$ -Gene, welche eine Reihe von wichtigen Replikationsenzymen, wie z. B. die virale DNA-Polymerase, kodieren. Zusätzlich werden in dieser zweiten Phase einige Tegumentproteine gebildet.

In der dritten Stufe des viralen Replikationszyklus werden weitere Strukturproteine translatiert und infektiöse Viren freigesetzt.

Wie auch alle anderen Viren der Herpesfamilie persistiert das Genom des Zytomegalievirus lebenslang im Wirtsorganismus. Der Körper kann das Virus nicht vollständig eliminieren, es verbleibt entweder latent, wahrscheinlich in Makrophagen (291), oder es wird durch bislang unbekannte Einflüsse reaktiviert.

Zelluläre Immunmechanismen, wie auch die Produktion von humoralen Antikörpern, grenzen die Primärinfektion ein.

Die zelluläre Immunantwort umfasst die Entwicklung von spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten, sowie die Aktivierung von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen.

### 3.2.2. Inzidenz

Das Zytomegalievirus ist das bekannteste menschliche Virus, das kongenital und subpartal von der Mutter auf das Neugeborene übertragen wird.

In Relation zu sozial-ökonomischen Status, geographischer Lage, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppierungen, sowie Beginn und Häufigkeit des Sexualverkehrs variieren die Durchseuchungsraten von Frauen im gebärfähigen Alter beträchtlich.

In Deutschland, den meisten Populationen Westeuropas und in den Vereinigten Staaten von Amerika lassen sich bei 40-60% der Bevölkerung Antikörper gegen das Zytomegalievirus nachweisen (307, 301). In sozial schwächeren Ländern werden sogar Durchseuchungsraten von 70-80% registriert (302).

Die kongenitale Zytomegalieinfektion stellt mit einer Häufigkeit von 0,2-2% aller Geburten (301, 302, 5, 85) die häufigste Ursache einer Neugeborenenenerkrankung zum Geburtszeitpunkt dar.

Bedeutend häufiger als die intrauterin erworbene Zytomegalieinfektion ist die Infektion des Neugeborenen bei Passage des kontaminierten Geburtskanals.

In verschiedenen Arbeiten wurde die Virusausscheidung in Zervikal- und Vaginalsekreten bei Schwangeren im 3. Trimenon unmittelbar vor dem Geburtszeitpunkt untersucht. Stagno (302) gelang der Nachweis in 7,6% der Fälle, Reynolds (247) mit 13,4%, sowie Kumar (171) mit mehr als 25% aller Schwangeren konnten eine noch höhere Virusausscheidung nachweisen.

Aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verlaufs ist die pränatale fetale Infektion eindeutig von der subpartalen Infektion abzugrenzen. Hierzu dient der Virusnachweis im Urin.

Die Inkubationszeit der subpartalen Infektion bis zur Virusausscheidung im Urin und Rachen des Säuglings beträgt 4 bis 12 Wochen, im Gegensatz zur fetalen Infektion ist deshalb der Virusnachweis im Urin innerhalb der ersten beiden Lebenswochen negativ (74).

### 3.2.3. Klinische Manifestation

Eine klinische Symptomatik tritt nur bei intrauterin erworbenen Zytomegalieinfektionen, oder bei postnataler Infektion von prätermen Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht, auf.

Befallene Organe sind das zentrale Nervensystem, Blut, Leber, Milz, der Respirationstrakt, Herz und Niere.

90% der Säuglinge sind unmittelbar nach der Geburt asymptomatisch (5, 74, 73). Als Spätschäden treten in 13-15 % aller asymptomatischen Infektionen vor allem einseitige Hörstörungen auf (357).

Bei 10% aller infizierten Kinder treten postpartal die typischen klinischen Zeichen wie Hypotrophie, Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Thrombozytopenie mit Petechien und Purpura, sowie respiratorische Störungen auf. Die Letalität beträgt zirka 12-30 % (74, 217, 94, 304, 358, 41).

Die Infektion des Neugeborenen subpartal führt zu keinen Symptomen, lediglich im frühen Säuglingsalter werden vereinzelt Pneumonien beschrieben (111, 110, 300, 347).

### 3.2.4. Diagnostik

Die Labordiagnostik der Zytomegalie umfasst sowohl den Antikörper- als auch den Antigennachweis.

In der Schwangerschaft dienen zum Nachweis von IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern als Basistests vornehmlich die Komplementbindungsreaktion, der Immunfluoreszenztest und indirekte Enzymimmuno-assays (EIA).

Die Differenzierung zwischen Primärinfektion und Rezidiv erfolgt über den IgG-Immunoblot-Test, den IgG-Aviditäts-EIA und den IgG-Rekombi-EIA. In Anbetracht des erhöhten kindlichen Risikos bei einer Primärinfektion ist die serologische Differenzierung zwischen primärer und rezidivierender Infektion in der Gravidität von großer Bedeutung.

Eine primäre Zytomegalieinfektion lässt sich durch den Antikörpernachweis im Serum, oder den signifikanten Anstieg von bereits in Serum vorhandenen IgG- und IgM-Antikörpern diagnostizieren. Aufgrund des in der Regel asymptomatischen Verlaufes stehen diese Serumpaare aber meist nicht zur Verfügung, der diagnostische Wert ist dadurch eher gering.

Der Antigennachweis im Urin, Speichel, Rachensekret, Zervixsekret, Chorionzotten, Fruchtwasser, fetalem Blut, Aszites und Muttermilch beinhaltet verschiedene Methoden.

Zur Anwendung kommen dabei die Isolierung in der Zellkultur, der Direktnachweis viraler Proteine mittels monoklonaler Antikörper und der Virusnachweis durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Als sensitivste Methode gilt hier die PCR (98, 217, 144, 81).



### 3.2.5. Transmission subpartal

Eine frühe Arbeit erbrachte zunächst keinen Beweis für eine Infektion des Säuglings im kontaminierten Geburtskanal der Mutter (4).

Eine spätere Untersuchung von Numazaki (221) stellte erstmals eine Verbindung zwischen dem infizierten Geburtskanal, und einer Übertragung auf das Neugeborene während der Geburt, her.

In einer Studie mit mehr als 500 Patientinnen konnte Reynolds (247) die Infektion des Säuglings bei der Passage des Geburtskanals nachweisen.

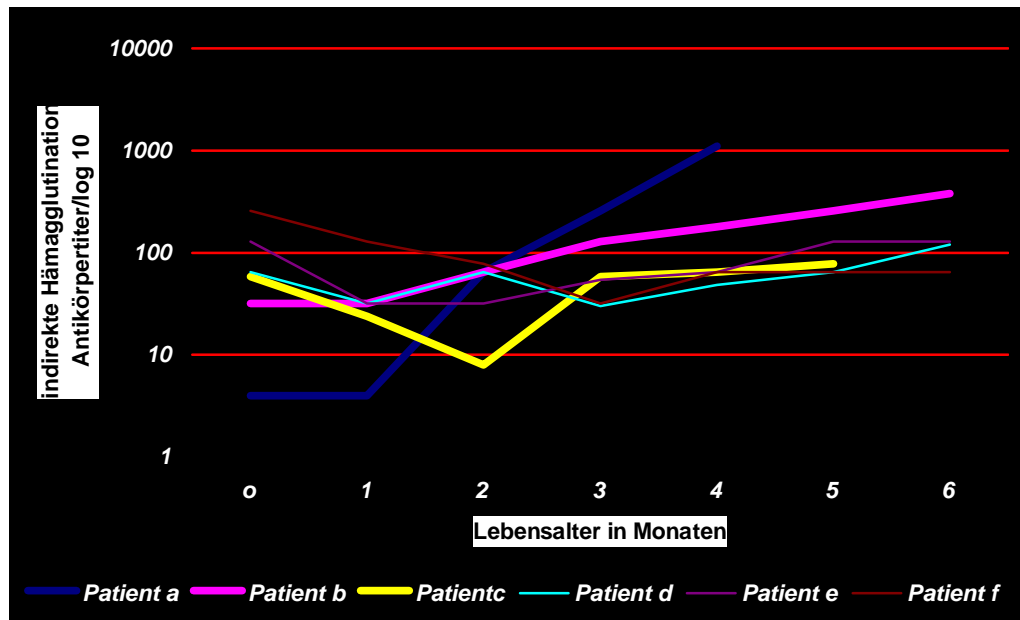
Die **Übertragungsrate** auf das Neugeborene bei Exposition im infizierten Geburtskanal liegt **zwischen 26 und 57%** (247, 305), die Virusausscheidung in Rachen und Urin der Mutter als mögliche Infektionsquelle spielt dabei keine Rolle.

Insgesamt kommt es, je nach Population, durchschnittlich in 1-14 % aller Geburten zu einer subpartalen Übertragung von Zytomegalieviren auf den Säugling (302, 247, 171, 305).

Das Zytomegalievirus tritt über die Schleimhäute des Respirationstrakts in den Organismus des Säuglings ein, wo es nach lokaler Virusvermehrung zu einer virämischen Phase kommt. In dieser vermehren sich zellfreie Viren oder virushaltige Leukozyten in den Fibroblasten, den Endothelien und Epithelien der Hauptzielorgane.

Bereits zum Geburtszeitpunkt waren in der Arbeit von Reynolds (247) die Titer neonataler anti-ZMV-Antikörper beträchtlich.

Antikörperkonzentration von ZMV-infizierten Säuglingen im Hämagglutinationsnachweis: Abbildung Nr.3; modifiziert nach Reynolds (247)

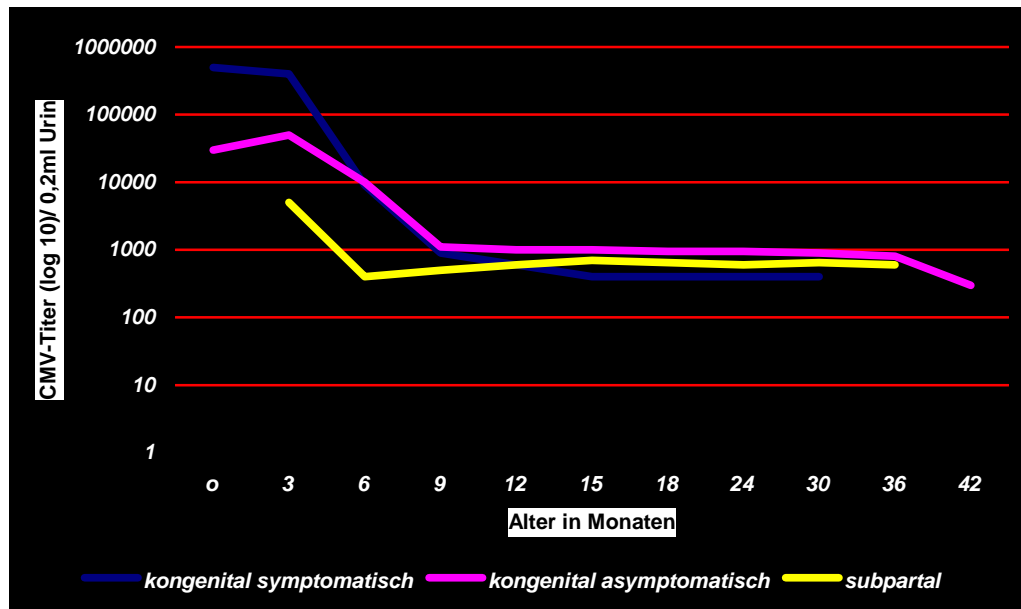


Die diaplazentar übertragenen Antikörper beeinflussen die Manifestation einer subpartalen Zytomegalieinfektion(111, 110, 4). Sie vermindern die Virulenz, nicht aber die Virustransmission (247)

Die Viruskonzentrationen im Urin der Neugeborenen innerhalb der ersten 9 Lebensmonate differieren bei kongenital symptomatischen, kongenital asymptomatischen und subpartal infizierten Neugeborenen erheblich (303, 306).

Untersuchungen zur Zytomegalievirurie bei kongenital und subpartal infizierten Neugeborenen:

Abbildung Nr.4; modifiziert nach Stagno (306)



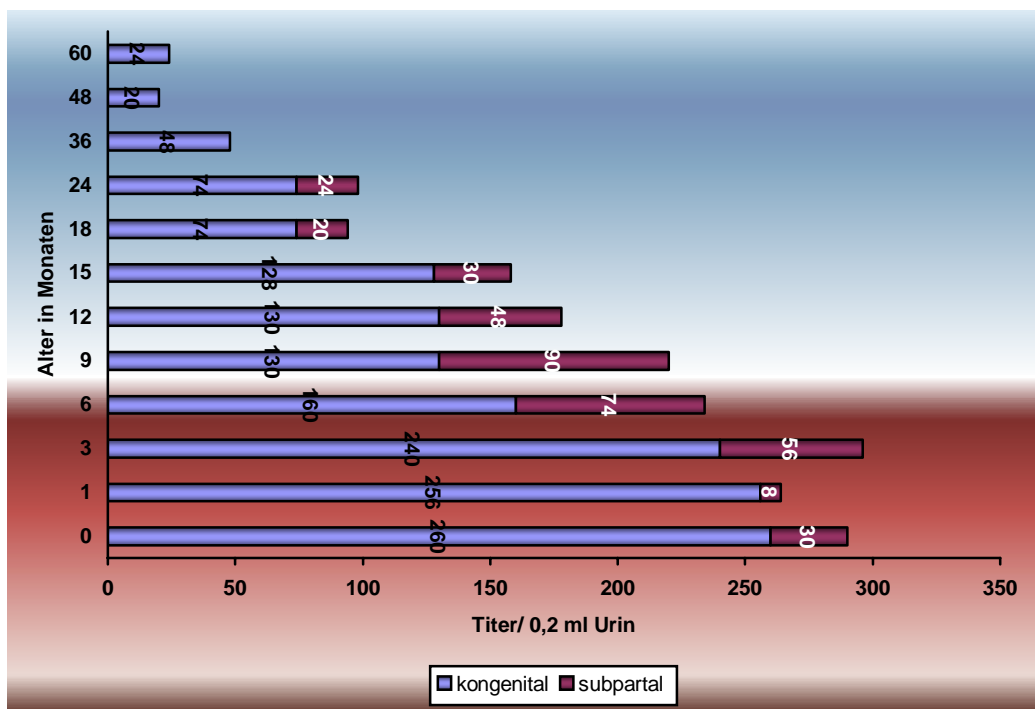
Neben der höheren Virurie in den ersten Lebensmonaten spricht auch die im Vergleich zu subpartal infizierten Neugeborenen quantitativ höhere Immunaktivität von kongenital erkrankten Säuglingen für eine größere virale Last.

In der Immunelektrophorese präzipitieren deutlich mehr Antigen-Antikörperkomplexe (227).

Die höhere Viruslast führt zu einer höheren Konzentration der neonatalen anti-ZMV-Antikörper (306).

Anti-ZMV-Immunofluoreszenz bei kongenital und subpartal infizierten Neugeborenen:

Abbildung Nr.5; modifiziert nach Stagno (306)



Neben den quantitativen existieren, in Abhängigkeit vom Infektionsmodus, auch qualitative Unterschiede in der Immunreaktion.

Die Antigen-Antikörperkomplexe in Seren von kongenital infizierten Säuglingen fallen in der Immunelektrophorese um bis zu 12 Monate später aus als in den Seren subpartal infizierter Kleinkinder (227), was vermutlich auf eine virusinduzierte verzögerte Immunreaktion deutet.

In der Literatur werden verschiedene Pathomechanismen der Zytomegalieviren zur Umgehung der menschlichen Immunabwehr beschrieben.

Wie das Herpes-simplex-Virus induziert das Zytomegalievirus die Produktion eines Glykoproteins, das als kompetitiver Hemmstoff des Fc-Rezeptors der befallenen Zelle fungiert. Das Fc-Fragment bindet unspezifisch an das virale Protein und die Funktion des IgG wird vermindert (113). Wiertz (355) konnte in seiner Arbeit, unter dem Einfluss von CMV Genprodukten, auf den Oberflächen der Zielzellen eine reduzierte Präsentation von Histokompatibilitätsantigenen nachweisen. Dadurch sind die Zielzellen für die spezifische Immunabwehr nur schwer zu identifizieren.

Das Virus verhält sich sehr flexibel gegenüber der menschlichen Immunabwehr, es versucht durch eine verminderte Produktion an Hüllproteinen der Wirkung der neutralisierenden Antikörper zu entkommen, außerdem besitzt es die Fähigkeit zur Resistenzbildung (183, 46).

Das Zytomegalievirus gilt nicht als sehr kontagiös, für die Übertragung des Erregers bedarf es eines langen und engen Körperkontakts. Die subpartal übertragenen Virusmengen reichen nicht zur Expression des pathogenen Potentials des Zytomegalievirus mit Auftreten einer klinischen Symptomatik aus.

Da bei der konnatalen Infektion höhere Viruskonzentrationen vorliegen als bei der subpartalen Infektion, greifen die Pathomechanismen der Zytomegalieviren hier verstärkt.

### 3.2.6. Therapie und Prävention

Gegenwärtig gilt zwar Ganciclovir, bei Resistenzbildung Foscarnet oder Aciclovir, als Mittel der Wahl zur Therapie von symptomatischen neonatalen Zytomegalieinfektionen. Gesicherte Daten zu Therapiedauer und Dosierung existieren aber nicht.

Die intrauterine Therapie mit Ganciclovir, sowie die Verabreichung an Schwangere mit Verdacht auf eine primäre Zytomegalieinfektion, werden derzeit wegen potentieller Schäden für das Neugeborene nicht empfohlen.

In einer japanischen Studie brachte die intraperitoneale Applikation von ZMV-Hyperimmunglobulin beim Ungeborenen ein positives Resultat, derzeit erfolgt die Kombinationstherapie mit Ganciclovir vor allem bei Frühgeborenen mit ZMV-Symptomen.

Zum Schutz vor einer primären ZMV-Infektion in der Schwangerschaft ist derzeit die aktive Prophylaxe durch Vakzination mit attenuierten ZMV-Stämmen die Methode der Wahl (98, 87, 90).

### 3.3. Humane Papillomaviren

#### 3.3.1. Erreger/ Pathogenese

Humane Papillomaviren (HPV) gehören zusammen mit den Polyomaviren zum Genus der Papoviren. Derzeit werden in der Literatur mehr als 100 vollständig dekodierte HPV-Genotypen und ebensoviele partielle HPV-DNA-Sequenzen beschrieben. Die verschiedenen klinischen Krankheitsbilder lassen sich dabei speziellen HPV-Typen zuordnen, grundsätzlich kann man zwischen kutanem und mukosalem Befall unterscheiden (115).

Die wichtigsten, im anogenitalen Bereich nachweisbaren, HPV-Typen werden gemäß ihres onkogenen Potentials in folgende Gruppen unterteilt (310, 114):

Risikogruppen der häufigsten, im Anogenitalbereich  
auftretenden Humanen Papillomaviren:

Tabelle Nr.5; modifiziert nach Stegner (310) und Gross (115)

- *Low Risk:* 6; 11 ;41; 42; 43; 44;
- *Intermediate Risk:* 31; 33; 34; 35; 39; 51; 52;
- *High Risk:* 16; 18; 45; 51; 52; 56; 58; 59;  
61; 62; 64; 66; 67; 68; 69; 70;

Ein HPV-Typ wird durch einen Sequenzunterschied von mehr als 10% in den Genbereichen early 6(E6), early 7(E7) und late1(L1) definiert, bei geringeren Unterschieden spricht man von Subtypen (69, 129, 295, 332).

Ihr Durchmesser liegt bei etwa 55 Nanometer, ihre Partikel sind kleine Kapside ohne umgebende Membran. Die ikosahedrischen Kapside werden aus 72 pentameren Kapsomeren gebildet, die aus zwei Strukturproteinen, den viralen Proteinen L1 und L2, bestehen (235).

Die Papillomaviren besitzen ein kovalent geschlossenes, doppelsträngiges DNA-Genom mit zirka 8000 Basenpaaren. Das zirkuläre Genom kann in zwei Bereiche unterteilt werden, eine Region kodiert für die früh im Vermehrungszyklus gebildeten Proteine, eine zweite Region enthält die Gene für die spät synthetisierten Strukturproteine.

Die Transkription dieser beiden Bereiche verläuft unter Verwendung der verschiedenen offenen Leserahmen (ORFs) nur eines DNA-Stranges, somit werden alle frühen und späten Funktionen auf einem Strang kodiert. Die frühe Region umfasst 8 offene Leserahmen, early 1 bis early 8 (E1 bis E8), der späte Genombereich kodiert für die beiden Strukturproteine late1 und late 2 (L1 und L2). Zwischen den frühen und den späten Genen liegt ein zirka 400-1000 Basenpaare umfassender, als long control region (LCR) oder noncoding region (NCR) bezeichneter Bereich, der nicht für virale Proteine kodiert. Er enthält wichtige Kontrollelemente wie Promotoren, Enhancer und den Replikationsursprung (72, 78).

Je nach Differenzierungsgrad der Zielzelle läuft die Replikation der Papillomaviren in zwei Phasen ab (172).

Papillomaviren infizieren undifferenzierte basale Epithelzellen, die sie durch kleinste Verletzungen der äußeren Schichten erreichen. Ein spe-



zifischer Rezeptor, der für die Adsorption der Viruspartikel verantwortlich ist, sowie der Mechanismus des Abstreifens der Kapsidhülle konnten bisher nicht identifiziert werden. Eine Aufnahme durch Endozytose gilt jedoch als wahrscheinlich. Die frühe Region wird unter Kontrolle mehrerer Promotoren, der LCR, transkribiert und anschließend werden die early-Proteine translatiert. Insbesondere E1 und E2 sind dafür verantwortlich, dass die DNA im Basalzellstadium repliziert wird. Es kommt zu einer frühen Differenzierung in einem geringen Umfang von 50-400 Kopien pro Zelle. Unter Kontrolle von E1 wird das Virusgenom anschließend bei der Teilung der undifferenzierten Zellen als Multikopieplasmid auf die Tochterzellen übertragen (37, 330, 312).

Im Rahmen der Differenzierung der basalen Epithelzellen zu Keratinozyten verändert sich das zelluläre Milieu und ein viraler Promoter der LCR wird aktiv. Ein RNA-Vorläuferprodukt zur Translation der Proteine L1 und L2 wird synthetisiert, es umspannt das gesamte Genom. Eine Aktivität dieses Promotors wird auch in undifferenzierten Zellen vermutet, aufgrund noch unbekannter zellulärer Faktoren wird in diesem Stadium die Transkription aber abgebrochen.

Mit der Translation der L1-, L2- und E4-Proteine wird der Replikationszyklus umgestellt, es kommt zur Aktivierung des E1-R Proteins, welches die Produktion einer großen Anzahl von viralen Partikeln induziert. In den ausdifferenzierten Keratinozyten der oberen Hautschicht assoziieren die viralen Kapsidproteine L1 und L2 mit den Genomen, die mit zellulären Histonen komplexiert sind, zu infektiösen Papillomaviruspartikeln. Nach Untergang des Nukleus werden sie freigesetzt. Dieser, auf der Produktion infektiöser Viren basierende Zelltod führt aber nicht zu einer Begrenzung der Infektion.

Aus den unteren, undifferenzierten Hautschichten werden aufgrund des zweiphasigen Replikationszyklus immer wieder Zellen nachgeliefert.

Mit der viralen Replikation kommt es, mit Ausnahme der Basalschicht, zu einer überschießenden Proliferation aller epidermalen Zellschichten. Histologisch und zytologisch finden sich vermehrt Zellen mit Akanthose, Para- und Hyperkeratose sowie stark vakuolisierte Zellen des Plattenepithels mit Kernveränderungen, die sogenannten Koilozyten. Die mit der Erkrankung verbundene örtliche Verdickung der Haut ist auf die Induktion lokaler Zellproliferationen und verzögerter Zelldifferenzierung durch das HPV zurückzuführen. Dafür werden die Proteine E6 und E7 verantwortlich gemacht, die mit zellulären Tumorsuppressorproteinen, wie zum Beispiel p53 und Rb, interagieren (102, 218, 182). Das drängt die Zellen bevorzugt in die S-Phase des Teilungszyklus. Durch die erhöhte Teilung wird die Anzahl der sich differenzierenden Zellen vermehrt; dies gestattet dem Virus die produktive Replikation sowie die Synthese der späten Proteine L1, L2 und von Nachkommenviren. Die damit einhergehende lokal begrenzte Induktion der Zellproduktion äußert sich als Warze oder als Condylom. In diesen benignen Veränderungen ist die virale, ringförmige DNA meist episomal im Kernplasma nachweisbar(172).

Bei HPV-assoziierten Tumorerkrankungen und bei Zelltransformationen ist die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom von entscheidender Bedeutung (368). Der molekulare Ablauf, der die Umwandlung normaler Hautkeratinozyten in maligne Zellen kontrolliert, erfolgt in drei Abschnitten. Damit sind intrazelluläre, interzelluläre und immunologische MHC-abhängige Vorgänge verbunden.

Präkanzeröse Veränderungen der Zervix werden gemäß histologischer (250, 248, 249) und zytologischer (192, 234) Veränderungen folgendermaßen eingeteilt:

Histologische und zytologische Klassifikation  
präkanzeröser Zervixatypien:

Tabelle Nr.6; modifiziert nach Richart (249) und Petry (234)

	Histologische Definition	Zytologische Entsprechung nach Papanicolaou (PAP)
Normalbefund	CIN 0	I-II
Entzündung		II w
Dysplasie	CIN I	III d
Mittelgradige Dysplasie	CIN II	IV a
Schwere Dysplasie/ Carcinoma in situ	CIN III/CIS	IV b
Invasives Karzinom	ICC	V

Eine neuere Möglichkeit der Einteilung zytologischer Befunde bietet die Bethesda-Klassifikation (37, 330):

- Atypical squamous cells of undetermined significance  
Squamous intraepithelial lesions
- Squamous intraepithelial lesions (SIL)

*Low grade SIL:*

1. Cellular changes associated with HPV
2. Mild dysplasia / CIN I

*High grade SIL:*

1. Moderate dysplasia / CIN II
2. Severe dysplasia / CIN III
3. Carcinoma in situ

- Squamous cell carcinoma

Im Säuglings- und Kindesalter ist nur das HPV 6 und HPV 11 von klinischer Bedeutung. Die Infektion manifestiert sich dabei in Form von Larynxpapillomen und genitalen Condylomen.

Obwohl die Erkrankung des Säuglings mit HPV benigne Veränderungen hervorruft, darf die Bedeutung von HPV als potentielle Ursache von Neoplasien im Erwachsenenalter nie außer Acht gelassen werden.

### 3.3.2. Inzidenz

Internationale Daten zum Auftreten von anogenitalen Warzen schwanken in Abhängigkeit von der Anzahl der Sexualpartner, Zeitpunkt des erstmaligen Geschlechtsverkehrs und Altersstruktur des jeweiligen Untersuchungskollektivs. Weltweit 3-8 % aller Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, in Deutschland insgesamt 400000 bis 800000 Patienten, weisen klinisch manifeste Genitalwarzen auf (71, 80, 159, 158, 115).

Der genitale Abstrich ist in Korrelation zu Population und Alter etwa in 15-65 % aller Fälle HPV-positiv. Die Durchseuchung, wie auch die symptomatische Erkrankung sind dabei stark altersabhängig.

Die höchste Prävalenz von HPV zeigt sich bei sexuell aktiven Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, der Durchseuchungsgipfel liegt unter 26 Jahren (208, 29, 131, 91, 10).

Bezüglich der **Inzidenz neonataler Infektionen** mit den **HPV-Typen 6 und 11** existieren in der Literatur nur sehr wenige Angaben. Die Zahlen zur Häufigkeit **juvener Larynxpapillome** als Folge einer HPV 6/11-Infektion von Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Geburt das HPV in den Geburtskanal ausscheiden, liegen bei **etwa 1 %** (289).

Eine neuere Routineuntersuchung zur Epidemiologie von HPV in Deutschland lieferte folgende, als repräsentativ geltende Zahlen.

HPV-Prävalenz:  
Tabelle Nr.7; modifiziert nach Friese (98)

HPV-Typ	<19 Jahre	20-24 Jahre	25-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	(>40) Jahre
(n)	77	898	1438	1425	1102	82
HPV-Typ 16	5,2	5,7	7,6	4,0	2,9	7,3
HPV-Typ 18	2,6	1,2	1,3	1,1	0,7	-
HPV-Typen 16 + 18	7,8	6,9	8,9	5,1	3,6	7,3
HPV gesamt	20,8	23,9	23,6	17,6	13,7	19,5

Bei der Untersuchung von n = 5022 Frauen ergab sich somit eine HPV-Gesamtprävalenz von 19,7 % und eine HPV-Typ 16 Prävalenz von 5,2%.

Dienen diese, aus einem Berliner Patientinnenkollektiv stammenden, Daten zur Hochrechnung der bevölkerungsrepräsentativen HPV-Prävalenz in Deutschland, so hätten von den 12383500 Frauen im Alter von 20 bis 39-Jahren 2289700 eine HPV-Infektion.

### 3.3.3. Klinische Manifestation

Die Unterteilung der über 100 differenzierbaren HPV-Typen erfolgt in Viren mit kutanem und mit mukosalem Befall.

Mukokutane Veränderungen in Zusammenhang mit verschiedenen HPV-Typen:  
Tabelle Nr.8; modifiziert nach Friese (98)

Klinik	Assoziierter HPV-Typ
<b>Typ: Genitomukosale Infektionen</b>	
Spitze Kondylome und Condylomata acuminata	6, 11, 41, 44, 51, 67
Riesenkondylome	6, 11, u.a.
Flache Kondylome	6, 11, 16, 18, 31, u.a.
Zervikale Dysplasien/Neoplasien	16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73
Vaginale Dysplasien/Neoplasien	16, u.a.
Vulväre Dysplasien/Neoplasien	16, u.a.
Penile Dysplasien/Neoplasien	16, u.a.
<b>Typ: Andere mukosale Infektionen</b>	
Respiratorische Papillome	6, 11, u.a.
Konjunktivale Papillome	6, 11, u.a.
Verruca vulgaris der Lippe	2
Orale Kondylome	6, 11, u.a.
Orale epitheliale Hyperplasien	13, 32
<b>Typ: Kutane Infektionen</b>	
Verruca vulgaris	2, 4
Tiefe Plantarwarzen	1
Mosaikwarzen	2
Flache Warzen	3, 10, 28, 41
Fleischwarzen	7

Eine Infektion mit HPV ist in der Regel nur temporär, es kommt in den meisten Fällen zur Spontanremission. Bei 60 bis 85 % der HPV-positiv getesteten Patienten ist der HPV-Test 8 bis 14 Monate später negativ (140).

Klinisch manifestieren sich lediglich bis zu 10 % der genitalen HPV-Infektionen, ungefähr 20 % verlaufen subklinisch und zirka 70 % bleiben latent und werden nicht diagnostiziert (274).

Im **Säuglings- und Kindesalter** manifestiert sich eine **HPV-Infektion** in Form von **juvenilen Larynxpapillomen** und **genitalen Condylomen** (75, 210). Es handelt sich dabei vorwiegend um eine Infektion mit den **HPV-Typen 6 und 11**.

Vereinzelt wurden lebensbedrohliche Atemwegsobstruktionen beschrieben, eine maligne Entartung der kindlichen Larynxpapillome im Erwachsenenalter kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Nach Röntgenbestrahlung kommt es in etwa 10 % der Fälle zu einer malignen Transformation der Larynxpapillome. Die Rolle der Papillomaviren ist dabei aber noch nicht geklärt (115, 95).



### 3.3.4. Diagnostik

Aufgrund der Assoziation von HPV mit der Entstehung des Zervixkarzinoms, und wegen der subpartalen Transmission von HPV auf das Neugeborene ist die Diagnostik der HPV von entscheidender Bedeutung.

Vulväre HPV-Infektionen werden primär durch klinische Inspektion diagnostiziert. Es werden dabei bis zu 90 % der subklinischen Infektionen übersehen. Aufgrund der geringen Persistenz der die genitalen Warzen hervorrufenden Low-risk-Typen, führt dies aber zu keinen weiteren Konsequenzen.

Die Anzucht von Papillomaviren in der Zellkultur ist bisher in vitro nicht gelungen. Deshalb kommen zur Abklärung von zweifelhaften Befunden der Vulva, oder bei HPV-Befall der Zervix, als weitere diagnostische Standardverfahren die Zytologie sowie der Nachweis von HPV-DNA mittels PCR oder DNA-in-situ-Hybridisierung zum Einsatz.

Sofern sich die Frauen einem jährlichen Serien-Screening unterziehen, beziffert Kühn (170) die Sensitivität der Zytologie in der Erfassung klinisch relevanter, höhergradig intraepithelialer Neoplasien mit hohem Progressionsrisiko mit 93 %. Die Spezifität dieser Methode ist mit 95 % ebenfalls sehr hoch (77, 202, 270).

Nach Kühn eignet sich die Zytologie jedoch nicht zur Abklärung von Lokalisation und Ausmaß eines Frühkarzinoms. Bei unklaren Befunden oder pathologischen Abstrichen empfiehlt Kühn als zusätzliche Diagnostik die Kolposkopie und die kolposkopiegesteuerte Probeexzision.

Die gegenwärtig routinemäßig angewandte PCR und den Hybrid-Capture-II-Test, einen etablierter Vertreter der DNA-in-situ-Hybridisierung, hält Kühn für ungeeignet, da sie klinisch ohne jeglichen Nutzen seien. Es handle sich um qualitative Methoden, die lediglich einen Nachweis für das Vorliegen von HPV-DNA erbrächten. Entscheidend zur Risikoeinschätzung von HPV-Infektionen sei aber neben der Integration der HPV-DNA auch die Viruslast. Verlässliche Aussagen zu beiden Parametern könne derzeit nur die quantitative Real-Time-PCR liefern, ein Verfahren das für den klinischen Einsatz aber noch zu teuer sei (170, 77, 202, 270).

Ikenberg und Petry (141) sprechen sich für einen routinemäßigen Einsatz der PCR und des Hybrid-Capture-II-Test aus.

Eine aktuelle amerikanische Studie (296) bekräftigt den diagnostischen Nutzen der PCR bei grenzwertigen und leichtgradigen zytologischen Befunden, woraufhin die American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) den adjuvanten Einsatz des Hybrid-Capture-II-Tests zur Abklärung fraglicher Befunde empfohlen hat (353). Auch ein Expertengremium der American Cancer Society (ACS) und der Society of Gynecologic Oncologists (SGO) hält die PCR und den Hybrid-Capture-II für bewährte Nachweisverfahren. Beide Methoden könnten im Rahmen eines Primärscreening's bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr breite Anwendung finden (260).

Die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) empfiehlt den Einsatz des HPV-Tests bei Risikogruppen und nach individueller Entscheidung (341). Bei höherer Sensitivität und zum Teil niedrigerer, zum Teil gleicher Spezifität, solle die Anwendung zusätz-

lich oder alternativ zur Zytologie erfolgen. Das Risiko einer höhergradigen Dysplasie oder eines Zervixkarzinoms sei bei High-Risk-HPV-Negativität als sehr gering einzustufen. Für einen generellen Einsatz im Screening bedürfe es aber noch umfangreicher Kosten-Nutzen-Analysen (341).

### 3.3.5. Transmission subpartal

Die Übertragung von HPV in den infizierten Geburtswegen der Mutter auf das Neugeborene erfolgt durch Aspiration von Vaginalsekret und infiziertem Fruchtwasser, oder Kontamination der neonatalen Genitalien während der Geburt.

Eine frühe Studie von 1959 bis 1972 mit 44000 Neugeborenen und einer durchschnittlichen mütterlichen HPV-Prävalenz von 1,5 % erbrachte zunächst keinen Zusammenhang zwischen der Exposition des Säuglings im infizierten Geburtskanal und klinisch relevanten kindlichen Infektionen. In dieser Studie wurde kein einziges Kind mit Larynxpapillomen erfasst (210).

Eine aktuellere Studie mit 77 Kindern führte zu einem ähnlichen Ergebnis. Obwohl die Kinder im Geburtskanal der Mutter genitalen Warzen exponiert waren, wurden nach 6 Lebensjahren keine kindlichen Larynxpapillome beobachtet (160).

Bereits 1956 bezweifelte Hajek (118) die bis dahin geltende Meinung, dass multiple Larynxpapillome bei Säuglingen und Jugendlichen überwiegend hereditärer Natur seien. Da bereits 20 % der auftretenden Fälle unmittelbar nach der Geburt manifest waren, zog er den infizierten Geburtskanal der Mutter, mit klinisch sichtbaren Condylomen zum Zeitpunkt der Geburt, als mögliche Infektionsquelle des Neugeborenen in Betracht.

Die Ergebnisse von Hajek wurden durch Cook (67) bestätigt. In einer Studie mit 9 Kindern mit Larynxpapillomen wurden 5 Kinder von Müttern vaginal entbunden, welche zum Geburtszeitpunkt Genitalwarzen aufwiesen. Die auftretenden kindlichen Papillome wurden da-

bei innerhalb der ersten 6 Lebensmonate klinisch apparent. 2 der restlichen 4 Mütter wiesen genitale Condylome zu einem früheren Zeitpunkt auf.

Insgesamt passierten somit 78 % der Kinder mit Larynxpapillomen einen Geburtskanal mit klinisch manifesten Condylomata acuminata zum Geburtstermin (67).

Auch Quick (242) stellte eine enge Relation zwischen jugendlichen Larynxpapillomen und mütterlichen Genitalwarzen zum Zeitpunkt der Geburt her. In seiner Arbeit wurden 21 von 31 Kindern mit Larynxpapillomen, das entspricht 78 %, von Frauen mit genitalen Condylomen auf die Welt gebracht.

Als Basis für einen derartigen epidemiologischen Zusammenhang dient der Nachweis des entsprechenden genitalen HPV-Typs der Mutter im Wangen- und / oder Genitalabstrich, beziehungsweise im nasopharyngealem Aspirat des Neugeborenen.

In einer aktuelleren Studie konnte Watts (337) mittels PCR keinerlei HPV-DNA im nasopharyngealen Abstrich von 151 Säuglingen unmittelbar nach der Geburt nachweisen, der Analabstrich war lediglich in 1,2 %, der Genitalabstrich in 1,5 % aller untersuchten Proben HPV-positiv.

In zwei ähnlichen, aber voneinander unabhängigen Arbeiten untersuchte Smith den Wangenabstrich neugeborener Säuglinge nach HPV, die subpartalen Übertragungsraten lagen hier bei 1 % und bei 2,8% (293, 292).

Sedlacek (286) bezifferte die subpartale Übertragungsrate, anhand des Nachweises des genitalen HSV-Typs der Mutter im Wangenabstrich des Säuglings 6 Wochen nach der Geburt, mit 44 %.

Ebenfalls 6 Wochen postpartal konnte Fredericks bei 72 % aller untersuchten Kinder (96) den entsprechenden genitalen HPV-Typ der Mutter im nasopharyngealen Aspirat nachweisen.

Pakarian (224) untersuchte orale Abstriche am ersten Tag nach der Geburt und genitale Abstriche 6 Wochen nach der Geburt auf HPV-DNA. 50 % der oralen Proben und 30 % der genitalen Proben waren positiv auf mütterliche HPV.

Die höchsten subpartalen Übertragungsraten liefert eine finnische Studie von 1996. Bei einer klinisch manifesten genitalen HPV-Infektion der Mutter und gleichzeitig positivem HPV-Test der Cervix, wurde unmittelbar nach der Geburt in 87 % des neonatalen Pharynxaspirats der entsprechende mütterliche HPV-Genotyp nachgewiesen (241).

Eine Studie mit einem ausgesuchten Patientinnengut mit hoher HPV-Prävalenz testete nur Kinder von Müttern mit klinisch apparenten Condylomata acuminata oder pathologischen zytologischen Befunden auf HPV. Die subpartale Übertragungsrate 24 Stunden nach der Geburt lag hier bei über 70 % (54).

Mit 30 % subpartaler Übertragungsrate auf das Neugeborene bei latenter HPV-Infektion der Mutter zum Geburtszeitpunkt war das Risiko für den Säugling in einer italienischen Arbeit deutlich geringer als in den vorher aufgeführten Arbeiten. Die Säuglinge wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten nachuntersucht, es war bereits nach 5 Wochen keinerlei HPV-DNA nachweisbar (324).

In der Praxis bereitet es mitunter große Schwierigkeiten, kindliche Larynxpapillome dem subpartalen Infektionsmodus oder einer möglichen sexuellen Transmission zuzuordnen.

Je nach Untersuchung weisen 10-91 % aller sexuell missbrauchten Kinder anogenitale Warzen oder Larynxpapillome auf (95).

Zur Differenzierung der beiden Infektionsmodi diene neben Verhaltensforschung, behutsamer Befragung der in Frage kommenden Kinder sowie Überprüfung ihres sozialen Umfelds auch der Zeitpunkt der Erstmanifestation der Papillome.

Einige Autoren akzeptieren eine Latenz von 12 Monaten nach der Geburt als Zeichen einer subpartalen HPV-Transmission.

Treten kindliche Larynxpapillome zu einem späteren Zeitpunkt klinisch in Erscheinung, so ist die sexuelle Transmission in Betracht zu ziehen (95). Nach Gutman (116) können während des Geburtsvorganges übertragene HPV erst nach 36 Monaten zu klinisch manifesten Larynxpapillomen führen.

### 3.3.6. Therapie und Prävention

In der aktuellen Literatur finden sich nur sehr vereinzelt Angaben hinsichtlich der Therapie von kindlichen Condylomen.

Als mögliche therapeutische Optionen werden dabei die Oberflächenreduktion durch Kryotherapie, bei größeren Läsionen die messerchirurgische Exzision mit anschließender Nahtversorgung, Elektrokoagulation sowie die Abtragung der Befunde mit dem Laserskalpell oder dem Kohlendioxid-Laser genannt.

Therapeutische Empfehlungen zum Umgang mit kindlichen Larynxpapillomen existieren ebenso wenig wie Präventivmaßnahmen während der Schwangerschaft.

Präventionsempfehlungen für den Entbindungsmodus, auch bei Condylomata acuminata der Mutter zum Geburtszeitpunkt, bestehen derzeit nicht (169, 252, 63).



### **3.4. Chlamydien**

#### **3.4.1. Erreger/ Pathogenese**

Chlamydien sind eine Gruppe von obligat intrazellulären Bakterien. Ihr Genom ist mit ungefähr 600 Genen sehr klein und sie besitzen keine Möglichkeit für einen Energiestoffwechsel, weshalb sie auf die Hilfe einer Wirtszelle angewiesen sind um proliferieren zu können.

Ihre Vermehrung findet im Phagosom, einem Ort im Zytoplasma einer Wirtszelle durch bakterienspezifische Querteilung statt. Das Produkt sind die charakteristischen Einschlusskörperchen, auch Retikularkörperchen oder Initialkörperchen genannt. In mehreren Teilschritten werden sie kompakter und es bildet sich eine starre Zellwand. So entwickelt sich aus ihnen die eigentliche infektiöse Form, die sogenannten Elementarkörperchen. Bestimmte Proteinantigene dieser Zellmembran können für die Serotypisierung herangezogen werden (53, 99, 209).

3 unterschiedliche Spezies von Chlamydien können zur Infektion des menschlichen Organismus führen:

Einteilung der Chlamydien und Krankheitskomplexe:  
Tabelle Nr.9; adaptiert nach Schachter (265)

Spezies	Serotypen	Krankheitsbild
<i>C. psittaci</i>	nicht definiert	Psittakose ( Pneumonie, Enzephalitis)
<i>C. trachomatis</i>	L1, L2, L3	Lymphogranuloma venereum
<i>C. trachomatis</i>	A, B, Ba, C	Trachom
<i>C. trachomatis</i>	D, E, F, G, H, I, J, K	Inklusionskonjunktivitis Genitalinfektionen ( Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Proktitis, Proktokolitis, Epididymitis, Prostatitis) <u>Neonatale Infektionen</u> ( Pneumonie, Konjunktivitis )
<i>C. pneumoniae</i>	nicht definiert	Pneumonie ( Arteriosklerose?)

Nach ungefähr 48 Stunden ist der Vermehrungszyklus beendet und die Wirtszelle ist so sehr geschädigt, dass sie zerfällt und die Elementarkörperchen freigesetzt werden. Kurz vor ihrem Untergang setzen die befallenen Wirtszellen bestimmte Zytokine, wie z. B. IL-1 und TNF frei. Daraus resultiert eine starke Entzündungsreaktion am Ort des Geschehens. Die Elementarkörperchen sind auch außerhalb einer Zelle überlebensfähig und stellen somit die eigentlich infektiösen Partikel dar. Das Lipopolysaccharid aus ihrer äußeren Zellmembran ist für den bakteriellen Reiz verantwortlich, in seiner Wirkung entspricht es dabei einem Endotoxin (267).

Die Übertragung der Elementarkörperchen erfolgt durch direkten Kontakt, entweder von einer Körperregion auf eine andere, z. B. vom Genitaltrakt auf die Augen, oder von Mensch zu Mensch.

Die *Adhäsion* von Chlamydien erfolgt mit ihren Membranproteinen überwiegend an der Oberfläche von *hochzylindrischen Schleimhautzellen*.

Chlamydien **führen** bei der Frau vor allem **zu einer Zervizitis**, Urethritis und einer ascendierenden Infektion des Genitaltraktes (98). Das mehrschichtige *Plattenepithel der Vagina* mit seinen squamösen Zellen **kann nicht infiziert** werden. Deshalb spielen Chlamydien bei einer Vaginitis oder Vaginose keine Rolle.

Nachdem die infizierten Wirtszellen geplatzt sind kommt es zu einer Schleimhautnekrose. Eine lokale Eiterung ist die Folge einer Granulozyten- und Lymphozytenemigration aus den Blutgefäßen in die nekrotischen und ulzerösen Epithelien, die vorwiegend narbig ausheilen. Die im Rahmen der Neoangiogenese proliferierenden kleinen Gefäße treten am Auge klinisch als Pannus hervor.

Durch einzelne virulentere Formen, wie *Chlamydia trachomatis* L1-3, kann es zur Affektion der Lymphbahnen mit chronischen Krankheitsverläufen kommen. Eine ausreichende humorale Immunabwehr besteht nicht. Der Körper produziert zwar lokal IgA sowie systemisch IgM und IgG, von entscheidender Bedeutung ist aber die zellvermittelte Immunreaktion (267).

### 3.4.2. Inzidenz

Der für den Gynäkologen relevante Chlamydia trachomatis-Typ sind die Vertreter der Serogruppen D-K.

In einer Berliner Studie fanden sich, in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Anzahl der Sexualpartner in den letzten 5 Jahren, folgende Prävalenzen:

Prävalenz von C.trachomatis in Abhängigkeit von Alter und Anzahl der Sexualpartner in den letzten 5 Jahren:

Tabelle Nr.10; modifiziert nach Friese (98)

<b>Alter in Jahren</b>	20-24	25-29	30-34	35-39	
<b>Anzahl</b>	989	1438	1425	1102	
<b>C. trachomatis (%)</b>	7,7	3,5	2,4	1,7	
<b>Sexualpartner in den letzten 5 Jahren</b>	keine	1	2	3-5	6-9
<b>Anzahl</b>	69	2485	1110	927	229
<b>C. trachomatis (%)</b>	1,4	1,8	4,9	5,1	7,9

Die Gesamtprävalenz dieser Studie lag bei Frauen um 3,6 %, in der männlichen Bevölkerung bei 3,4 %.

Die Prävalenz bei den untersuchten Schwangeren betrug 2,8 %.

Unbehandelt wären in Deutschland ungefähr 20 infizierte Neugeborene auf 1000 Lebendgeburten zu erwarten.

Die Gesamtprävalenz in den Vereinigten Staaten von Amerika ist mit 4-5 % ähnlich hoch wie in Deutschland; die Angaben zur Anzahl der Neugeboreneninfektionen in den USA auf 1000 Lebendgeburten differieren in den einzelnen prospektiven Studien zum Teil erheblich, sie liegen bei 10 bis 63 (59, 100, 119, 262, 263, 211, 237).

### 3.4.3. Klinische Manifestation

Aufgrund des Befalls von Zylinderzellen tritt die Infektion des Neugeborenen mit *Chlamydia trachomatis* klinisch im Bereich des Auges und des Respirationstrakts in Erscheinung.

Bei 20-50 % aller infizierten Kinder entwickelt sich zwischen dem 5. und 15. Lebenstag eine Inklusionskonjunktivitis.

Bei weiteren 10-20 % der infizierten Säuglinge kommt es zwischen der 2. und 8. Lebenswoche zur Manifestation in Form einer sogenannten Late-onset-Pneumonie (100, 119, 262, 263, 211, 223, 237, 294).

Die Inklusionskonjunktivitis, genannt Ophthalmia neonatorum, äußert sich klinisch als zunächst wässriger, später zunehmend purulenter Ausfluss mit Rötung und Schwellung der Augenlider in den ersten 5 bis 14 Lebenstagen. Aufgrund des noch nicht vollständig ausgebildeten lymphatischen Gewebes in den Konjunktiven unterscheidet sich der Befund im Vergleich zum Erwachsenen durch das Fehlen der follikulären Form. In den westlichen Industriestaaten sind Chlamydien mit 73 % die häufigste Ursache der neonatalen Konjunktivitis. Da sich die klinischen Entzündungszeichen aber in der Regel innerhalb 1 bis 3 Wochen wieder spontan zurückbilden, handelt es sich bei einer Ophthalmia neonatorum auf dem Boden einer Chlamydieninfektion *überwiegend* um eine *selbstlimitierende Erkrankung*. Eine unmittelbare Beeinträchtigung des Visus und Einzelfälle einer Erblindung des Neugeborenen sind nur bei einer mehrmaligen Reinfektion, ohne präventive und therapeutische Maßnahmen beschrieben worden. Derart

schwerwiegende Konsequenzen sind deshalb vorwiegend in Entwicklungsländern anzutreffen (269, 16).

Die initialen Symptome der *Pneumonie* sind die geschwollene nasale Mukosa ohne verstärkten Sekretausfluss. Häufig kommt es zur Beteiligung des Mittelohres. Fieber ist dabei meist nicht zu beobachten.

In nahezu 50 % der Fälle kommt es vor der pulmonalen Manifestation zur Entzündung der Konjunktiven.

Eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes zeigt sich durch anfallsartigen Husten, Tachypnoe und zeitweise auch durch Atemstillstand (327). Der Säugling entwickelt eine Saugschwäche und nimmt nicht wie üblich an Gewicht zu. Als mögliche Spätfolgen sind chronische Atemwegserkrankungen wie Rhinitis und Bronchiolitis anzuführen (64).

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass schwere klinische Verläufe einer Neugeborenenpneumonie auf dem Boden einer Chlamydieninfektion eher selten auftreten. Bleibende Schäden für das Neugeborene stellen die Ausnahme dar. Infolge der Vielzahl subklinischer Verläufe wird die Mehrzahl der Infektion durch den nachbetreuenden Pädiater oder den Hausarzt nicht diagnostiziert.

Nach einer Transmission auf das Neugeborene persistiert der Erreger im Nasopharynx oder Anogenitalbereich (33). Dies kann selbst nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren bei 15 % aller Kinder chlamydienpositiver Mütter zu einer Otitis media führen (123).

Die durch *Chlamydia trachomatis* hervorgerufenen Infektionen von erwachsenen Frauen verlaufen in der Mehrzahl der Fälle oligosymptomatisch oder asymptomatisch (135). Subklinisch persistierende Infektionen können als Reservoir dienen und sind nur im Rahmen eines engen Screenings erfassbar.

#### 3.4.4. Diagnostik

Der in den letzten Jahren im Rahmen eines Schwangerschafts-screenings vermehrt angewandte Antigennachweis hat früher praktizierte diagnostische Methoden, wie z. B. die Histologie in der Giemsa-Färbung, in den Hintergrund gedrängt.

Die Gewebekultur ist eine Standardmethode, die aufgrund ihrer fast 100 %-igen Sensitivität und Spezifität breite Anwendung findet.

Außerdem werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt gruppenspezifische Lipopolysaccharide durch die entsprechenden monoklonalen Antikörper im Immunfluoreszenztest oder im Enzym-Immunoassay detektiert. Voraussetzung für ein positives Ergebnis ist allerdings eine ausreichende Antigenmenge. Im Vergleich zur Gewebekultur liegt die Sensitivität bei 65-95%, die Spezifität bei 92-100 % (32, 121, 136).

Die Ligasekettenreaktion, eine Modifikation der PCR, erzielt fast eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität wie die Kultur. Nach Entnahme von zellhaltigem Material aus Urethra, Zervix oder anderen infizierten Geweben sind innerhalb weniger Stunden auch sehr geringe Bakterienmengen erfassbar (264).

Die Bestimmung von Serumantikörpern besitzt aufgrund der Übertragung von mütterlichen IgG-Antikörpern in der Diagnostik einer neonatalen Chlamydieninfektion keine Aussagekraft. Ein Anstieg von spezifischen IgM-Antikörpern bei der Neugeborenenpneumonie ist nicht immer zwangsläufig gegeben und somit nur bedingt von diagnostischem Nutzen.

Ein generelles Screening aller sexuell aktiven Frauen ist aus Kostengründen nicht angezeigt. Bei jungen Frauen mit einer hohen Anzahl von Sexualpartnern, bei einer bereits durchlaufenen Chlamydia-



Infektion oder bei Vorherrschen einer anderen sexuell übertragbaren Krankheit ist mit erhöhten Prävalenzen von *Chlamydia trachomatis* zu rechnen. In diesen Fällen besteht die Indikation für eine Untersuchung (98).

### 3.4.5. Transmission subpartal

Die Angaben zur Häufigkeit der neonatalen Infektion nach Exposition im kontaminierten Geburtskanal der Mutter liegen in älteren Studien zwischen 18 und 74 % (132), aktuellere Untersuchungen liefern Daten zwischen 40 und 60 % (237, 294).

Als Eintrittspforte dienen die Konjunktiven, der Nasopharynx und der Genitalbereich des Neugeborenen. Häufig gelangen die Chlamydien über den Nasopharynx in den Organismus. Bei 70 % aller infizierten Kinder lässt sich der Erreger in diesem Bereich kulturell nachweisen, wobei ein Großteil der Infektionen asymptomatisch verläuft. Nur 30 % der Kinder mit einer Nasopharynxinfektion entwickeln eine Pneumonie (33, 123).

Zunächst vermutete Schachter einen anderen Pathomechanismus der subpartalen Übertragung. Er hielt die Augenbindehaut für den einzigen bakteriellen Eintrittsort und betrachtete den Mitbefall des Respirationstraktes als Folge einer deszendierenden Infektion des Auges (266). Weitere Arbeiten erbrachten aber den Beweis, dass der Respirationstrakt auch direkt während des Geburtsvorganges infiziert werden kann. Hammerschlag konnte in seiner Arbeit durch okuläre Infektionsprophylaxe die Entwicklung neonataler Konjunktividen verhindern. Anschließend kam es aber trotzdem zu Neugeborenenpneumonien auf dem Boden einer neonatalen Chlamydienexposition im Geburtstrakt (120).

Moncada (205) gelang der Nachweis von Chlamydien im Magen von Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt. Er assoziierte dies mit einer Aspiration während des Geburtsvorganges.

Diese Feststellung ist vereinbar mit den Ergebnissen von Schachter (262, 263). In seinen Arbeiten entwickelten 20 % der subpartal exponierten Neugeborenen eine enterale Infektion mit positivem Bakterienbefund in den Fäkalien. Bei 25-50 % wurde der Nasopharynx kontaminiert, der Vaginalabstrich war in 10-20 % der Fälle chlamydienpositiv.

In einer Arbeit von Bell (33) konnten bei 9 von 22 Neugeborenen, deren Mütter zum Geburtszeitpunkt positive Bakterienausscheiderinnen waren, Chlamydien rektal und vaginal über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten in der Zellkultur erfasst werden.

Hammerschlag (123) berichtet von subpartal erworbenen nasopharyngealen, vaginalen und rektalen Chlamydieninfektionen, die über 36 Monate kulturell nachweisbar waren.

Besonders die Tatsache, dass während der Geburt übertragene Chlamydien im Pharynx und im Genitalbereich über einen derart langen Zeitraum zu erfassen sind, kann erhebliche Konfusionen verursachen. Die langanhaltende Persistenz der subpartal auf das Kind übertragenen Chlamydien kann die Differenzierung bezüglich des Infektionsmodus erheblich erschweren (122).

Bezüglich der Pathogenität und Virulenz der einzelnen Serovarietäten ist die Datenlage sehr spärlich.

In einer englischen Studie durchliefen 30 % aller Mütter von Neugeborenen mit einer neonatalen Konjunktivitis, eine schwere Form einer Serotyp-K-Infektion mit klinisch apparenter Zervizitis.

Die Prävalenz der entsprechenden Serovarietät bei Vergleichsgruppen mit mildereren Verlaufsformen lag mit 3-15 % deutlich darunter (126).

### 3.4.6. Therapie/ Prophylaxe

Da es sich bei Chlamydien um intrazelluläre Bakterien handelt wird ein Therapieerfolg erschwert.

Therapeutische Mittel der Wahl zur Behandlung einer Chlamydieninfektion sind Antibiotika.

Aufgrund ihrer Zellwandstruktur sind Chlamydien gegenüber  $\beta$ -Laktamantibiotika nicht empfindlich. Bevorzugt werden derzeit Tetrazykline und Makrolidantibiotika, die über einen Zeitraum von mindestens 10 bis 14 Tagen verabreicht werden sollen.

Im Falle einer Chlamydia trachomatis-Pneumonie empfiehlt Goh (107) die systemische Antibiose mit Erythromycin.

Dabei sollen Kinder bis 12 Jahre 50 mg/kgKG/Tag Erythromycinethylsuccinat, verteilt auf mehrere Einzeldosen, 3 Wochen lang erhalten.

Das Center for Disease Control (58) fordert sowohl bei der Neugeborenenpneumonie, als auch bei der neonatalen Inklusionskonjunktivitis eine Applikation der gleichen Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Smith (294) rät bei einer Bindehautentzündung des Neugeborenen zu einer topischen Anwendung von Tetrazyklin über 14 Tage. Dies steht nicht im Einklang mit dem Center for Disease Control, da Berichte über Misserfolgsraten von bis zu 50 % vorlägen.

In der Schwangerschaft dürfen Tetrazykline nicht verabreicht werden. Es sollen ebenfalls Makrolide angewendet werden, der Schutz für das Neugeborene beträgt in der Arbeit von Smith 90 % (294).

Die Therapie kann auch wahlweise mit Amoxicillin, Doxycyclin oder Clindamycin durchgeführt werden.

Azithomycin bietet den Vorteil, dass es aus intrazellulären Depots seinen Wirkstoff über einen Zeitraum von mehreren Tagen abgibt. Eine Einmaltherapie mit 1g bietet adäquaten Schutz. Dies ist besonders bei schlechter Compliance der Patientin von Vorteil.

Die in der Erwachsenenbehandlung alternativ zur Verfügung stehenden Chinolone wie z. B. Levofloxacin, Moxifloxacin oder Ciprofloxacin sollten wegen möglicher Schädigung des kindlichen Knorpelgewebes keine Anwendung in der Schwangerschaft finden (187, 193, 279).

### 3.5. Streptokokken der Gruppe B

#### 3.5.1. Erreger/ Pathogenese

Streptokokken der Gruppe B (GBS), auch *Streptococcus agalactiae* genannt, werden den grampositiven Kokken zugeordnet. Dabei beruht ihre Zugehörigkeit zur Gruppe B in der serologischen Gruppeneinteilung nach Lancefield (179) auf spezifischen Polysaccharidantigenen der äußeren Zellwand. Diese Kohlenhydrate erlauben die Klassifikation der Serotypen I, II, III und V. In Kombination mit den Polysaccharidantigenen können die Proteinantigene R und X auftreten, die eine Unterteilung des Serotyps I in die Subtypen Ia, Ib und Ic erlauben.

In der Genese kindlicher Infektionen sind überwiegend die Typen Ia, II, III und V von Bedeutung.

B-Streptokokken wachsen auf Blutagarplatten mit einer  $\alpha'$ -Hämolyse, wobei verschieden stark ausgeprägte Hämolyse-Typen wie die  $\gamma$ -Hämolyse, die  $\alpha$ -Hämolyse und die  $\alpha'$ -Hämolyse auch nebeneinander vorkommen können. Dadurch kann ein so genanntes Doppelzonenphänomen auftreten. Die Kolonien der B-Streptokokken sind weich und etwas größer als die der A-Streptokokken.

Um eine Infektion induzieren zu können benötigen die B-Streptokokken einen spezifischen Mechanismus, der es ihnen ermöglicht die neonatale Schleimhautbarriere zu durchdringen. Von enormer Bedeutung ist dabei die Fähigkeit des Erregers, an menschliche Epithelzellen zu adhären.

Einerseits wird diese Adhasionsfähigkeit mit einem hohen Fettsäuregehalt in der bakteriellen Zellwand in Verbindung gebracht. Die Fettsäuren wirken vermutlich als eine Art Bindungsligand (323).

Andere Untersuchungen sehen einen Zusammenhang zwischen der Hydrophobie der bakteriellen Zellmembran und der Haftfähigkeit an Epithelzellen (354). Darüber hinaus gelang der Nachweis von spezifischen Adhäsionsproteinen (321, 297).

Wenn B-Streptokokken in den Wirtsorganismus eingedrungen sind, besitzen sie typenspezifische Kapselpolysaccharide, die sie vor der Phagozytose durch Makrophagen schützen (21).

Kapselpolysaccharide und Mukopeptide als Zellwandbestandteile stellen den antigenen Reiz dar, welcher die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie z. B. des Tumornekrosefaktors- $\alpha$ , Interleukin-I- $\alpha$ , Interleukin-6 und Interferon- $\gamma$  evoziert (255).

### 3.5.2. Inzidenz

Die kindliche Infektion mit Streptokokken der Gruppe B wird je nach Manifestationszeitpunkt in eine Frühform, *early onset Infektion*, und eine Spätform, *late onset Infektion*, eingeteilt.

Die während der Geburt übertragene Frühinfektion führt innerhalb der ersten 24 bis 28 Stunden zu klinischen Symptomen.

Die Späterkrankung ist nicht nur eine subpartale Infektion, sie wird wahrscheinlich auch nosokomial übertragen und tritt erst 6 Tage bis 8 Wochen nach der Geburt klinisch in Erscheinung. Dillon (79) untersuchte infizierte Neugeborene über einen Zeitraum von 6 Jahren, bei 60 % der Späterkrankungen war der kontaminierte Geburtskanal die Infektionsquelle des Neugeborenen. Die restlichen Erkrankungen stammten von kulturnegativen Müttern und wurden vermutlich im Wochenbett nosokomial übertragen.

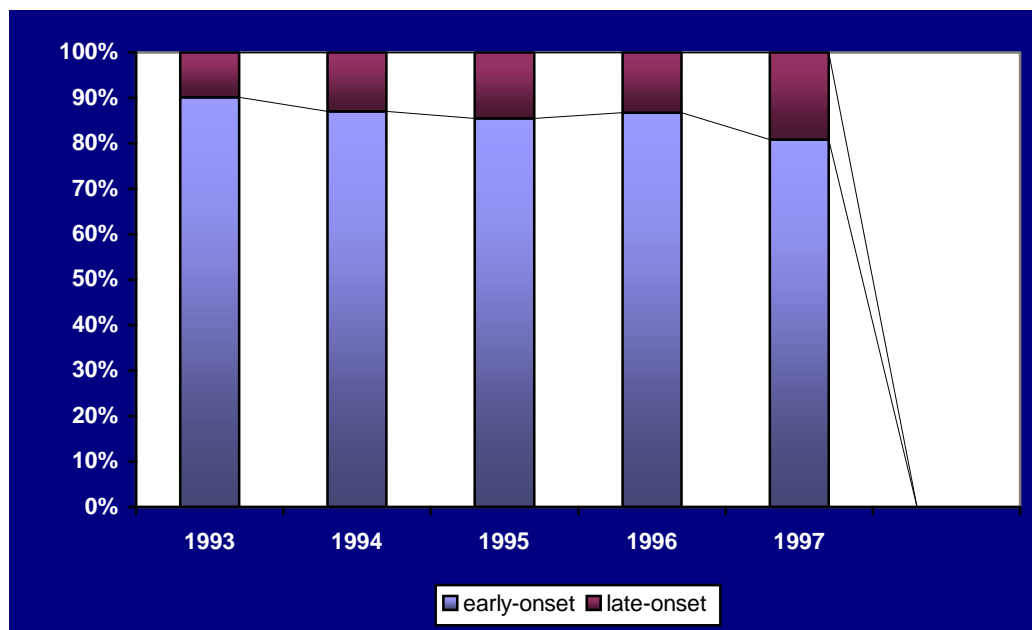
Von 1000 reifen Neugeborenen erkranken durchschnittlich zwischen 0,8 und 1,8 an einer *early onset Infektion* und 0,2 bis 1,0 an einer *late onset Infektion* (55, 79).



Eine amerikanische Studie zeigt in den letzten Jahren eine deutliche Reduktion der frühen und der späten Neugeboreneninfektionen.

Neonatale Früh- und Späterkrankungen nach Infektion  
mit Streptokokken der Gruppe B

Abbildung Nr.6; modifiziert nach Schuchat (281)



Je nach Studie liegt die weltweite vaginale Kolonisation erwachsener Frauen zwischen 5 und 25 % (216, 151, 271, 65, 313, 17). Frauen mit oft wechselnden Sexualpartnern sind häufiger besiedelt.

Das natürliche Reservoir der B-Streptokokken ist der Darm, am Rektum lassen sie sich 3 bis 5 mal häufiger nachweisen als im Genitalbereich.

Während der Schwangerschaft ist die Rate der vaginalen Kolonisation nicht immer stabil. Boyer (42) beziffert den positiven Vorhersagewert eines 2 Monate präpartal positiven Vaginal-und Rektalabstrichs mit durchschnittlich 67 %. Mit 73 % ist der Wert bei gleichzeitiger Kolo-

nisation von Vagina und Enddarm am Höchsten. Wenn 2 Monate vor dem Geburtstermin nur das Rektum besiedelt ist, dann treten intrapartal nur 60 % der Frauen als vaginale Streptokokkenausscheiderinnen auf.

Insgesamt scheiden weltweit 15-30 % aller schwangeren Frauen zum Geburtszeitpunkt Streptokokken der Gruppe B mit ihren Vaginal- und Gastrointestinalsekreten aus (79, 130, 26, 1, 196).

Die Kolonisation von präpubertalen Kindern zeigt deutliche Unterschiede im Vergleich zum Erwachsenenalter.

In den diversen Studien sind die Vaginal- und Rektalabstriche in dieser Altersgruppe nur in 2-10 % der Fälle positiv auf Streptokokken der Gruppe B (197, 288).

Diese Zahlen sind ein Indiz dafür, dass die Durchseuchung mit B-Streptokokken in enger Relation zur Anzahl der Sexualpartner steht.

### 3.5.3. Klinische Manifestation

Die Erkrankungsrate der infizierten Neugeborenen liegt zwischen 1 und 2 % (17).

Die *während der Geburt* erworbene *early onset Infektion* führt in 85 % der Fälle in den ersten 24 Lebensstunden zu klinischen Symptomen. Bei 5 % aller Erkrankungen kommt es innerhalb der nächsten 24 Stunden bis 6 Tage zu einer Spontanregression.

Die häufig *nosokomial* hervorgerufene *late onset Infektion* wird erst 6 Tage bis 6 Wochen nach der Geburt symptomatisch (17, 9).

Das klinische Spektrum der B-Streptokokkeninfektionen in der Perinatalperiode ist von einer außerordentlichen Variabilität geprägt. Die einzelnen Symptome sind sehr unspezifisch.

Häufigste klinische Zeichen einer *early onset Infektion* mit B-Streptokokken sind Sepsis, Pneumonie und Meningitis.

Eine Sepsis manifestiert sich in 25-40 %, eine Pneumonie in 35-55% und eine Meningitis in 5-10 % aller Erkrankungen.

Nimmt die Infektion einen septischen Verlauf, dann beginnt die Erkrankung unmittelbar nach der Geburt und ist stark progressiv. Nur bei reifen Neugeborenen tritt initial Fieber auf. In 80 % aller Fälle sind die Initialsymptome der Sepsis Atemstörungen wie Apnoe, Tachypnoe und Dyspnoe. Ein Hypertonus, eine grau-blasser Hautfarbe und marmorierte Haut als Zeichen einer gestörten kutanen Perfusion, sowie Tachykardie sind ebenfalls typisch für eine Sepsis. Da der neonatale Organismus im Rahmen eines septischen Verlaufs sehr viele Granulozyten benötigt und die Reserven im Knochenmark an ihre

Grenzen stoßen, kommt es zu einer charakteristischen Granulozytopenie im zirkulierenden Blut (343).

**Das Erkrankungsrisiko, wie auch der septische Verlauf der Erkrankung stehen in enger Relation zur Unreife des Neugeborenen (6).**

Das Erkrankungsrisiko eines subpartal infizierten reifen Kindes liegt bei 0,5-2 %. Es steigt bei extremer Unreife von weniger als 28 Schwangerschaftswochen auf bis zu 100 % an.

Bei reifen Neugeborenen ist der Verlauf einer *early onset* Infektion meist weniger schwer wie bei unreifen Säuglingen.

Insgesamt erkranken 35-55 % aller Kinder an einer Pneumonie, klinisch oft nicht von einem Atemnotsyndrom zu differenzieren. In über 80 % der Fälle mit Beteiligung des Respirationstraktes treten die pulmonalen Zeichen wie Stöhnen, Cheyne-Stokessche Atmung, Tachypnoe und Apnoe unmittelbar postpartal auf (17, 9, 339, 363).

Dank verbesserter Therapieformen konnte die Letalität der *early onset* Infektion in den letzten Jahren von 25-55 % auf 15 % gesenkt werden (17). Zur Beteiligung der Meningitiden kommt es lediglich bei 5-10 % der Säuglinge.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 % ist die Entzündung der Hirnhäute 1 bis 6 Wochen nach der Geburt ein Hauptsymptom der *late onset* Infektion. Über 40 % aller erkrankten Kinder werden *nosokomial* durch das Pflegepersonal und andere kolonisierte Kinder infiziert. Initial treten kurze Fieberattacken und Trinkschwäche auf, mit dem Befall der Hirnhäute steigt die Körpertemperatur dann immer stärker und die Fontanellen sind zunehmend gespannt. Das Bewusstsein der

Säuglinge scheint getrübt und es kommt zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, Lethargie und Koma.

Eine asymptomatische Bakteriämie in 70 % der Fälle stellt ein zusätzliches Problem für den Therapeuten dar (79, 363, 23). Weitere Manifestationen beinhalten eine septische Arthritis, Osteomyelitis, Pleuraempyem und Endokarditis.

Aufgrund eines entzündlichen Hirnödems sterben letztendlich 10 bis 25 % der Säuglinge (17).

### 3.5.4. Diagnostik

Streptokokken der Gruppe B sind durch die Bestimmung von Serumantikörpern nicht zu verifizieren. Durch ein Nativpräparat erhält man ebenfalls kein spezifisches Ergebnis.

Die höchste Sensitivität zum Nachweis einer neonatalen Infektion mit Streptokokken der Gruppe B besitzt die Anzüchtung der Erreger in der Blut- oder Liquorkultur. Alternativ kommt der Nachweis im punktierten Blasenurin des Neugeborenen in Frage.

Auch ein positiver Schleimhaut- und Hautabstrich wie z. B. von den Ohren, vom Magensekret oder Nabelabstrich zeigt eine Kontamination und damit eine Übertragung von B-Streptokokken auf das Neugeborene an.

Aus geburtshilflichen Aspekten sind mütterliche Abstriche vom Anorektum und Introitus Vaginae sowie aus dem periurethralen Bereich nicht zu vernachlässigen. Im Erwachsenenalter verursacht der Erreger häufig Infektionen des Urogenitaltraktes, sein physiologischer Standort ist aber der Darm. Somit besitzen positive Abstriche aus diesen Körperbereichen einen positiven Vorhersagewert für die subpartale Exposition des Neugeborenen (98, 367).

### **3.5.5. Transmission subpartal**

Das Risiko für das Neugeborene, sich im kontaminierten Geburtskanal der Mutter während der Geburt mit Streptokokken der Gruppe B zu infizieren, wird in der internationalen Literatur mit 29-85 %, im Durchschnitt etwa mit 50-60 % angegeben (130, 26, 1, 196, 8, 6, 184). Beim Durchtritt durch den infizierten Geburtskanal besiedeln die Streptokokken Haut und Genitalschleimhäute des Neugeborenen, außerdem kommt es während der Geburt durch Aspiration von Vaginalsekret oder Fruchtwasser zur Kontamination des neonatalen Oropharynx und der Magenschleimhäute. Nach mütterlicher Exposition sind bei asymptomatischen Kleinkindern B-Streptokokken über mehrere Wochen im Wangen- und Genitalabstrich zu verifizieren (17, 288).

Ob diese initiale Kolonisation zu einer echten, klinisch manifesten kindlichen Erkrankung führt, hängt von mehreren Faktoren ab.

### 3.5.5.1 Einflussfaktoren auf die Übertragung sub partu

Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Kolonisation der Mutter und des Kindes. Neugeborene von Müttern mit einer konstanten vaginalen Besiedlung zum Geburtszeitpunkt besitzen ein deutlich höheres subpartales Infektionsrisiko als Säuglinge von Müttern, die während der Geburt nur gering vaginal besiedelt sind (79, 6, 226, 104).

In einer Arbeit von Boyer (42) wurden bei dichter vaginaler Kolonisation 63 % der Kinder subpartal infiziert. Bei diskreter vaginaler Besiedlung lag die Quote bei 17 %. Eine dichte vaginale Kolonisation der Mutter zog eine Besiedlung des Neugeborenen an mehreren Stellen und ein erhöhtes Risiko einer early onset Infektion nach sich.

Eine mütterliche Bakteriurie wird mit einer dichten vaginalen Kolonisation assoziiert und stellt somit eine erhöhte Gefahr für den Säugling dar (280).

Die Manifestation der kindlichen Erkrankung steht in enger Relation mit dem humoralen Immunstatus der Mutter zum Geburtszeitpunkt. Die genitale Infektion mit Streptokokken der Gruppe B induziert bei Frauen im Rahmen der mukosalen Immunabwehr die Produktion von IgA und IgG. Patientinnen, die mit den Serotypen Ia, II oder III genital kolonisiert sind, besitzen höhere Titer als gesunde Frauen.

Bereits 1976 demonstrierte Baker, dass Neugeborene mit einer early onset oder late onset Streptokokkeninfektion des Serotyps III überwiegend von Müttern mit geringen Anti-Typ III-Antikörpertitern geboren wurden (18).

Dies steht im Einklang mit Ergebnissen von darauf folgenden Studien. Eine mangelnde Opsonierung des Erregers im neonatalen Organismus wurde mit niedrigen mütterlichen IgG-Titern oder mit zu wenig



diaplazentar auf den Säugling übertragenen Antikörpern in Verbindung gebracht (334, 43, 61). Hieraus erklärt sich der enge Zusammenhang zwischen dem Grad der Unreife des Neugeborenen und dem septischen Verlauf der Erkrankung. Sehr unreife Säuglinge besitzen nur wenig mütterliche IgG, weil nahezu 60 % der diaplazentaren Antikörper erst in den letzten 10 Schwangerschaftswochen von der Mutter passiv auf den Säugling übertragen werden (139, 61).

In einer älteren Arbeit von Pass (226) zeigten 15 % aller Frühgeborenen, die im Geburtskanal B-Streptokokken exponiert waren, Symptome einer early onset Infektion.

Während der Geburt reduziert eine mütterliche Konzentration von 2 µg spezifischer Typ-III Antikörper pro ml Serum das Risiko einer manifesten subpartalen Infektion des Neugeborenen mit Streptokokken der Gruppe B (117, 35).

Der Immunstatus bei Müttern Neugeborener mit einer frühen Streptokokken Typ III-Infektion zeigt unmittelbar postpartal nur einen niedrigen anti-Typ-III-Titer (109, 108).

Die protektive Wirkung der mütterlichen Antikörper kann man auch aus der Tatsache ableiten, dass bei Patientinnen mit den höchsten Antikörpertitern während der Geburt zwar die höchsten subpartalen Übertragungsraten von B-Streptokokken, aber kaum klinisch manifeste Erkrankung des Säuglings registriert werden (109, 108, 22).

Die Erkrankungsrate von lediglich 1-2 % aller unter der Geburt exponierten Säuglinge steigt außerdem bei Zwillingsgeburten erheblich an. Edwards beobachtete bei 35 % aller Kinder von Zwillingsgeburten Zeichen einer early onset Infektion (82).

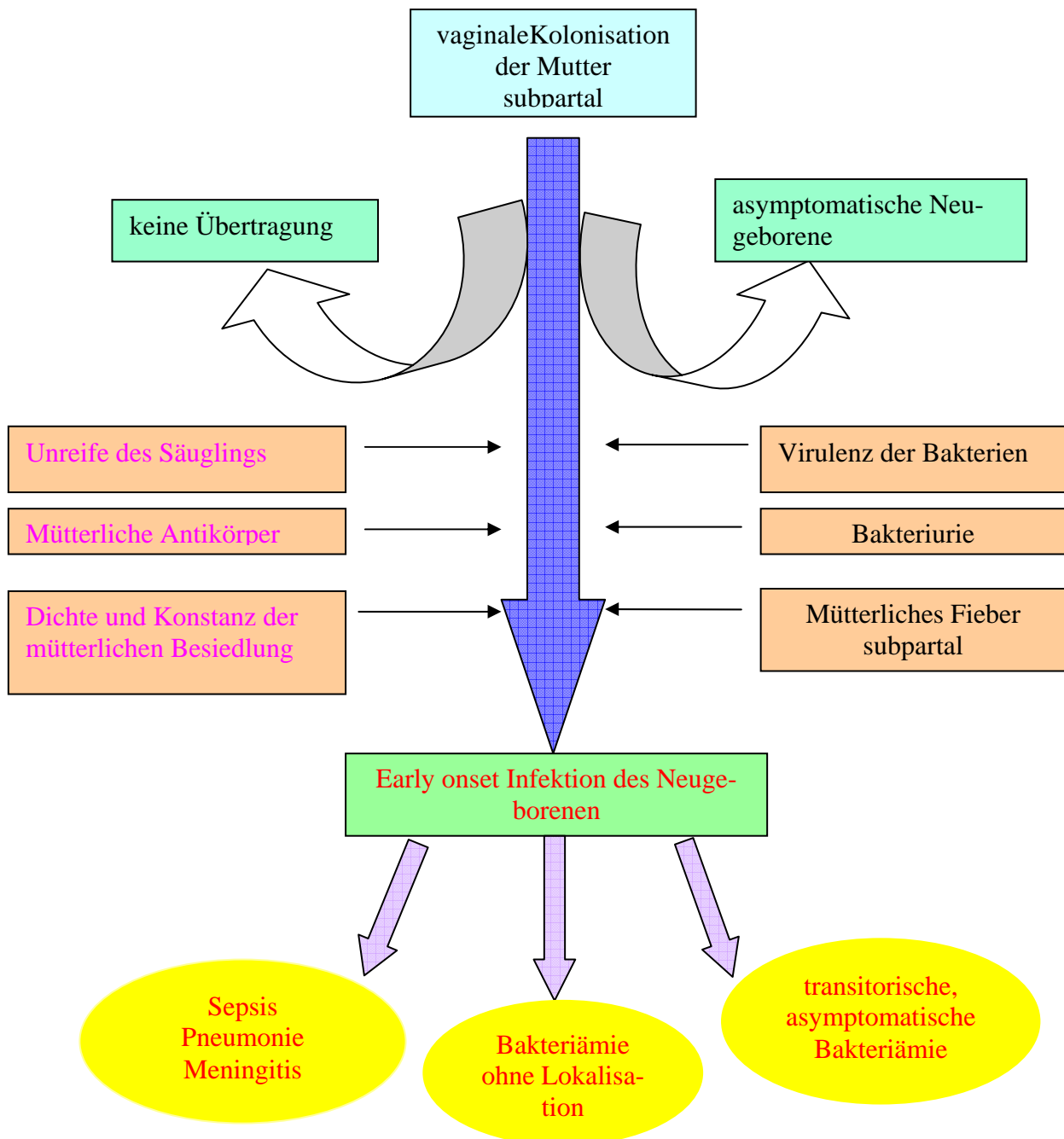
Entzündungszeichen der Mutter, wie intrapartale Pyrexie oder Leukozytose, bedeuten bei einer vaginalen Kolonisation mit B-

Streptokokken ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Kind. Jedes 10. Neugeborene entwickelt eine Früherkrankung (89).

Durch das Amnioninfektionssyndrom oder einen vorzeitigen Blasensprung kommt es zur intrauterinen Exposition mit Streptokokken, woraus in 10-15 % eine klinische Erkrankung resultiert (226).

Zusammengefasst lässt sich die Pathogenese einer supartalen Infektion des Säuglings mit Streptokokken der Gruppe B graphisch wie folgt darstellen:

Early onset Infektion mit Streptokokken der Gruppe B:  
Abbildung Nr.7; modifiziert nach Baker (23)



### 3.5.6. Therapie/Prävention

Gegenwärtig existieren zwei Strategien, einer neonatalen Infektion mit Streptokokken der Gruppe B vorzubeugen.

Einerseits liegt es nahe, eine Exposition des Neugeborenen im infizierten Geburtskanal durch eine prophylaktische Antibiotikabehandlung der besiedelten Mutter zu verhindern.

Andererseits liegt ein weiterer Schwerpunkt in der Protektion des Neugeborenen durch passive Immunisierung mit mütterlichen Antikörpern.

Eine Behandlung aller kolonisierten Schwangeren mit Antibiotika während der Gravidität ist kontraindiziert, da es häufig innerhalb weniger Tage zu einer vaginalen Rekolonisation kommt und die Besiedlungsrate während der Geburt keine Unterschiede im Vergleich zu nichttherapierten Schwangeren zeigt.

Eine routinemäßige Therapie aller besiedelten Schwangeren vor einer normalen Geburt ist aufgrund einer unverhältnismäßigen Kosten-Nutzenrelation abzulehnen. Zur Prävention einer einzigen Neugeboreneninfektion kämen 98 bis 200 unnötig therapierte Gebärende (23, 98, 194).

Weltweit besteht derzeit Konsens bezüglich einer selektiven subpartalen Therapie von kolonisierten Frauen mit bestimmten Risikofaktoren zum Geburtszeitpunkt. Eine einheitliche Definition der Geburtsrisiken liegt aber nicht vor.

Die Standardkommission „ Infektionen in der perinatalen Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin und der Gesell-

---

schaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt eine Antibiotikatherapie bei folgenden Risikofaktoren (194):

- Frühgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche
- Geburtsgewicht unter 2500 Gramm
- Fieber der Mutter unter der Geburt, unabhängig vom Gestationsalter

Die American Academy of Pediatrics definiert die Risikofaktoren wie folgt (66):

- Blasensprung > 12 Stunden vor der Geburt, unabhängig vom Gestationsalter
- Wehen oder vorzeitiger Blasensprung < 37 Schwangerschaftswoche
- Fieber unter der Geburt > 37,5°C
- Geburt eines Streptokokken-B-infizierten Kindes in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Mehrlingsgeburten bei vaginaler Streptokokken-B-Kolonisation

Die Richtlinien des American College of Obstetricians and Gynecologists fordern eine intrapartale Chemoprophylaxe unabhängig einer nachweislichen vaginalen Besiedlung mit B-Streptokokken, falls eine der folgenden Geburtsrisiken zutrifft (106):

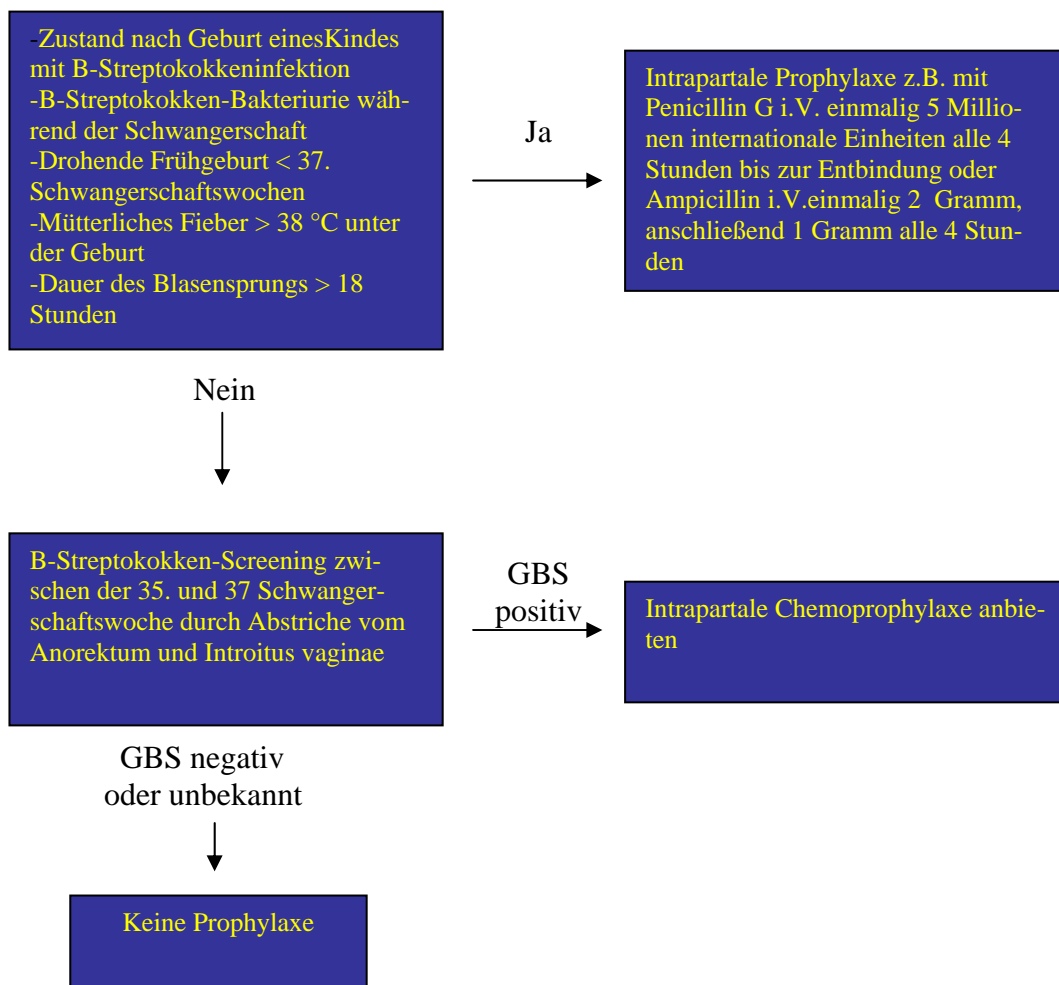
- vorzeitige Wehen < 37. Schwangerschaftswoche
- vorzeitiger Blasensprung > 18 Stunden vor Geburt

- Geburt eines Streptokokken-B-infizierten Kindes in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Mütterliches Fieber unter der Geburt

Das folgende Diagramm zeigt das von der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie, Gynäkologie und Geburtshilfe empfohlene Vorgehen (194):

Intrapartale Chemoprophylaxe zur Vermeidung der Neugeborenenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B:  
Abbildung Nr.8; modifiziert nach Martius (194)

**Risikofaktoren:**



Zur Wirkung von postpartal an Säuglinge verabreichten Immunglobulinen als Immunprophylaxe bei fehlenden Antikörpern existieren derzeit keine wissenschaftlichen Daten.

Da die early onset Erkrankungen unmittelbar nach der Geburt auftreten, stellt sich die Frage, ob diese Infektionen prophylaktisch durch Antikörper noch erreichbar sind.

Allerdings berichtet Baker (20) in seiner Arbeit von einer protektiven Wirkung für das Kind bei passiver Immunisierung der Schwangeren gegen B-Streptokokken im 3. Trimenon. 63 % aller geimpften Patientinnen reagierten mit einer vermehrten Antikörperproduktion, 73 bis 85 % ihrer Neugeborenen wiesen 2 Monate postpartal protektive Konzentrationen spezifischer Antikörper auf.

Wie Untersuchungen an nichtschwangeren Erwachsenen zeigen, wird eine höhere Immunogenität durch Konjugation des Antigens an Proteinkomplexe erreicht. Erste Ergebnisse bei Kopplung an das Tetanustoxoid sind positiv, aber noch in der klinischen Testphase (19, 342).

Alternativ zieht Harrison (127) eine Antigenkopplung an das C-Protein der B-Streptokokken in Betracht. Bei einer Optimierung der Impfverfahren hält er Präventionsraten von bis zu 85 % für möglich.

Nach Ablauf der klinischen Testphase darf **in naher Zukunft** ein zuverlässiges **Immunisierungsverfahren** der Mutter gegen B-Streptokokken während der Schwangerschaft **erwartet** werden.

Falls das Neugeborene dennoch klinische Zeichen einer Sepsis entwickelt, ist unverzüglich ein breites diagnostisches Spektrum mit Differentialblutbild, Blutkultur, Röntgenthorax und nach ärztlichem Ermessen, auch einer Lumbalpunktion, zu erheben.

Therapeutisch stellen  $\beta$ -Laktamantibiotika das Mittel der Wahl dar, alternativ können Clindamycin, Erythromycin oder Cephalosporine verabreicht werden.



### 3.6. *Candida albicans*

#### 3.6.1. Erreger/Pathogenese

Pilze sind im Vergleich zu den prokaryontischen Bakterien hochentwickelte Erreger mit einem echten Zellkern. Ihr Genom besteht aus meistens 8 Chromosomen, die in einem haploiden oder auch diploiden Chromosomensatz vorliegen und ungefähr 1000 mal mehr Basenpaare umfassen als bei Bakterien. Charakteristisch für Pilze ist der Aufbau ihrer Lipiddoppelmembran. Ihr Hauptbaustein ist nicht wie beim Menschen überwiegend Cholesterin, sondern Ergosterin.

Der Hauptansatzpunkt der gängigen Chemotherapeutika liegt in einer selektiven Hemmung dieses Membranbausteins.

Die in der Gynäkologie und Geburtshilfe relevanten Pilze gehören zur Gruppe der asporogenen imperfekten Hefen, da sie keine Fruktifikationsorgane besitzen. Innerhalb der Familie Cryptococcaceae unterscheidet man 14 Gattungen, unter anderem die Gattung *Candida*. Mittels sensibler Identifizierungsmöglichkeiten wie PCR lassen sich gegenwärtig nahezu 200 verschiedene *Candida*-Spezies differenzieren, wobei *Candida albicans* für 80-90 % aller Pilzinfektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe verantwortlich ist (200).

Vermehrung und Wachstum von *Candida albicans* erfolgen durch Sprossung. An der Mutterzelle entsteht durch eine lokale Lyse der Zellmembran eine Pore, aus der ein Teil des Protoplasten mit einem oder mehreren Kernen quillt. Das Protoplasma ist dabei von einer eigenen plastischen Zellmembran umhüllt. Die Tochterzelle wächst bis zur Größe der Mutterzelle heran und schnürt sich am Entstehungslumen durch Zellmembranwachstum ab. Die Zellsprossung ist Wuchs-

form, Fortpflanzungs- und Vermehrungstyp. Sie ist obligat für alle imperfekten Hefen und wird nur von einigen Spezies, unter anderem *Candida albicans*, modifiziert. Bei einer Einschränkung der Lebensbedingungen besitzen sie die Möglichkeit, Pseudomyzelien zu bilden. Dies sind vergrößerte und gestreckte Sprosszellen, die aneinandergereiht das morphologische Bild eines Myzels ergeben können. Gelegentlich wachsen nachträglich Septen ein und es entsteht ein echtes Myzel. Auf Reis-Agar bildet *Candida albicans* die typische Dauerform der Chlamydosporen (278).

*Candida albicans* ist beim Erwachsenen ein typischer Opportunist, das heißt neben der Kolonisation des Wirtes bedarf es einer allgemeinen oder lokalen Disposition, damit aus einer Besiedlung eine Infektion mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik entsteht.

Bei einer Erkrankung spielen die Virulenzfaktoren nur eine untergeordnete Rolle, obwohl *Candida albicans* nach Mendling (326) besondere Pathogenitätsmerkmale besitzt, die bei anderen *Candida*-Arten nicht in gleichem Maße vorhanden sind.

Pathogenitätsmerkmale von *Candida albicans*,  
Tabelle Nr.11; modifiziert nach Mendling (326)

- Ausgeprägte pH-Toleranz
- Temperaturtoleranz
- Kurze Generationszeit
- Nährstoffgewinn über Kohlenhydrate oder Eiweiße
- Dimorphismus (Blastospore, Pseudomyzel, auch Myzel)
- Proteasen lösen Wirtseiweiße auf
- Phospholipasen erhöhen die Penetrationsfähigkeit
- Siderophore nutzen und transportieren Eisen aus den Wirtszellen zum Pilz
- Adhärenz ermöglicht die Infektiosität und Penetration an der Epithelzelle
- Molekulare Mimikry ermöglicht Tarnung der Zellwand gegenüber Antikörpern und Phagozytose
- Phänotyp-switching als Form der Anpassung gegenüber äußeren Einflüssen, zum Beispiel Antimykotika
- Synergismus und/oder Antagonismus mit Bakterien?

Die herausragende Qualität ist dabei die Adhärenz an bisher noch nicht identifizierte Rezeptoren der Zellen von Haut und Schleimhaut. Wenn die Pilze an Zellstrukturen gebunden sind, besitzen sie die Fähigkeit, mittels spezifischer Hydrolasen Interzellularbrücken zu spalten und in tiefere Kompartimente zu gelangen, wo sie eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Eine Disseminierung im Wirtsorganismus kann aber verhindert werden, wenn die zelluläre Immunabwehr intakt ist. Eine Schlüsselrolle spielen dabei die polymorphkernigen Granulozyten. Mehrere dieser Leukozyten haben im Verbund die Möglichkeit, den Erreger durch antimikrobielle Oligopeptide, wie z. B. Elastasen oder Defensine, sowie durch lysosomale Enzyme zu zerstören.

Makrophagen besitzen nur eine geringe antimykotische Aktivität und können Pilze erst nach einer Sensibilisierung durch  $\gamma$ -Interferon von immunen T-Lymphozyten liquidieren. Natürliche Killerzellen und immune T-Lymphozyten können ohne MHC-Restriktion unmittelbar mit Antigenen auf der Pilzoberfläche interagieren und sie durch Perforine und Lysine zerstören.

Somit ist die zelluläre Immunabwehr bei der Abwehr von Sprosspilzinfektionen von außerordentlicher Bedeutung.

Hingegen spielt die humorale Immunabwehr bei Pilzinfektionen nur eine untergeordnete Rolle (98, 326).

Ein entscheidender Faktor für die Pathogenität von *Candida albicans* ist das Milieu. Pilze besiedeln bevorzugt feuchte und warme Bereiche. In seiner Rolle als fakultativ-pathogener Opportunist kann *Candida albicans* den menschlichen Körper je nach Abwehrlage individuell und unterschiedlich stark befallen.

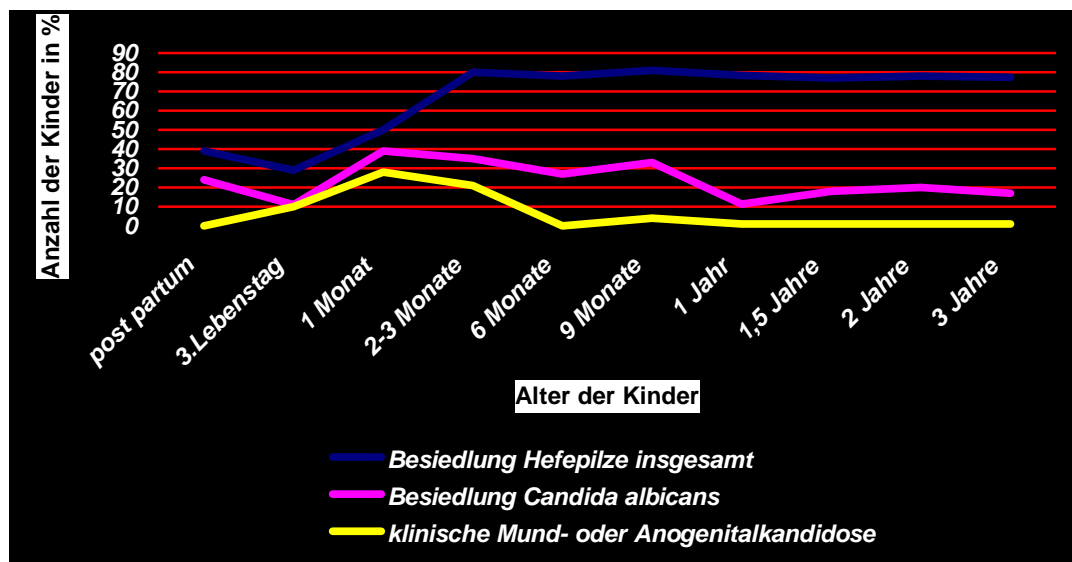
Neben systemischen Faktoren, wie z. B. die reduzierte Abwehrlage bei bestimmten Grunderkrankungen wie AIDS, Leukämie oder Diabetes mellitus, sind für eine erhöhte vaginale Besiedlung aber auch lokale Faktoren ausschlaggebend. Hierzu gehören eine gestörte Standortflora nach Antibiotikatherapie sowie der Einfluss von Östrogen und Kohlehydraten (278, 326). Dieser Sachverhalt wird im Verlaufe dieser Arbeit noch genauer illustriert.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist *Candida albicans* für Säuglinge im ersten Trimenon praktisch obligat pathogen, veranschaulicht in folgender Abbildung, modifiziert nach Blaschke-Hellmessen (39).

Häufigkeit von Hefepilzen insgesamt und von *Candida albicans* in Mundhöhle,  
Faeces und auf der Haut;

sowie Häufigkeit von Mund- und Anogenitalkandidose:

Abbildung Nr.9; modifiziert nach Blaschke-Hellmessen (39)



### 3.6.2 Inzidenz

Die vaginale Besiedlung mit Hefepilzen außerhalb von Schwangerschaften beträgt bei gesunden Frauen weltweit etwa 10 %. Die Kolonisation erfolgt von der Mundhöhle und vom After aus, der Anteil von *Candida albicans* liegt bei ungefähr 60 %.

Im gynäkologischen Klientel beträgt die Hefepilzprävalenz bei kranken Nichtschwangeren 30 %, mit einer *Candida albicans* Häufigkeit von zirka 80 % (326).

Während der Schwangerschaft verdoppelt bis verdreifacht sich der vaginale Hefepilzbefall kontinuierlich bis zum Geburtstermin auf bis zu 30 %. Eine Assoziation mit dem Alter der Schwangeren, Nationalität oder Jahreszeit besteht ebenso wenig wie mit klimatischen, kulturellen und ethnischen Einflüssen.

Die Schwangerschaftshormone selbst sowie Veränderungen des vaginalen pH-Wertes beeinflussen die Hefekolonisation aber nicht direkt. Unter dem Einfluss des erhöhten Östrogen- und Gestagenspiegels kommt es aber zu einem Anstieg des Glykogengehaltes des Vaginalepithels und somit auch des Vaginalsekretes. Das Glykogen des Vaginalepithels ist von Hefen nicht umsetzbar, es wird vorwiegend von zelleigenen Enzymen umgesetzt. Die freigesetzte Glukose wirkt sich positiv auf die vaginale Proliferation von Hefen aus und führt so zu einer dichteren Kolonisation bei bestehender Kontamination. Zusätzlich wird die Vermehrung neu adhärierter Hefen beschleunigt (278).

Die Hefezunahme scheint dabei ausschließlich in einer Zunahme von *Candida albicans* zu bestehen, in Untersuchungen von Spitzbart (298), Flach (92), Maillot und Leopold (188) war der Anteil von *Candida albicans* 4 mal so hoch wie bei gesunden Nichtgraviden.

In den ersten Tagen des Wochenbettes nimmt die vaginale Befallsrate der Mütter deutlich ab. Sie beträgt nur noch zwischen 4 und 7 % (278, 298).

Diese Reduktion erklärt sich durch mechanische und nutritive Faktoren. Post partum kommt es rasch zu einer völligen Abschilferung der Superfizial- und Intermediärzellen des Vaginalepithels. Die Ausscheidung erfolgt mit den Lochien. Somit werden sowohl freie, wie auch inter- und intrazellulär gelegene Hefen ausgeschwemmt. Gleichzeitig kommt es, durch Verminderung des Glykogenangebotes und Depression der Döderlein-Flora, zu einem Entzug der Nahrungsquelle für die restlichen Hefen (278, 276).

Nach Schnell (278) lässt sich bei Dritt- und Mehrgebärenden eine höhere vaginale Befallsrate von 35 % kulturell belegen. Die Ursache hierfür wird in einem mangelnden Vulvaverschluss gesehen. Die Vaginalflora der Multipara wird dadurch stärker gestört als die der Nulli- und Primipara.

Bei einer vaginalen Besiedlung von 30 % und einer subpartalen Übertragungsrate auf das Neugeborene von 70-85 %, kommt es nach Blaschke-Hellmessen (40) und Schnell (277) in 20-25 % aller Geburten zu einer Infektion des Säuglings mit *Candida albicans*.

Übertragung von *Candida albicans* subpartal:

Tabelle Nr.12; modifiziert  
nach Blaschke-Hellmessen (40)

<b>Schwangere mit vaginaler Candida-Kolonisation ante partum</b>	30 %
davon übertragen <b>Candida auf das Neugeborene</b>	70-85 %
insgesamt <b>Infektion der Neugeborenen subpartal:</b>	21-25 %
insgesamt <b>Entwicklung einer Mykose bis zur dritten Lebenswoche</b>	10 %

Das Erkrankungsrisiko für das Neugeborene bei subpartaler Kolonisation mit Hefepilzen beträgt zwischen 90 und 100 % (326, 40, 277). Kontaminieren sich die Säuglinge erst in der zweiten Lebenswoche nosokomial, so beträgt das Risiko einer manifesten Erkrankung nach Schnell (277) nur noch 40 %.

Der Häufigkeitsgipfel einer Mykose der Mundhöhle, des Anogenitalbereiches oder der Haut liegt mit 10 % aller Neugeborenen in der 3. Lebenswoche. Am 7. Lebenstag leiden durchschnittlich zwischen 1 und 2 %, am 14. Lebenstag 6 % aller Säuglinge klinisch an einer Candidamykose (278).



Die Erkrankungsrate bei prätermen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm lag in mehreren Untersuchungen bei 3 bis 4 % aller Kinder, bei extrem unreifen Neugeborenen unter 1000 Gramm muss in 10 % aller Fälle mit der Entwicklung einer Mykose gerechnet werden (24, 86, 145). Bei päthologischen Sektionen ist in 1 bis 2 % der Todesfälle eine Candidose die Todesursache (278, 198).

### 3.6.3. Klinische Manifestation

Die Erkrankungsmöglichkeiten des Neugeborenen mit *Candida albicans* können nach ihrer Lokalisation eingeteilt werden in:

Lokalisation und Krankheitsbilder der Candidose  
beim jungen Säugling:

Tabelle Nr.13; adaptiert nach Blaschke-Hellmessen (40)

Schleimhaut:	Mundhöhle ( <b>Soor</b> )
Haut:	intertriginöse Bereiche, Anogenitalbereich ( <b>Windeldermatitis</b> )
Innere Organe/ Generalisierung:	<b>Sepsis, Meningitis, Ventrikulitis</b> Respirations-, Gastrointestinal-, Urogenitaltrakt

Eine Candidose der Mundhöhle wird oft erst in einem fortgeschrittenen klinischen Stadium an den charakteristischen stippchenförmigen, bis flächenhaften weißlichen Belägen erkannt. Diese bestehen aus Myzelgeflecht, abgeschilferten Epithel und Zelldetritus. Die eigentliche Erkrankung beginnt aber bereits 1-2 Tage bevor die ersten Stippchen in der Mundhöhle erkennbar sind. Es kommt zu einer nur schwer differenzierbaren Rötung mit diskreter Ödembildung der Mundschleimhaut. Die Oberflächenstruktur der Mundschleimhaut und der Zunge wirkt leicht zerklüftet, die Papillen werden deutlich prominenter. Brennen und Wundschmerz führen zu Trinkunlust und häufi-

gem Schreien der Säuglinge. Der charakteristische Soorrasen muss nicht zwingend vorhanden sein.

In der Folge können auf der Kopfhaut des Kindes seborrhoische Mykide auftreten (278, 326, 198).

Seebacher (287) sicherte, durch Untersuchungen der Agglutinationstiter bei hautgesunden und an Candidamykosen der Haut erkrankten Neugeborenen, die Ätiologie der Haut- und Genitoanalmykosen.

Das erste klinische Symptom der Anogenitalcandidose (Windeldermatitis) ist ein unspezifisches Erythem am Gesäß des Kleinkindes wenige Tage nach Eintritt des Mundsoors. Auf eine initiale Rötung folgt die Ausbildung von zunehmend konfluierenden makulopapulösen Herden. Aufgrund des entzündlichen Ödems mazerieren die obersten Epithelschichten, die abgehobenen Epithelränder imponieren an den Randbezirken als flottierende Randsäume. In schweren Verläufen kann es zu einer Verteilung der makulopapulösen Effloreszenzen über die komplette Körperoberfläche kommen, die bei längerem Bestehen zu tiefgreifenden ekzematoïden und granulomatösen Hautveränderungen führen. Sofern sich diese beiderseits der Hautfalten ausbreiten, werden sie als Intertrigo bezeichnet. Soorbeläge werden nur bei nachlässiger Pflege beobachtet (278).

Die Candidose der Mundhöhle und der Anogenitalregion sind die obligaten Mykosen nach subpartaler Infektion. Die Gefahr beider Krankheitsformen liegt aber in einer Kontamination des Gastrointestinaltraktes sowie der inneren Organe.

Es liegen sowohl Studien über candidabedingte Enteritiden und Ösophagitiden, wie auch über den meist asymptomatischen Candidabefall des neugeborenen Digestionstraktes vor (278, 258, 103). Die wesentliche Bedeutung der Besiedlung des Orogastro-

intestinalbereiches liegt aber in der Funktion als Erregerreservoir für Organ- und disseminierte Mykosen. Nach Volkheimer (335) und Stone (314) kann es durch Persorption von Hefezellen durch die Darmwand hindurch zu einer Generalisierung der Infektion mit Multiorganbeteiligung kommen.

Die häufigste Manifestation einer parenchymatischen Organmykose stellt die Candidapneumonie dar; der ätiologische Zusammenhang eines initialen Befalls der Mundhöhle liegt hier nach Schnell (40) nahe.

Des Weiteren existieren in der Literatur Berichte über *Candida albicans* induzierte Meningitiden, Enzephalitiden, Pyelonephritiden, Endokarditiden, Arthritiden sowie Osteomyelitiden (278, 40, 88, 366).

Mit einer Letalitätssrate von 60 % bei unbehandelten Neugeborenen ist die systemische Candida-Mykose die gefährlichste neonatale Pilzerkrankung (40). Aufgrund des unspezifischen klinischen Verlaufs ist das Krankheitsbild schwer diagnostizierbar. Fluor vaginalis, Fussmykosen und Cottonwool-Blutungen am Augenhintergrund sind zwar verdächtige, aber keine sicheren klinischen Parameter (98).

### 3.6.4. Diagnostik

Durch mikroskopische Untersuchungen kann man Sprosszellen sowohl im Nativpräparat, als auch im fixierten Präparat nachweisen. Allerdings lassen sich im Nativpräparat aus Vaginalsekret bei einer akuten Vaginalcandidose nur zirka 80 % der Hefeträgerinnen mikroskopisch identifizieren (198), bei klinisch symptomfreier vaginaler Kolonisation lediglich nur 50 bis 60 % (326), nach Schnell (277) nur 20 %. Ein mikroskopisch negativer Befund besitzt keinen diagnostischen Wert. Mendling (198) fordert hier einen adjuvanten Nachweis mittels Pilzkultur. Für Mendling ist die Pilzkultur im Rahmen eines Schwangerschaftsscreenings auf Hefebesiedlung die Methode der Wahl.

Der Antigennachweis im Blut besitzt in der Diagnostik von Mykosen nur eine geringe Aussagekraft. Es fallen zwar besonders bei septischen Mykosen große Mengen an zellulären Pilzantigenen an, aufgrund ihrer effektiven Speicherung im retikulohistiozytären System des Wirtes kommt es zu keinen typischen Titerbewegungen. Nur im Endstadium einer Pilzinfektion zirkulieren die Mannanantigene im Blut und sind somit nachweisbar, da die Speicher des mononukleärphagozytierenden Systems dann bereits überfüllt sind.

Der Nachweis spezifischer Immunglobuline im Serum ist ebenfalls nur von geringem Nutzen. Schleimhautmykosen führen nicht immer zu einer signifikanten Titerbewegung oder sie spielt sich innerhalb der Normgrenzen ab. Zudem sind hohe Antikörpertiter im Blutserum kein Indiz für eine echte klinische Erkrankung, sondern oft nur die Folge einer asymptomatischen Kolonisation. Der diagnostische Nutzen, ins-

besondere in der akuten Phase einer Mykose ist gering, da der Antikörperanstieg meist viele Tage benötigt (326, 98).

Im Gegensatz dazu besitzt der Antikörpernachweis im Scheidensekret durchaus einen hohen diagnostischen Stellenwert. Durch den Candida-ELISA kann eine akute Pilzinfektion erfasst werden, er kann adjuvant zur Pilzkultur durchgeführt werden, sie aber keinesfalls ersetzen (338).

### 3.6.5. Transmission subpartal

Die zum Zeitpunkt der Geburt mit *Candida albicans* besiedelte Vagina der Mutter stellt die Hauptquelle der neonatalen Pilzkontamination dar. Unter der Geburt existieren zwei Infektionsmodi. Entweder aspiriert der Säugling infiziertes Vaginalsekret oder es kommt zur Kontamination der kindlichen Körperoberfläche durch den engen Kontakt mit der Vaginalwand. Von der infizierten Haut greift die Besiedlung dann auf den Mund und den Intestinaltrakt des Neugeborenen über (278, 40, 198).

Die Sicherung des subpartalen Infektionsweges gelang Blaschke-Hellmessen bereits vor mehr als 30 Jahren. Er wies die gleiche stammesspezifische Proteinase- und Lipase-Aktivität bei den *Candida albicans*-Stämmen von Mutter und Kind nach (38).

Nach Schnell (278) und Blaschke-Hellmessen (40) liegt das Risiko eines Neugeborenen, sich während der Passage des besiedelten Geburtskanals der Mutter zu infizieren, zwischen 70 und 80 %. Lachenicht (173) mit 42,7 % und Holtdorff (133) mit 37,8 % berichten von deutlich niedrigeren subpartalen Übertragungsquoten. Die unmittelbar postpartale Candidakolonisation der Kinder hefepositiver Mütter fällt zunächst sehr stark ab. Sie beträgt am 3. Lebenstag nur noch 22,4% und steigt dann bis zum 5. Lebenstag wieder bis auf 30 % an (278).

Internationale Vergleichsstudien erbrachten mit 83 % und 95 % ähnlich hohe subpartale Übertragungsraten (45, 204) wie Schnell und Blaschke-Hellmessen.

Im Gegensatz zur neonatalen Candidose des reifen und gesunden Säuglings wird die gefährliche Candida-Septikämie des prätermen Säuglings in der Regel nicht subpartal erworben. Die Candidasepsis

ist meist eine nosokomiale Infektion des Frühgeborenen oder des reifen Neugeborenen mit schweren Grundleiden.

Eine bestehende lokalisierte Candidose und eine Candida-Kolonisation des Orointestinaltraktes können disseminieren und zu systemischen neonatalen Mykosen führen (40). Während man aber in älteren Untersuchungen die Candida-Septikämie auf eine intestinale Persorption von Hefepilzen zurückführte (198, 287, 335, 314), wird in neueren Arbeiten ein derartiger Infektionsmodus stark angezweifelt.

Der septische Verlauf einer systemischen Candidamykose ist nach Mendling (199) und Blaschke-Hellmessen (40) die Konsequenz einer nosokomialen Neugeboreneninfektion in der 2.-3. Lebenswoche.

In einer Studie mit 150 Frühgeborenen waren 18,2 % der Graviden unmittelbar pränatal vaginal mit *Candida albicans* kolonisiert, lediglich bei zwei Mutter-Kind-Paaren konnten übereinstimmende *Candida albicans*-Stämme bestimmt werden. Die Entbindung erfolgte fast ausschließlich per Sectio. Der Häufigkeitsgipfel der neonatalen Hefekolonisation lag zwischen der 2. und 3. Lebenswoche (199). Demnach entwickelt sich die Candidasepsis des Frühgeborenen sekundär als nosokomiale Infektion, wobei eine enge Korrelation zum Geburtsgewicht und somit zur Reife der zellulären und humoralen Immunabwehr des Säuglings besteht.



Zusammengefasst ergeben sich nach Blaschke-Hellmessen (40) folgende Risikofaktoren für eine systemische Candida-Mykose des Neugeborenen:

Risikofaktoren für die Entwicklung einer systemischen Candida-Mykose bei Neugeborenen:

Tabelle Nr.14; modifiziert nach Blaschke-Hellmessen (40)

**Frühgeborene:** mit unreifer humoraler und zellulärer Abwehr:  
Geburtsgewicht < 1500 g,  
Schwangerschaftsdauer < 32 Wochen

**Schwere Grundleiden mit Einsatz von intensivtherapeutischen Techniken:**

Zentralvenöse Katheter,  
Intubation und Beatmung,  
totale parenterale Ernährung

**Systemische Breitband- und/oder Kombinationsantibiose:**  
länger als eine Woche

**Kortikosteroidtherapie**

**Immunsuppression**

**Massiver *Candida*-Befall des Orointestinaltraktes**

### 3.6.6. Therapie/ Prävention

Um der Manifestation einer neonatalen Pilzinfektion prophylaktisch zu begegnen, stellten Malicke und Rieth (189, 190, 251) die Forderung nach einer generellen medikamentösen Therapie des Neugeborenen auf.

Da die Mykose des Säuglings aber in enger Relation mit dem kontaminierten Geburtsweg steht, liegt der präventive Schwerpunkt seit vielen Jahren in der gezielten präpartalen Sanierung der kolonisierten Vagina der Mutter.

Angestrebt wird die Verminderung oder Eliminierung des Candida-Befalls der Vagina am Ende der Schwangerschaft durch eine antimykotische Therapie mit Polyen- oder Azolpräparaten. Das Greifen derartiger Maßnahmen wurde in umfangreichen Studien von Schnell (278) bestätigt. Die Prävalenz von Candida in der Vagina fiel nach lokaler Applikation von Clotrimazol ab der 34. Schwangerschaftswoche von 24,4 % auf 7,1 % ab. Die subpartale Übertragungsquote von Candida albicans auf den Säugling sank von 18,6 % auf 3,2 %.

Das Streben nach einer präpartalen Soorprophylaxe bei Schwangeren wurde in Deutschland mit einer Änderung der Mutterschaftsrichtlinie 1985 gesetzlich verankert. Im Rahmen der letzten Mutterschaftsvorsorge vor der Entbindung sollte die vaginale Candida-Prophylaxe in Form einer einmaligen Gabe eines Antimykotikums erfolgen (40).

Diese Richtlinie war jedoch in zwei Punkten höchst kritikwürdig. Nach Schnell (277) widersprach sie dem ärztlichen Grundsatz, wonach jeder Therapie eine Diagnose vorausgestellt werden solle, und eine Umgehung dieser Maxime nur in einem höheren Interesse zur

Vorbeugung einer schwerwiegenden negativen Auswirkung gerechtfertigt sei.

Über dies ging diese Richtlinie an den tatsächlichen Belangen der präpartalen Sanierung der Geburtswege vorbei. Da der Termin der Geburt und somit auch der Zeitpunkt der letzten Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung nur schwer vorhersagbar sind, erfasst diese Anweisung nur Schwangerschaften, die bis zum errechneten Termin oder darüber hinaus ausgetragen werden. Somit werden lediglich reife Kinder von dieser Maßnahme betroffen, die Hauptrisikogruppe der Frühgeborenen wird generell weiter der Gefahr einer subpartalen Kontamination ausgesetzt.

Folglich wurde diese Anordnung im August 1987 von der Kassennärztlichen Bundesvereinigung ersatzlos gestrichen.

Um die seither bestehende Verunsicherung zu beseitigen und die Pilzprophylaxe bei Schwangeren zu etablieren, veröffentlichte die Arbeitsgemeinschaft „Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 1994 folgende Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation der Schwangeren zur Verhütung von Candida-Mykosen beim Neugeborenen:

Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen  
Hefepilz-Kolonisation der Schwangeren:

Tabelle Nr.15; modifiziert nach Mendling und Spitzbart (198)

1. Ab 34. Schwangerschaftswoche:  
**Pilzkultur vom Vaginalsekret**
  
2. Bei Nachweis von Hefepilzen:  
**Intravaginale Therapie mit Polyen- oder  
Azol- Antimykotika**  
unabhängig von klinischen Beschwerden,  
ein-Dosis-Therapie bevorzugt
  
3. Bei drohender Frühgeburt:  
**Pilzkultur und gegebenenfalls Therapie  
individuell früher**

Dieses Procedere führt zu einer Reduktion der mütterlichen vaginalen Hefekolonisation von 30 % auf 10 %, die Rate der neonatalen Mund- und Anogenitalcandidosen innerhalb des 1. Lebensmonates lässt sich von 10 % auf 1 bis 2 % reduzieren (198, 326).

Bei Persistenz von wenigen Hefezellen in der mütterlichen Vagina nach der Chemotherapie kommt es innerhalb eines Monats zu keiner signifikanten Vermehrung. Dies führt ebenfalls zu einer Reduktion des neonatalen Erkrankungsrisikos (198).

Die medikamentöse Mykoseprophylaxe beim Neugeborenen soll in erster Linie die Invasion, Persorption und hämatolymphogene Disseminierung von Pilzen im Wirtsorganismus verhindern. Dies gelingt durch die Reduzierung, beziehungsweise Eliminierung von *Candida albicans* aus dem Orointestinaltrakt als dem wichtigsten Keimreservoir. Mittel der Wahl sind hier die oral zu applizierenden Polyen-Antimykotika wie z. B. Nystatin (40).

Die zunächst von Rieth und Malicke (251, 190, 189) geforderte generelle medikamentöse Pilzprophylaxe aller Neugeborenen konnte sich nicht durchsetzen.

Gegenwärtige Empfehlungen der Kinderklinik der Universität Dresden (282, 283) basieren auf einer Selektion von Risikoneugeborenen gemäß den bereits aufgeführten Kriterien von Blaschke-Hellmessen (40). Bei Vorliegen von mindestens 3 Risikofaktoren für systemische *Candida*-Mykosen erfolgt die orale Verabreichung von Nystatin in folgenden Dosierungen:

Prophylaktische und therapeutische orale Applikation  
von Polyen-Antimykotika bei Neugeborenen:  
Tabelle Nr.16; adaptiert nach Schwarze (283)

<i>Präparat</i>	<i>Patient</i>	<i>Tagesdosis per os</i>	<i>Pinselung der Mundhöhle (Tagesdosis)</i>
Nystatin-Glyzerol-Suspension	Aktuelles Gewicht:		
	< 1500 g	3 x 100000 IE	6 x 7000 IE
	> 1500 g	3 x 150000 IE	6 x 7000 IE

Da eine Pilzfreiheit in der Mundhöhle nur sehr schwer zu erreichen ist wird der Mundraum mehrmals täglich mit der Antimykotikum-Suspension gepinselt. Die mit den verwendeten Stieltupfern aufgenommenen Mengen sind der obigen tabellarischen Übersicht zu entnehmen.

Die oralen Polyen-Applikationen reduzieren die intestinale Hefekolonisation zügig und effektiv. Um eine möglichst dauerhafte Eliminierung von *Candida albicans* im Orointestinaltrakt zu erreichen ist bei besonderer Mykosegefährdung eine längerfristige Therapie über mehrere Wochen indiziert. Die Ergebnisse der Kinderklinik der Universität Dresden (283) sind sehr viel versprechend; 80 % der zu Lebzeiten diagnostizierten und therapierten neonatalen *Candida*-Mykosen konnten erfolgreich therapiert werden.

### 3.7. Gonokokken

#### 3.7.1. Erreger/Pathogenese

*Neisseria gonorrhoeae* ist wie *Neisseria meningitidis*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria sicca*, *Neisseria perflava*, *Neisseria flava*, *Neisseria subflava* und *Neisseria mucosa* der Gruppe der gramnegativen Diplo-Kokken zuzuordnen (309).

Die Zellwand der Gonokokken besteht wie bei allen gramnegativen Bakterien aus einer dünnen Schicht von Peptidoglykan, besitzt aber eine zusätzliche Lipiddoppelschicht als äußere Membran. Sie bildet eine unüberwindliche Barriere für den Stoffaustausch vom Intra- in den Extrazellulärraum und umgekehrt. Lediglich an spezialisierten Proteinkanälen, den sogenannten Porinen, ist eine selektionierte Passage von Stoffen, darunter  $\beta$ -Laktamantibiotika, möglich. Aus der Lipiddoppelschicht ragen kurze Polysaccharide mit einer Sialinsäure als terminalem Zucker. Daraus ergibt sich ein Lipooligopolysaccharid mit einem spezifischen Fettanteil, dem sogenannten Lipid A, welches die Endotoxinwirkung der Gonokokken bedingt. Der Großteil dieser Endotoxinmoleküle ist fest in der Zellwand verankert und wird erst nach dem Untergang der Bakterien aus dem Verband freigesetzt. Aber auch in ihrer Wachstumsphase können Gonokokken ihr Toxin durch Abschnürung von kleinen Bläschen aus der Zellmembran freisetzen und so eitrige Entzündungen hervorrufen.

Spezifische bakterielle Proteine, die sogenannten Pili, und ein Opaque-Protein an der Zelloberfläche vermitteln die Adhäsion des Erregers an menschliche Epithelzellen. Gonokokken befallen bevorzugt hochzylindrische Epithelzellen.

Die bakteriellen Porine stimulieren nun die Wirtszelle zur aktiven Endozytose des Erregers in das Zellinnere, das heißt Gonokokken permeieren keine Epithellücken sondern passieren diese Barriere auf transzellulärem Weg. In der kontaminierten menschlichen Zelle kommt es durch die Toxinwirkung der Bakterien zur Permeabilitätssteigerung mit weiterer Invasion von Erregern, Eiterbildung, sowie Zerstörung des Epithels.

Gonokokken entgehen der menschlichen Immunabwehr mit ihren spezifischen Virulenzfaktoren. Hieraus erklärt sich die Tendenz zur Chronifizierung. Die Sialinsäurereste am Lipooligosaccharid unterbinden eine direkte Phagozytose sowie die Opsonierung durch das Komplementsystem. Das für das Wachstum und die Vermehrung der Gonokokken essentielle Eisen ist im Gewebe nur in geringer Konzentration vorhanden. Deshalb besitzen Gonokokken an ihrer Zelloberfläche einen humanspezifischen Rezeptor für eisenbeladenes Transferrin. Der Gencode für die Pili und das Opaque-Protein ist in mehrfacher, variabler Ausführung vorhanden. Bei Sekretion von IgA auf den Schleimhäuten des Wirtsorganismus wird im Vermehrungszyklus der Gonokokken ein anderer Genabschnitt gelesen, die produzierten Antikörper werden aufgrund dieser Antigenvariation nutzlos. Spezifische IgA-Proteasen ermöglichen es den Gonokokken zusätzlich IgA zu spalten und sich mit den Resten der IgA-Moleküle zu maskieren. Stämme, die lokale Schleimhautinfektionen induzieren sind in der Regel serumsensibel, sie werden durch spezifische IgG- und IgM-Antikörper erfasst. Nur wenn die Maskierung mit den Resten der IgA Moleküle gelingt, oder bei Patienten mit Komplementdefekt, können diese Stämme überleben und sich systemisch verteilen (98, 201, 275).



### 3.7.2. Inzidenz

Sowohl die Prävalenz von Gonokokken bei Schwangeren, als auch die Manifestation einer neonatalen Blennorrhoe, genannt Ophthalmia neonatorum, in den ersten Lebenswochen als Folge einer Übertragung auf das Neugeborene während der Geburt, weisen global deutliche Unterschiede auf.

Die Gonokokkenprävalenz bei Schwangeren in Deutschland beträgt 0,1 % (137). Die Zahlen in Amerika liegen zwischen 1 und 4 % und steigen bei Jugendlichen in Ballungsräumen, oder bei Trägerinnen mehrerer sexuell übertragbarer Infektionen auf 5 bis 10 % an (3, 30, 125). In Afrika sind 4-10% aller Schwangeren mit Gonokokken besiedelt (161).

In einer 1992 veröffentlichten Studie (76) aus den USA lag die Prävalenz bei Schwangeren zwischen 1 und 7,5 %, wobei der letztere Wert aus einem Untersuchungskollektiv mit vornehmlich jugendlichen, dunkelhäutigen Müttern mit geringem Bildungsstandard stammt.

In der gleichen Untersuchung lag die Prävalenz der neonatalen Gonoblennorrhoe bei 0,017 pro 1000 Geburten, eine weitere Arbeit aus Amerika berichtet von 0,3 Fällen, Vergleichsstudien aus Mitteleuropa von 0,04 Erkrankungen pro 1000 Geburten (161).

Die höchsten Inzidenzen werden aus der 3. Welt berichtet. In einer Arbeit aus Kenia konnten bei 9,5 % aller Schwangeren Gonokokken, bei 24 % Chlamydien nachgewiesen werden. Neugeborene mit entzündlich veränderten Konjunktiven waren in 20,2 % positiv auf Gonokokken und in 28,7 % chlamydienpositiv (177).

Allgemein bleibt festzuhalten, dass der Häufigkeitsgipfel bei unverheirateten dunkelhäutigen Frauen unter 30 aus schwachem sozialen Umfeld liegt.

Das Erregerspektrum der Ophthalmia neonatorum zeigt erhebliche regionale Unterschiede.

Nach Bell (31) beträgt die Quote der neonatalen Gonoblennorrhoe in den Industriestaaten bis zu 68 %.

In einer anderen Arbeit sind Chlamydien in der westlichen Welt in bis zu 73 % aller Erkrankungen für Ophthalmia neonatorum verantwortlich (269).

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit je nach Populationsdurchseuchung 20-75 % aller Fälle von Ophthalmia neonatorum auf *Neisseria gonorrhoeae* und 15-35 % auf Chlamydien zurückzuführen (331).

Ein völlig konträres Bild findet man aber z. B. in den Vereinigten Arabischen Emiraten. Hier ist die Ophthalmia neonatorum in mehr als 80 % fungaler oder anderer bakterieller Genese; Gonokokken werden verhältnismäßig selten isoliert (268, 269).

### 3.7.3. Klinische Manifestation

Die wichtigste und mitunter folgenschwerste Manifestation einer neonatalen Gonokokkeninfektion ist die Konjunktivitis, genannt Ophthalmia neonatorum oder Gonoblennorrhoe.

Daten aus den USA zeigen, dass in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, als Antibiotika noch nicht verfügbar waren, *Neisseria gonorrhoeae* für 50 % aller Fälle von Ophthalmia neonatorum verantwortlich war. Anfang des 20. Jahrhunderts berichteten Blindenschulen von 28 %, um 1930 von immer noch mehr als 10 % Erblindungsrate als Folge einer Konjunktivitis im Kleinkindalter (150, 128).

Obwohl Gonokokken in Mitteleuropa im Vergleich zu Chlamydien nur etwa 30 % der neonatalen Konjunktivitiden verursachen, (268) ist die klinische Konsequenz für den Säugling schwerwiegender.

Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen entwickelt sich eine meist beidseitige Blennorrhoe. Die Klinik beginnt zunächst mit einem wässrigen Ausfluss, dann entwickelt sich eine hyperakute, stark eitrige Konjunktivitis mit starken Lidödemen und entzündlichen Schwellungen der Konjunktiven, genannt Chemosis. Unbehandelt kommt es zur Ulzeration und letztendlich Zerstörung der Kornea mit Erblindung des Kleinkindes (142).

Durch die Anwendung von fetalen Skalpelektroden wurde vereinzelt über neonatale Gonokokkeninfektionen der Kopfhaut, mit teilweise ausgedehnten Nekrosen berichtet.

In Einzelfällen manifestiert sich eine subpartale Gonokokkeninfektion in Form einer neonatalen Vaginitis, Proktitis und Befall des Oropharynx (142). Die klinischen Symptome in der befallenen Rektalschleimhaut und des Pharynx sind in der Regel weniger schwer als am

Auge. Bei seinen Nachuntersuchungen von 122 Neugeborenen mit Gonoblennorrhoe berichtete Laga (176) bei 35 % der Kleinkinder von einem Mitbefall des Oropharynx mit einer eitrigen Entzündung.

Das Risiko einer systemischen Dissemination einer lokalen neonatalen Gonokokkenerkrankungen beträgt 1 %.

Als Ausdruck einer systemischen neonatalen Gonokokkeninfektion kommt es zu Pneumonie, Arthritis, Meningitis oder Sepsis mit Todesfolge. Ursächlich basieren derart schwerwiegende Krankheitsverläufe oft auf aufsteigenden Infektionen nach vorzeitigem Blasensprung (142).

Die Manifestation kindlicher Gonokokkeninfektionen nach der Neonatalperiode ist nicht auf eine subpartale Infektion zurückzuführen. Nach den ersten 12 Lebensmonaten muss bei nahezu jeder Infektion von Kleinkindern ätiologisch sexueller Missbrauch in Betracht gezogen werden (142).

Unter den kolonisierten Frauen sind zunächst mindestens 50 % symptomlose Trägerinnen, die Besiedlung in der Schwangerschaft verläuft überwiegend symptomlos (137, 98).

### 3.7.4. Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Gonokokkeninfektion des Neugeborenen ist die **mikroskopische** Diagnostik aus dem eitrigen Exsudat der Augen oder anderen Infektionsorten eine weit verbreitete Suchmethode.

Die Bakterienzellen sind nur in einem gefärbten Präparat erkennbar, besonders bewährt hat sich die Färbung mit Methyleneblau. Hier stellen sich die polymorphkernigen Granulozyten mit einem tief blau gefärbten Kern und zartblau gefärbtem Zytoplasma dar. Die kugelförmigen, abgeplatteten Gonokokken sind auch stark blau angefärbt und liegen meist sowohl extrazellulär, wie auch intrazellulär in Diplo-Form vor.

Da im Mikroskop nur Keimzahlen über 10000 pro ml Exsudat erfasst werden können, ist die Sensitivität des **mikroskopischen** Präparates bei Gonokokkeninfektionen aber zu gering.

Außerdem kann bei akuten Infektionen der Frau das richtige Untersuchungsmaterial nicht so zuverlässig gewonnen werden wie beim Mann. Deshalb gelingt in der Praxis der Erregernachweis nur in etwa 50 % der Fälle.

Diagnostisches **Mittel der Wahl** ist der **kulturelle Erregernachweis** auf Spezialnährböden und die anschließende Bakteriendifferenzierung.

Wegen der Anfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen wie Licht, Kälte und Trockenheit ist eine schnelle Verarbeitung, beziehungsweise der Transport in speziellen Nährmedien angezeigt. Die Verimpfung erfolgt auf vorgewärmten selektiven Nährböden, die spezielle Antibiotikamischungen enthalten um die Begleitflora zu unterdrücken. Nach Bebrütung bei 35 °C unter reduzierter Sauerstoffspannung erhält man

nach 1 bis 2 Tagen Kolonien, die eine präsumptive Diagnostik von Gonokokken erlauben. Die genaue Differenzierung gelingt aber nur aufgrund spezifischer StoffwechsellLeistungen. Gonokokken vergären, im Gegensatz zu allen anderen Neisserien nur Glukose und nicht Maltose.

Differentialdiagnostisch ist hier für den Kliniker vor allem die Abgrenzung von *Branhamella catarrhalis* am Auge des Neugeborenen von Bedeutung, da diese Bakterien ähnliche Symptome, allerdings mit deutlich besserer Prognose, hervorrufen.

Eine Agglutination mittels monoklonaler Antikörper erlaubt zwar die Abgrenzung verschiedener Serovarietäten, führt aber mitunter auch zu unspezifischen Ergebnissen.

Der Antikörpernachweis im Serum liefert allenfalls bei einer systemischen Erkrankung des Neugeborenen ein positives Ergebnis.

Bei Schleimhautinfektionen fällt der Test negativ aus und ist somit für den Nachweis einer Gonorrhoe ungeeignet.

Die Amplifikation der typischen Gensequenzen mittels PCR findet gegenwärtig nur bei wissenschaftlichen Fragestellungen Anwendung, für praktische Zwecke ist sie noch nicht geeignet (30, 98, 142, 161).

Eine weitere Option für die Zukunft stellt die Anwendung von Gensonden dar. Durch diese Methode können in einem bakterienhaltigen Eiter spezifische Genabschnitte mit genetisch markierten DNA-Sequenzen, den sogenannten Gensonden, markiert werden. Dieses Verfahren ist aber der Mikroskopie bezüglich Sensitivität noch unterlegen, die hohen Kosten und der enorme Aufwand zum Zeitpunkt der gegenwärtigen Entwicklungsstufe sprechen ebenfalls noch gegen einen breiten Einsatz in der Praxis (98).

### 3.7.5. Transmission subpartal

Wie bereits Credé 1881 ableitete (70), ist die Infektion des Neugeborenen mit *Neisseria gonorrhoeae* das Resultat einer Kontamination bei der Passage des infizierten Geburtskanals.

Die subpartale Übertragungsrate wird in der internationalen Literatur mit 30-35 % angegeben. Das Risiko für Kinder von Müttern mit einer unbehandelten klinisch manifesten Gonokokkeninfektion zum Geburtszeitpunkt ist besonders hoch und beträgt 40 %.

Da sich Gonokokken auf die Besiedlung von hochzylindrischem Epithel spezialisiert haben, verläuft die Übertragung von der Mutter auf den Säugling meist über Kontamination der neonatalen Konjunktivalschleimhaut, klinisch apparent als Ophthalmia neonatorum (3, 177, 142, 98, 257, 222).

Ein weiterer Infektionsmodus ist die Aspiration von kontaminiertem Fruchtwasser und Vaginalsekret während des Geburtsvorganges. Wie bereits erwähnt, isolierte Laga (176) bei 35 % aller Säuglinge mit Gonoblennorrhoe Gonokokken mittels Abstrich auch im Oropharynx. Handsfield (56) wies bei Säuglingen infizierter Mütter in 40 % der Fälle den Erreger im Magensekret der Kinder nach.

### 3.7.6. Therapie/Prävention

Therapeutisches Mittel der ersten Wahl ist Penicillin. Dabei sollte allerdings immer die Wirkung dieses Antibiotikums im Antibiogramm gesichert sein.

Bis vor einigen Jahren galten in Europa nur etwa 5 % aller isolierten Stämme als penicillinresistent. Da aber resistente Bakterienstämme aus dem Ausland, mit zum Beispiel über 90 % Penicillinresistenz in Teilen Asiens und Chinas, eingeschleppt werden, nimmt die Rate in Europa in den letzten Jahren stetig zu. Diese Erreger sind im Stande plasmidkodierte  $\beta$ -Laktamasen zu produzieren und so die Penicilline zu zerstören.

Bei Penicillinresistenz sind Cephalosporine der 2. und 3. Generation, wie zum Beispiel Ceftriaxon oder Cefotaxim vorzuziehen (98).

Diese sind beständig gegen  $\beta$ -Laktamase und können lokale Infektionen sogar schon nach einmaliger Applikation ausheilen.



Konsequenterweise empfiehlt das Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (56) in ihren 1998 veröffentlichten Richtlinien folgendes Procedere:

Empfehlungen des Centers for Disease Control and Prevention  
zu Therapie und Prävention von  
neonatalen Gonokokkeninfektionen (56): Tabelle Nr.17;

<b>Gonoblennorrhoe:</b>	25 bis 50 mg/ kg Ceftriaxon intravenös oder intramuskulär; ( als Einmaldosis < 125 mg) Vorsicht bei Säuglingen mit Hyperbilirubinämie und Frühgeborenen
<b>disseminierte neonatale Gonokokkeninfektion:</b> (Sepsis, Arthritis, Meningitis)	Ceftriaxon 25 bis 50 mg/kg/Tag als intravenöse Einmaldosis für 7 Tage, bei Meningitis für 10 bis 14 Tage; alternativ: Cefotaxim 25 mg/kg alle 12 Stunden für 7 Tage, bei Meningitis für 10 bis 14 Tage
<b>asymptomatische Neugeborene von Müttern mit unbehandelter Gonorrhoe:</b>	25 bis 50 mg/kg Ceftriaxon intravenös oder intramuskulär (als Einmaldosis < 125 mg)

Hinsichtlich der Prävention der gonorrhöischen Neugeborenenkonjunktivitis gelang im Jahre 1880 dem Geburtshelfer Carl Siegmund Credé der Durchbruch (70).

Seine Empfehlungen beinhalten die Applikation von 2 %-igem Silbernitrat mit einem Glasstäbchen in den Konjunktivalsack. Durch diese Maßnahme, sie gilt als einer der Meilensteine in der Präventivmedi-

zin, konnte Credé seinerzeit in Leipzig die Prävalenz der neonatalen Ophthalmie von rund 10 % auf 0,1 % senken.

Die von Credé etablierte Prophylaxe besteht heute definitionsgemäß in der mechanischen Säuberung der Augen und Applikation von 1 %-iger wässriger Silbernitratlösung durch die Hebamme bei Assistenz durch eine zweite Person. Eine Expertenkommission des Bundesgesundheitsamtes bestätigt dieses Vorgehen immer noch als Methode der Wahl zur Vorbeugung der Gonoblennorrhoe in Deutschland (168). Wie bereits Credé beschrieb, zieht die Applikation von Silbernitrat eine chemische Irritation mit Konjunktivalödem, Hyperämie und wässrigem Ausfluss mit einem Intensitätsmaximum nach 48 Stunden nach sich. Diese sogenannte chemische Konjunktivitis, die einer echten bakteriellen Konjunktivitis zum Verwechseln ähnlich sein kann, klingt wieder spontan ab und führt zu keinen bleibenden Schäden am Auge des Neugeborenen.

Die Angaben zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung differieren in der internationalen Literatur erheblich.

Sowohl die Expertenkommission des Bundesgesundheitsamtes (168), als auch eine Umfrage unter den Direktoren der Universitäts-Frauenkliniken der alten Bundesländer (137) berichten in 10 % der Fälle von einer chemischen Konjunktivitis. In einer Befragung von über 100 Krankenhäusern und 30 Hebammen in Österreich (16) berichten 75 % aller Befragten über regelmäßiges Auftreten einer chemischen Konjunktivitis bei Anwendung von Silbernitrat.

In Arbeiten aus den USA wird bei 90 % aller Fälle von einer chemischen Irritation des Auges nach Verabreichung von Silbernitrat berichtet (97).

Das Centers for Disease Control and Prevention empfiehlt zwar weiterhin die Prophylaxe mit 1 % Silbernitrat in wässriger Lösung, alternativ werden aber 0,5 % Erythromycin- und 1 % Tetracyclin-Augensalbe erwähnt (56).

Die Expertenkommission des Bundesgesundheitsamtes lehnt eine Prophylaxe durch Antibiotika allerdings ab (168).

Für Österreich wurde in einem Konsensustreffen im Jahre 2000 die Applikation von einem Tropfen 2,5 % Polyvidon-Jod in den Bindehautsack jedes Auges sobald als möglich nach der Geburt, jedenfalls aber innerhalb der ersten Lebensstunde, zur Vermeidung der Ophthalmia neonatorum vorgeschlagen (16). Bisher liegen zwar nur wenige Studien zu diesem Antiseptikum vor, die Effizienz gegenüber Gonokokken liegt aber demnach im Bereich von Silbernitrat (83, 143), das Wirkungsspektrum von Polyvidon-Jod umfasst zusätzlich Chlamydien und HSV.

Verschiedene Autoren favorisieren deshalb Polyvidon-Jod als Substanz der Wahl zur Prävention der Ophthalmia neonatorum (269, 16, 83, 143).

In einigen europäischen Ländern wie Großbritannien, Dänemark oder Schweden wird keine generelle Prophylaxe zur Vermeidung der infektiösen Neugeborenenkonjunktivitis propagiert (101, 36, 146).

#### **4. Diskussion**

Die Problemstellung dieser Arbeit lautete, eine Literaturübersicht zur Infektionsgefahr des Neugeborenen in den mütterlichen Geburtswegen während der Geburt zu erstellen.

Ein Hauptproblem bei der Literaturrecherche im Internet und den örtlichen Bibliotheken besteht aber bereits in der international teilweise sehr uneinheitlichen Definition der neonatalen Infektionswege.

Die Termini wie subpartal, peripartal, konnatal oder vertikal werden in fast allen Arbeiten vermischt, allgemeingültige Definitionskriterien existieren nicht. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Daten muss man daher die verschiedenen Arbeiten bezüglich ihres Studiendesigns sehr differenziert betrachten und hinterfragen.

Der zum Geburtszeitpunkt infizierte Geburtskanal der Mutter ist in 90 % aller Erkrankungen die Quelle einer neonatalen **Herpesinfektion** (98, 180, 299). Im Gegensatz zur Erwachseneninfektion verläuft der Herpes neonatorum fast immer symptomatisch.

Bei 40 % aller infizierten Kinder manifestiert sich das HSV lokal an Haut, Mund- und Genitalschleimhaut sowie den Konjunktiven.

In 35 % der Fälle kommt es zum Befall des ZNS in Form einer Enzephalitis, mit oder ohne Hautmanifestation.

25 % aller Erkrankungen verlaufen disseminiert mit Multiorganbeteiligung (348, 352).

Ein **primärer Herpes genitalis der Mutter während der Geburt** (48, 49,50, 233, 240, 352) stellt die Hauptgefahr für den Säugling dar.

---

Das Infektionsrisiko beträgt	zum Zeitpunkt der Geburt	50 %
	zum Zeitpunkt der Geburt, aber früherer mütterlicher Infektion mit dem heterologen Virusstyp	30 %
	im 3. Trimenon	10 %
	im 1. Trimenon	< 2 %.

Das Infektionsrisiko für das Kind bei **rezidivierendem Herpes genitalis** der Mutter beträgt

zum Zeitpunkt der Geburt	1-3 %
im 3. Trimenon	< 1 %
im 1. Trimenon	< 0,1 %

Die hohe **Übertragungsrate nach Primärinfektion** lässt sich auf die **größere Virusmenge**, die **verlängerte Virusausscheidung**, die **häufigere Beteiligung der Zervix** sowie vor allem auf die **fehlende** Schutzwirkung der, bei rekurrerender Infektion **transplazentar** auf das Neugeborene übertragenen, **mütterlichen Immunglobuline** zurückführen (48, 50, 180, 195, 352, 233).

Die Zahlen zur Inzidenz des Herpes neonatorum weisen deutliche regionale Unterschiede auf. In den USA wird die Inzidenz des Herpes neonatorum auf 1/7500 Geburten geschätzt (253), nach Martius (195) kommt in Deutschland auf 2000–10000 Geburten ein Neugeborenenherpes. Die Zahlen in Mitteleuropa liegen mit 1/25000 deutlich niedriger (315), in Großbritannien kommt es sogar nur bei 1,65/100000 Geburten zum Herpes neonatorum (328).

Die Diskrepanz in den verschiedenen Ländern beruht größtenteils auf epidemiologischen Unterschieden in den verschiedenen Patientinnenkollektiven der einzelnen Arbeiten. Der Herpes genitalis ist keine meldepflichtige Erkrankung, die Populationsdurchseuchung in allen Untersuchungen ist stark abhängig vom Lebensalter und vom sozioökonomischen Umfeld. Somit ist die Gegenüberstellung der verschiedenen Zahlen sehr schwierig. Die Angaben sind differenziert zu betrachten und in ihrem repräsentativen Wert beschränkt.

Das **Hauptproblem** der neonatalen Herpesinfektion besteht in der Tatsache, dass 90 % aller Fälle von Neugeborenenherpes von Schwangerschaften stammen, bei denen die Mütter im letzten Schwangerschaftstrimenon oder unmittelbar präpartal eine asymptomatische Primärinfektion durchmachen. Diese Frauen werden klinisch nicht erfasst (195).

Deshalb wird gegenwärtig vor allem das serologische HSV-Screening der Mutter während der Schwangerschaft kontrovers diskutiert.

Stray-Pedersen (317) macht den Erfolg eines routinemäßigen Schwangerschaftsscreenings von folgenden Faktoren abhängig:

- Schwere der mütterlichen und kindlichen Folgeerscheinungen bei unerkannter Infektion der Mutter
- Prävalenz einer Infektion während der Gravidität
- Subpartales Übertragungsrisiko
- Verfügbarkeit geeigneter Screening-Testverfahren
- Effektive Therapiestrategien
- Kosten-/Nutzenabwägung

Sowohl **Arvin** (13), wie auch **Wilkinson** (356) sprechen sich gegen eine generelle typ-spezifische HSV-Serologie in der Gravidität aus.

Durch eine routinemäßige HSV-Serologie ließen sich zwar die zu Schwangerschaftsbeginn HSV-seronegativen Hochrisikopatientinnen identifizieren, es fehle aber an den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten zur Senkung der neonatalen HSV-Rate. Eine Paartherapie zur Erfassung serologisch diskordanter Paare habe sich dabei genau so wenig bewährt wie der Versuch, etablierte sexuelle Verhaltensweisen wie Oralsex zu unterlassen (361).

In Anbetracht der erheblichen Kosten des beschriebenen Vorgehens hält Arvin eine allgemeine Unterweisung aller Graviden, während der Schwangerschaft nur geschützten oralen und genitalen Sex zu praktizieren, für eine geeignetere und kostengünstigere Alternative im Vergleich zur allgemeinen typ-spezifischen Serologie.

Nach Arvin (13) und Wilkinson (356) fehlt bisher eine breite wissenschaftliche Basis bezüglich der positiven Effekte einer Aciclovirprophylaxe während der Schwangerschaft.

Die bisherigen Veröffentlichungen von Stray-Pedersen (315, 316, 317), Scott (284) und Brochklehorst (47) bezüglich der suppressiven Aciclovirtherapie in der Spätschwangerschaft zur Prävention des Neugeborenenherpes, seien aufgrund des jeweils zu geringen Untersuchungskollektivs wenig repräsentativ.

Die Forderung diverser Experten nach einer Schnittentbindung bei floridem Herpes rezidivans der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt (246, 285, 180, 195) teilen Arvin (13) und Wilkinson (356) nicht. Bisher durchgeführte Kosten-/Nutzenanalysen (245) sprächen gegen ein derartiges Procedere.

Als weitere Schwäche erwähnen beide Autoren die mangelnde Verfügbarkeit geeigneter Testverfahren (13, 356).

Die Methode der Wahl zur Beurteilung des subpartalen Risikos sei der Virusnachweis bei einsetzender Geburt.

Der ehemals geforderte, präpartale kulturelle Erregernachweis habe sich klinisch nicht bewährt, da die Anzucht der Erreger zu viel Zeit in Anspruch nähme. Die neuen, schnell verfügbaren Nachweismethoden wie der Fluoreszenztest seien nicht sensibel genug oder lieferten, wie die PCR, zu viele falsch positive Ergebnisse. Solange keine geeigneten Schnellnachweisverfahren zur Virusausscheidung während der Geburt verfügbar seien, habe die Bestimmung des Immunstatus der Mutter während der Schwangerschaft für Arvin nur einen geringen klinischen Nutzen, da dadurch die Rate unnötiger Schnittverbindungen zu stark ansteige.

Brown (51), Kinghorn (157), Lafferty (175), Schleiss (409) und Martius (195) sprechen sich für eine allgemeine HSV-2-spezifische Serologie während der Schwangerschaft aus.

In bisher unveröffentlichten Studien der Universität Washington hätten sich alternative Diagnoseverfahren wie die Zellkultur oder die PCR nicht bewährt. Für eine verlässliche Risikoeinschätzung einer potentiellen subpartalen HSV-Transmission auf das Neugeborene seien die hier erzielten Sensitivitäten von 20 bzw. 50% zu gering gewesen.

Die Identifikation der seronegativen Hochrisikoschwangeren sowie von serologisch diskordanten Paaren eröffne Möglichkeiten, durch gezielte Informationen und Anweisungen eine HSV-Infektion der seronegativen Frauen während der Schwangerschaft zu verhindern.



---

Hierzu zählen die genannten Experten die Vermeidung von Oralverkehr während der Gravidität, wie auch die Verwendung von Kondomen.

Allerdings weisen auch die Befürworter der allgemeinen HSV-Serologie auf einige, bisher wissenschaftlich noch nicht hinreichend abgestützte Schwächen hin.

So bestehe in Ländern mit ansteigender Inzidenz genitaler HSV-1-Infektionen die Indikation sowohl zur HSV-2-Serologie, als auch zur HSV-1-Serologie der Schwangeren und ihres Partners. Die Aussagekraft der HSV-1-Serologie sei aber nur begrenzt, da auch neuere Tests die Differenzierung einer genitalen von einer oralen HSV-1-Infektion nicht erlauben.

Die Verlässlichkeit der von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgestellten, kommerziell erhältlichen Testkits muss in weiteren Arbeiten erst bestätigt werden.

Untersuchungen bezüglich der Effizienz der generellen HSV-Serologie existieren ebenfalls noch nicht. Bisher gibt es keine Studie die den Erfolg der allgemeinen HSV-Serologie bewertet.

Hierzu bedarf es dringend weiterer Kosten- Nutzenanalysen.

Außerdem gibt es bisher keinerlei Daten, die den Nutzen der erwähnten Präventionskonzepte hinreichend dokumentieren. Zu erwähnen sind hier die Vermeidung von oro-genitalen Kontakten und die Anwendung von Präservativen während der Schwangerschaft.

Auf diesen Schwächen basiert die ablehnende Haltung der Gegner der generellen typ-spezifischen HSV-Serologie während der Schwangerschaft. Neben der Effizienz des HSV-Schwangerschaftsscreenings sollte der Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten in der stetigen Optimierung von potentiellen Therapiekonzepten liegen.

Die Ergebnisse von Stray-Pedersen (316, 318) bezüglich der Aciclovir-Prophylaxe beim Herpes rezidivans müssen in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Ebenso gibt es zu wenig Daten, in wie weit sich bei einem primären oder floriden mütterlichen Herpes genitalis durch die Therapie mit Aciclovir die Sectiorate senken lässt. In diesem Zusammenhang muss die Forderung, bei einem primären oder floriden Herpes genitalis der Mutter zum Geburtszeitpunkt generell durch Kaiserschnitt zu entbinden, kritisch hinterfragt werden.

Das der Gruppe der  $\beta$ -Herpesviren angehörende **Zytomegalievirus** ist das bekannteste menschliche Virus, das subpartal von der Mutter auf den Säugling übertragen wird.

In Relation zum sozial-ökonomischen Umfeld liegt die Durchseuchung in Deutschland und den westlichen Industriestaaten bei 40%-60 %. In Teilen der 3. Welt sind mitunter sogar mehr als 80 % der Bevölkerung infiziert (307, 301, 302). Junge Frauen aus niedrigen Bevölkerungsschichten sind am häufigsten betroffen.

Je nach Untersuchungskollektiv liegt das Risiko einer Infektion des Kindes während der Geburt bei 26-57 % (247, 305).

Die Eintrittspforte des Zytomegalievirus in den neonatalen Organismus ist der Respirationstrakt des Kindes.

Anschließend vermehrt sich das Virus in den Fibroblasten, Endothelien und Epithelien folgender Hauptzielorgane:

Zentrales Nervensystem, Leber, Milz, Herz, Blut, Niere und Respirationstrakt.

Zur klinischen Manifestation kommt es allerdings nur nach intrauteriner Infektion des Feten oder bei postpartaler Übertragung des Virus

---

auf den Säugling über die infizierte Muttermilch ZMV-seropositiver Mütter.

Obwohl das Zytomegalievirus mit einer subpartalen Übertragungsrate von 1- 14 % der häufigste unter der Geburt auf das Neugeborene übertragene Erreger ist, sind bei reifen Neugeborenen keine Symptome zu befürchten. In der Weltliteratur finden sich nur wenige Einzelfälle von Pneumonien im frühen Säuglingsalter (302, 247, 171, 305).

Das Zytomegalievirus ist nicht sehr kontagiös. Für eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist ein langer und enger Körperkontakt notwendig.

Die subpartal im Geburtskanal auf das Kind übertragene Viruslast ist zu gering, um beim reifen Neugeborenen eine klinische Erkrankung herbeizuführen.

Die über 100 verschiedenen **Humanen Papillomaviren** (HPV) werden in zwei Hauptkategorien, die kutanen HPV-Typen und die mukosalen HPV-Typen, eingeteilt.

In Relation zu ihrem onkogenen Potential erfolgt die weitere Differenzierung der Schleimhauttypen in Low-Risk-, Intermediate-Risk- und High-Risk-Typen.

Die genitale HSV-Durchseuchung weltweit liegt zwischen 15-65 %, in Deutschland sind 13,7 - 23,9 % aller Frauen im genitalen Abstrich HPV-positiv. Sozioökonomische Faktoren wie Alter, Rasse, Anzahl der Sexualpartner und sexuelle Aktivität spielen eine ebenso große Rolle wie die pathologische Immundefizienz, Anwendung oraler Kontrazeptiva und Rauchen.

Das Durchseuchungsmaximum liegt bei gebärfähigen, sexuell aktiven Frauen unter 26. Klinisch kommt es nur in etwa 10 % der Fälle

---

zur Ausbildung von genitoanalen Condylomen; sie zeigen sehr oft eine Spontanregression.

Kindliche Larynxpapillome und genitale Condylome werden, wie auch die meisten genitalen Warzen des Erwachsenen, von den Low-Risk-HPV-Typen 6 und 11 verursacht.

Etwa 1 % aller Säuglinge, deren Mütter das HPV während der Geburt in den Geburtskanal ausscheiden, entwickeln juvenile Larynxpapillome oder genitale Condylome (10). Selten kommt es zu schwerwiegenden Konsequenzen wie einer Obstruktion der oberen Atemwege. Eine maligne Entartung der kindlichen Larynxpapillome und Condylome im Erwachsenenalter kann bisher nicht völlig ausgeschlossen werden (95). Therapeutisch wird die Ablation der Papillome mit dem Skalpell, Laser, Elektrokauter oder durch Kryotherapie empfohlen.

Präventivmaßnahmen oder Richtlinien hinsichtlich des Entbindungsmodus bei mütterlichen Condylomen zum Geburtstermin existieren gegenwärtig nicht (169, 252, 63).

Die Rolle des infizierten Geburtskanals als Quelle der neonatalen Infektion wird in den internationalen Arbeiten äußerst kontrovers beschrieben.

Ein Hauptfaktor, der die unterschiedliche Risikoeinschätzung der verschiedenen Autoren erklärt, aber auch gleichzeitig ein Kritikpunkt bei der Bewertung der jeweiligen Arbeiten ist, sind die signifikanten HPV-Prävalenzunterschiede während der Schwangerschaft.

Dabei ist bekannt, dass folgende Parameter in enger Relation zur Entstehung einer genitalen HPV-Infektion stehen (10):

- Sexuelle Aktivität
- Anzahl der Sexualpartner
- Bestimmte sexuelle Vorlieben
- Bildungsstandard
- Rasse
- Alter
- andere sexuell übertragbare Krankheiten
- Rauchen
- Soziales Umfeld des Partners
- Anamnese des Partners

In einer Studie von Tenti (325) liegt die HPV-Durchseuchung werdender Mütter bei 5,4 %, die Zahlen von Schneider (273) liegen bei 28 %, von Albertico (2) bei 31,2 %, von Kemp (149) und Rando (244) bei 41 beziehungsweise 46 %. In den Studien von Sedlacek (286), Casson (54) und Puranen (241) beträgt die HPV-Prävalenz in der Schwangerschaft 55%, 68% und 83 %.

Die erhebliche Diskrepanz der verschiedenen Daten erklärt sich vor allem durch die Anamnese der untersuchten Schwangeren, sowie durch die jeweils angewandten HPV-Nachweisverfahren.

Patientinnen mit positiver HPV-Anamnese vor der Schwangerschaft, werden während ihrer Schwangerschaft mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit HPV infiziert als Patientinnen mit einer leeren HPV-Anamnese (148).

Die niedrigen Zahlen von Tenti (325) basieren auf Untersuchungen von asymptomatischen Schwangeren ohne positive HPV-Anamnese.

Schneider (273), Alberico (2), Kemp (149) und Rando (244) wählten ihr Untersuchungskollektiv aus jungen Frauen mit mittlerem Bildungsstandard aus.

Sowohl Sedlacek (286), Cason (54) und Puranen (241) untersuchten in ihren Studien überwiegend Hochrisikopatientinnen mit positiver HPV-Anamnese und niedrigem sozio-ökonomischen Umfeld. Der repräsentative Wert dieser Arbeiten muss deshalb in Frage gestellt werden.

Bei der Beurteilung der ermittelten subpartalen Übertragungsquoten ist neben der HPV-Anamnese der Patientinnen auch das angewandte HPV-Nachweisverfahren ein wichtiger Parameter.

In der Arbeit von Cason (54) liegt die Rate der während der Geburt infizierten Säuglinge bei fast 70 %. Als Suchmethode diente die PCR. Puranen (241) wies HPV-DNA mittels PCR und anschließender Reamplifikation oder Southernblot nach. Das subpartale Transmissionsrisiko lag bei über 80 %.

Die Daten von Schneider (273), Alberico (2), Kemp (149) und Rando (244) basieren auf der alleinigen Anwendung des Southernblots. Im Vergleich zur PCR besitzt der alleinige Southernblot allerdings eine geringere Sensibilität.

Die niedrigen Zahlen von Smith (292) und Watts (337) sind aufgrund methodischer Schwächen ebenfalls kritisch zu bewerten.

Smith testete die Säuglinge mit dem Vira Pap/ Vira Type-Nachweis auf HPV. Dieser Nachweis besitzt bei geringer Viruslast eine zu geringe Sensibilität.

Das Nährmedium in der Studie von Watts wurde für den Hybrid capture entwickelt, auf die in seiner Arbeit eingesetzte PCR kann das Medium als Inhibitor wirken und so das Ergebnis verfälschen.

Eine weitere Schwäche aller aufgeführten Studien ist die geringe Anzahl der nachuntersuchten Säuglinge. In Folgearbeiten sollte das Untersuchungskollektiv größer gewählt werden.

Alle Evaluationen wurden nach einem Zeitraum von 6-12 Monaten abgeschlossen, nur die Arbeit von Tenti (324) untersuchte die Säuglinge über 18 Monate nach. In allen Studien war der unmittelbar postpartal positive Antigennachweis spätestens nach 6 Monaten negativ.

Langzeitstudien müssen belegen, ob aus der zunächst vorherrschenden Kontamination eine Infektion mit den potentiellen Folgen der Larynxpapillomatose oder einer Neoplasie im Genitalbereich entsteht.

**Chlamydien** sind Bakterien, die präferenziell an der Oberfläche von hochzylindrischen Schleimhautzellen adhärieren. Das mehrschichtige Plattenepithel der Vagina kann nicht infiziert werden, sie spielen also keine Rolle bei der Vaginitis oder Vaginose.

Da Chlamydien aber zu einer Urethritis oder Zervizitis der Frau führen können, stellen sie für den Säugling während des Geburtsvorganges eine Gefahr dar.

Die durchschnittliche Prävalenz in Deutschland und der übrigen westlichen Welt beträgt etwa 3-5 %. Neue Zahlen zur Durchseuchung schwangerer Frauen in Deutschland liegen bei 2,8 %.

Eine weitaus größere Rolle spielen Chlamydien in weiten Teilen Afrikas und Asiens. In hyperendemischen Gebieten erblindet hier nach letzten Schätzungen bis zu 20 % der Bevölkerung im Alter an den Folgen einer Chlamydieninfektion.

Analog zu vielen anderen sexuell übertragbaren Erregern besteht auch bei den epidemiologischen Daten von Chlamydieninfektionen eine

enge Relation zur Anzahl der Sexualpartner und zum sozio-ökonomischen Status. Die höchsten Prävalenzen zeigen Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (119, 262, 263, 261, 211, 223, 237).

20-50 % aller infizierten Neugeborenen entwickeln zwischen dem 5. und 15. Lebenstag eine Inklusionskonjunktivitis.

Weitere 10-20 % der Kinder zeigen zwischen der 2. und 8. Lebenswoche Symptome der sogenannten Late-onset-Pneumonie.

Obwohl Chlamydien die häufigste Ursache der Ophthalmia neonatorum sind, müssen schwerwiegende Folgen für das Kind nicht befürchtet werden. Die Symptomatik am Auge ist selbstlimitierend, nach 1 bis 3 Wochen kommt es zur Spontanregression.

Auch die Pneumonie auf dem Boden einer Chlamydieninfektion nimmt nur in Einzelfällen einen schweren klinischen Verlauf.

Es kommt zwar häufig zur Beteiligung des Mittelohres, Fieber ist aber untypisch.

Nach mehreren Jahren beträgt das Risiko einer Otitis media für Kinder chlamydienpositiver Mütter etwa 15 % (211, 223, 294, 123, 269, 16).

Mit einem Risiko von 40-60 %, in älteren Untersuchungen sogar von mehr als 70 %, ist die Gefahr der Kolonisation des Kindes bei Passage eines besiedelten Geburtskanals sehr hoch (237, 132, 294).

Die Entwicklung klinischer Symptome bei nahezu der Hälfte der exponierten Kinder zeigt, dass es sich hierbei nicht nur um eine Kontamination, sondern um eine echte Infektion des Neugeborenen handelt.

Die unterschiedlichen Angaben zur Übertragungsrate während der Geburt müssen im Hinblick auf das untersuchte Patientinnenkollektiv kritisch betrachtet werden. Die Anzahl der Sexualpartner und das soziale Milieu stehen in enger Verbindung mit der Prävalenz, und somit



auch dem subpartalen Übertragungsrisiko. Die hohen subpartalen Transmissionsraten der älteren Arbeiten entstammen von Patientinnen aus hyperendemischen Hochrisikogebieten (237, 294).

Der Zeitpunkt des Blasensprungs und somit die Gefahr einer ascendierenden Infektion ist ebenfalls ein Faktor, der zur Verfälschung der einzelnen Daten beiträgt.

Das subpartale Transmissionsrisiko für den Säugling nimmt vermutlich bei schweren Entzündungen der Zervix aufgrund einer höheren Erregerlast zu (264, 294).

In der Zukunft bedarf es einer breiteren wissenschaftlichen Absicherung, welche Rolle die zervikale Besiedlung der Mutter bei der subpartalen Übertragung von Chlamydien auf das Neugeborene spielt.

Die Infektion des Neugeborenen mit **Streptokokken der Gruppe B** wird in eine Frühform, die sogenannte early onset Infektion, und die Spätform, die sogenannte late onset Infektion, eingeteilt. Der Manifestationsindex liegt beim reifen Kind bei 0,5-2 %, er steigt mit dem Grad der Unreife des Säuglings auf Werte von bis zu 100 % bei weniger als 28 Schwangerschaftswochen an. Das klinische Spektrum ist bei beiden Formen sehr variabel und unspezifisch. Am meisten gefürchtet ist die Sepsis. Hier liegt die Letalitätsrate immer noch bei 15%.

Der Grad der kindlichen Unreife steht in enger Relation zur Manifestation einer neonatalen B-Streptokokken-Infektion.

Eine wissenschaftlich mehrfach bestätigte Assoziation besteht aber auch zur Dichte der vaginalen B-Streptokokkenbesiedlung der Mutter während des Geburtsvorganges (42, 79, 6, 226, 104).

Je stärker die vaginale Kolonisation der Mutter ist, umso höher ist das subpartale Infektionsrisiko für das Kind. Ein klinischer Indikator hierfür ist die Bakteriurie der Mutter zum Geburtszeitpunkt (280).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist der mütterliche Immunstatus und die daraus resultierende passive Immunisierung des Säuglings.

Frauen die unmittelbar vor der Geburt einen Antikörpertiter von mehr als 2µg/ml Serum besitzen, gebären signifikant weniger infizierte Kinder als Vergleichsgruppen mit niedrigeren Antikörpermengen.

Zusätzliche Risikofaktoren sind intrapartale mütterliche Pyrexie, Leukozytose und Zwillingsgeburten. Hier steigt der Manifestationsindex neonataler Infektionen auf bis zu 10 % an.

Hinsichtlich der Infektionsmodi muss bei der frühen und der späten Infektionsform streng differenziert werden.

Der infizierte Geburtskanal der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt ist die ausschließliche Infektionsquelle der early onset Infektion.

Die late onset Infektion wird nur in etwa 50 % der Fälle subpartal durch den Säugling erworben; hier spielt die nosokomiale Infektion im Wochenbett eine mitentscheidende Rolle.

Die vaginale Kolonisationsrate mit Streptokokken der Gruppe B beträgt weltweit etwa 5-15 %, sie steigt in der Schwangerschaft auf 15-30 % an. Wie bei fast allen anderen sexuell übertragbaren Erregern sind diese Zahlen sehr stark altersabhängig, sie schwanken je nach Anzahl der Sexualpartner erheblich.

Die Diskrepanz des subpartalen Infektionsrisikos in den verschiedenen Studien ist überwiegend auf regionale Durchseuchungsunterschiede zurückzuführen. Bei Betrachtung der internationalen Datenlage ergibt sich eine durchschnittliche subpartale Übertragungsquote von 50-60 % (130, 26, 1, 196, 8, 6, 184).

Die unterschiedliche Bewertung der Risikofaktoren zeigt sich bei den Empfehlungen der diversen Expertenkommissionen zur intrapartalen antibiotischen Prophylaxe.

Die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (194) sehen beim reifen Neugeborenen einer mit B-Streptokokken besiedelten Mutter keine Indikation zur Antibiotikaprophylaxe.

Im Vergleich dazu fordert die American Academy of Pediatrics (66) die Prophylaxe sowohl bei Mehrlingsgeburten, als auch bei reifen Neugeborenen mit vorzeitigem Blasensprung > 12 Stunden vor Geburt. Am weitesten gefasst sind die Empfehlungen des American College of Obstetricians and Gynecologists (106).

Unabhängig von einer nachweislichen vaginalen Besiedlung mit B-Streptokokken soll eine intrapartale Chemoprophylaxe unter anderem auch bei reifen Säuglingen mit vorzeitigem Blasensprung > 18 Stunden vor Geburt erfolgen.

Die uneinheitlich definierten Indikationen der einzelnen Gremien haben eine völlig unterschiedliche Häufigkeit der intrapartalen Chemoprophylaxe zur Folge, obgleich keinerlei Vergleichsstudien bezüglich der Effizienz und der Kosten der verschiedenen Strategien vorliegen. Diesbezüglich sollten die Schwerpunkte zukünftiger Studien liegen.

Das Hauptproblem einer vaginalen **Candida-Mykose** der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt ist die praktisch obligate Erkrankung des subpartal kontaminierten Neugeborenen.

Mehr als 90 % aller in der besiedelten Scheide der Mutter infizierten Kinder entwickeln innerhalb des ersten Lebensjahres eine Mund- oder Anogenitalcandidose (39). Mit einem Manifestationsindex von 10 %,

bezogen auf alle Neugeborenen, liegt der Häufigkeitsgipfel in der 3. Lebenswoche (278).

70-85 % aller Frauen, die am Ende der Schwangerschaft von *Candida* in der Scheide besiedelt sind, infizieren ihr Neugeborenes im Geburtskanal. Die Infektkette wurde von Blaschke-Hellmessen (38) anhand der unterschiedlichen stammesspezifischen Proteaseaktivität und Lipaseaktivität dargelegt. Geringere subpartale Übertragungsquoten von Lachenicht (173) und Holtdorff (133) sind methodisch bedingt, sie beruhen auf Mundhöhlenabstrichen und nicht auf Proben von der Körperoberfläche, beziehungsweise der Anogenitalregion.

In Einzelfälle kann sich auf dem Boden einer Anogenital- oder Mundcandidose eine systemische Candidose entwickeln.

Diese Endomykosen verlaufen in bis zu 60 % aller Fälle tödlich.

Entsprechend disponiert sind hier präterme Neugeborene oder reife Säuglinge mit schweren Grundleiden (40). Hier führen der Einsatz intensivtherapeutischer Techniken, Diagnostik- und Therapieverfahren sowie die Applikation von Breitbandantibiotika und Kortikoiden zu einem erhöhten Risiko einer Candidasepsis. Die bis vor kurzem vorherrschende Meinung, dass Sprosspilze bei massiver Kolonisation des Darmes durch Persorption über die intakte Mukosa in die Zirkulation gelangen, und von dort diverse innere Organe befallen (198, 287, 335, 314), lässt sich nach neuen Erkenntnissen von Mendling (199) heute nicht mehr aufrechterhalten. Sowohl Mendling (199) als auch Blaschke-Hellmessen (40) halten die Candidasepsis für eine überwiegend nosokomiale Infektion.

Da die mukokutane Candidose beim reifen Neugeborenen in der Regel einen unkomplizierten Verlauf nimmt und relativ einfach zu therapieren ist, werden präventive Maßnahmen von vielen Pädiatern für

unnötig gehalten. Eine Mund- oder Anogenitalcandidose ist aber eine vermeidbare Belästigung für den Säugling, die Prävention in der Graviddität ist nicht aufwendiger als die postnatale Therapie.

Obwohl der Wert der Sanierung der mütterlichen Vagina vor der Geburt eines reifen, wie auch unreifen Kindes seit den Arbeiten von Schnell (276, 277) wissenschaftlich belegt ist, existieren keine internationalen Richtlinien zur Candidaprophylaxe während der Schwangerschaft. Mendling und Spitzbart (198) veröffentlichten 1994 die Forderung nach einem gezielten Einsatz von Antimykotika bei nachgewiesener vaginaler Candidakolonisation der Mutter am Ende der Schwangerschaft.

**Gonokokken** gelangen unter der Geburt in die Augen des Neugeborenen und verursachen eine mit Ulzerationen der Hornhaut einhergehende Erkrankung, die sogenannte Gonoblennorrhoe. Zur Mitbeteiligung der Anogenitalregion kommt es nur in Ausnahmefällen, die Kontamination des Oropharynx wurde in einzelnen Arbeiten bei 35 % aller am Auge infizierten Säuglinge beobachtet (142, 176). Unbehandelt beträgt das Risiko der systemischen Dissemination einer lokalen Infektion etwa 1 %.

Das Erregerspektrum der Ophthalmia neonatorum weist deutliche regionale Unterschiede auf. In Europa sind 30 % aller Erkrankungen auf Gonokokken zurückzuführen, in etwa 70 % der Fälle sind Chlamydien der Auslöser, in Teilen Asiens und Afrikas sind überwiegend Pilze und andere Bakterien, wie beispielsweise Pseudomonaden, die Hauptursache neonataler Konjunktividen.

Die folgenschwersten Konsequenzen für das Kind ergeben sich durch Gonokokkeninfektionen. Hier können Hornhautulzerationen zur Erblindung der Kinder führen.

Die Prävalenz von Gonokokken während der Schwangerschaft beträgt in Deutschland 0,1 %, in Amerika 1-4 % und in Teilen Afrikas 5-10 % (137, 125, 161, 177, 268). Junge, sexuell aktive Frauen mit niedrigem Bildungsstandard bilden eine Hochrisikogruppe mit den höchsten Prävalenzen.

In Amerika erkranken durchschnittlich pro 1000 Geburten zwischen 0,017 und 0,3 Säuglinge an einer Gonoblennorrhoe, in Mitteleuropa liegen die Zahlen mit 0,04 Fällen pro 1000 Geburten in einem vergleichbaren Bereich.

Das Risiko einer subpartalen Infektion des Kindes beträgt zwischen 30 und 40 %, die Hauptgefahr für das Neugeborene bilden Frauen mit klinischen Symptomen zum Zeitpunkt der Geburt. Da sich Gonokokken auf hochzylindrische Epithelzellen spezialisiert haben, kommt es überwiegend zum Befall der neonatalen Konjunktiven. Ein weiterer Infektionsmodus ist die Aspiration von infiziertem Vaginalsekret und Fruchtwasser, hier kommt es aber seltener zur Ausbildung von klinischen Symptomen (177, 142, 98, 176, 257, 222).

Da die Kolonisation mit *Neisseria gonorrhoeae* in der Schwangerschaft überwiegend symptomlos verläuft, ist die klinische Diagnostik nicht möglich.

Bezüglich der Ophthalmieprophylaxe herrscht kein internationaler Konsens. Einige Länder wie Dänemark, Schweden oder Großbritannien (101, 36, 146) verzichten auf jegliche Prophylaxe.

---

In den genannten Ländern beruht die breite Ablehnung einer allgemeinen Ophthalmieprophylaxe auf folgenden Argumenten (137):

1. Ein flächendeckendes Screening auf Gonorrhoe in der Schwangerschaft würde die Ophthalmieprophylaxe überflüssig werden lassen, da eine gezielte Therapie in der Schwangerschaft keine großen Probleme bedeutet.
2. Die Prophylaxe der neonatalen Konjunktivitis bedeutet einen beträchtlichen zusätzlichen Aufwand in materieller, personeller und organisatorischer Hinsicht.
3. Die Anwendung von Silbernitrat ist nicht ohne Nebenwirkungen, bei 10-90 % (137, 16, 168, 97) der Säuglinge entwickelt sich eine chemische Konjunktivitis in Form einer reaktiven Hyperämie der Konjunktiven mit einem Intensitätsmaximum nach 48 Stunden.
4. Wie jegliche Form der Prophylaxe greift auch die nach Credé nicht absolut sicher, sowohl gonorrhoeische als auch Ophthalmien anderer Genese können weiterhin auftreten. Zusätzlich stellt der verätzungsbedingte Epitheldefekt nach erfolgter Prophylaxe eine potentielle Disposition zur Sekundärinfektion dar.
5. Unter juristischen Aspekten ist es im Rahmen einer freiheitlich-demokratischen Grundordnung nicht rechtens, dem Individuum medizinische Maßnahmen, die ausschließlich seine eigene Gesundheit betreffen, durch das Gesetz aufzuzwingen.

Die Befürworter einer allgemeinen Ophthalmieprophylaxe (268, 222, 56, 143, 180) entgegnen mit folgenden Argumenten (137):

1. Die Gonoblennorrhoe ist eine schwerwiegende Erkrankung des Neugeborenen. Bei einer ersatzlosen Aufgabe der Ophthalmieprophy-

laxe ist vermehrt mit gonorrhoeischen Konjunktividen zu rechnen, die Folge wäre ein Anstieg der Erblindungsrate.

In Ländern ohne Ophthalmieprophylaxe, wie zum Beispiel Großbritannien, liegt die Inzidenz der neonatalen Konjunktivitis bei 10 %.

2. Ein zuverlässiges und ökonomisch vertretbares mikrobiologisches Screeningverfahren steht nicht zur Verfügung. Der Gonokokkennachweis ist störanfällig und aufwendig, aufgrund der überwiegend symptomlosen Kolonisation während der Gravidität ist eine gezielte Diagnostik aufgrund von klinischen Zeichen nicht möglich.

3. Bei ordnungsgemäßer Durchführung der Prophylaxe sind die auftretenden Nebenwirkungen wie eine reaktive Hyperämie unerheblich und nur temporär. Die in der Literatur angegebenen Inzidenzraten der chemischen Konjunktivitis von teilweise bis zu 90 % beruhen auf methodischen Fehlern. Sie sind auf zu hoch dosierte Lösungen, oder zu hohe Konzentrationen infolge von Verdunstung, zurückzuführen.

4. Neben Gonokokken bietet das Silbernitrat auch einen gewissen Schutz gegen Chlamydien. Bei gelegentlich alternativ angewandten Antibiotika besteht die Gefahr der Resistenzbildung.

5. Die Ophthalmieprophylaxe mit Silbernitrat ist eine wissenschaftlich breit abgestützte Methode, sie ist in Deutschland immer noch das Vorgehen der Wahl (168). Schädigungen infolge einer unterlassenen Prävention können wiederum juristische Konsequenzen nach sich ziehen, da dann forensische Gesichtspunkte im Sinne der Arzthaftung in Betracht kämen.

Bei Würdigung aller genannten Argumente besteht kein Zweifel, dass, trotz der niedrigen Inzidenz von *Neisseria gonorrhoeae* in der Gravidität, die Gonoblennorrhoe eine ernste Gefahr für das Neugeborene dar-



stellt. Die klassische Credésche Prophylaxe mit Silbernitrat ist eine weltweit anerkannte, wenn auch nicht unumstrittene Methode, die bei sachgemäßer Anwendung keine ernsten Nebenwirkungen oder bleibende Schäden hervorruft. Deshalb bleibt die Prophylaxe mit Silbernitrat weiterhin medizinisch indiziert (168). Antibiotika führen eventuell zu Resistenzselektionierung der Keime und sollten daher abgelehnt werden. Langfristig sollte aber das Ziel verfolgt werden, das Silbernitrat durch besser verträgliche Antiseptika zu ersetzen. In Österreich ist Polyvidon-Jod bereits das Mittel der Wahl (83). Erste vielversprechende Ergebnisse (83, 143) mit Polyvidon-Jod müssen aber (56) in zukünftigen Studien erst noch bestätigt werden.

## **5. Zusammenfassung**

Die **Aufgabenstellung** dieser Arbeit lautete, eine Literaturübersicht über die Rolle der zum Geburtszeitpunkt besiedelten Geburtswege als mögliche Infektionsquelle des Säuglings zu erstellen.

*Folgende Erreger waren dabei zu berücksichtigen:*

- Herpes Simplex Viren Typ 1 und Typ2
- Zytomegalieviren
- Chlamydien
- Humane Papillomaviren
- Streptokokken der Gruppe B
- Candida albicans
- Neisseria gonorrhoeae

Die Literaturrecherche fand überwiegend im Internet statt. Als weitere Medien dienten die örtlichen Bibliotheken wie z.B. die Medizinische Universitätsbibliothek im Klinikum München Großhadern und die Bayerische Staatsbibliothek München.

Die Gegenüberstellung der einzelnen Arbeiten wird durch die Tatsache erschwert, dass keine international definierten Termini bezüglich der Nomenklatur der neonatalen Infektionsmodi existieren. In den diversen Arbeiten werden die verschiedenen Begriffe oft verwechselt, ohne genauere Betrachtung kann der bloße Vergleich der Daten völlig irreführend sein.

Da in den meisten Ländern keine Meldepflicht für die diversen Erreger herrscht, ist der repräsentative Wert der einzelnen Zahlen begrenzt.

Mit Ausnahme von *Candida albicans* steht die Prävalenz aller Erreger, und somit auch das subpartale Transmissionsrisiko, in enger Relation zum sozioökonomischen Umfeld des Untersuchungskollektivs. Hierdurch erklärt sich oft die Varianz in den einzelnen Studienergebnissen.

Ein primärer genitaler **Herpes simplex** der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt wird in 30-50 % der Fälle während der Geburt auf den Säugling übertragen. Mit 1-3% Übertragungsrate ist das Risiko beim Herpes rezidivans deutlich geringer. Ursache für die hohe Übertragungsquote beim primären Herpes ist die höhere Viruslast, die verlängerte Virusausscheidung, die häufigere Beteiligung der Zervix und vor allem der Mangel an transplazentar auf den Säugling übertragenen mütterlichen Antikörpern. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Letalitätsrate der neonatalen Herpessepsis werden vor allem HSV-Screeningverfahren während der Schwangerschaft gefordert.

Die Rolle der generellen HSV-Serologie in der Gravidität wird kontrovers diskutiert. Kosten-Nutzenabwägungen potentieller Therapiekonzepte wie eine generelle Verwendung von Kondomen bei serologisch diskordanten Paaren fehlen bislang noch. Die Datenlage zur Anwendung von Aciclovir während der Schwangerschaft ist ebenfalls noch sehr dünn. Mit Aciclovirtherapie kann, bei einem mütterlichen Herpes rezidivans zum Zeitpunkt der Geburt, vaginal entbunden werden. Ob dieses Procedere auch bei einem primären Herpes genitalis der Mutter zum Geburtstermin gerechtfertigt ist muss noch geklärt werden.

Das subpartale Übertragungsrisiko von **Zytomegalieviren** beträgt 26-57 %. Klinische Folgen für den Säugling sind nicht zu befürchten. Es wird lediglich in Einzelfällen von Pneumonien berichtet.

**Chlamydien** werden mit einem Risiko von 40-60 % subpartal auf das Neugeborene übertragen. Die Symptomatik in Form einer Konjunktivitis ist selbstlimitierend und harmlos. Bleibende Schäden sind nicht zu erwarten.

**Humane Papillomaviren** werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 bis über 80% während der Geburt vom kolonisierten Geburtskanal der Mutter auf das Kind übertragen. Die erhebliche Abweichung der Zahlen beruht überwiegend auf der Sensitivität der angewandten Nachweisverfahren. Die klinische Symptomatik in Form von juvenilen Larynxpapillomen und genitalen Condylomen ist meist harmlos. Eine Assoziation zur Genese des Zervixkarzinoms im Erwachsenenalter kann nicht ausgeschlossen werden.

Das subpartale Transmissionsrisiko von **B-Streptokokken** beträgt 50-60%. Schwere septische Verläufe sind selten. Risikofaktoren wie mütterliches Fieber zum Geburtstermin, fehlende mütterliche Antikörper, Unreife des Säuglings, Dichte und Konstanz der Besiedlung werden unterschiedlich beurteilt. Die Empfehlungen der einzelnen Zentren zur Antibiotikaprophylaxe während der Geburt sind unterschiedlich weit gefasst.

Eine vaginale **Candidose** der Mutter wird in 70-85% der Fälle unter der Geburt auf den Säugling übertragen. Die neonatale Candidose ist weder eine lebensbedrohliche Erkrankung, noch sind bleibende Schäden zu befürchten. Nahezu alle besiedelten Neugeborenen erkranken bis zur 3. Lebenswoche. Durch eine gezielte Sanierung der mütterlichen Geburtswege am Ende der Schwangerschaft kann die subpartale Übertragung auf das Kind verhindert werden.

Bei mütterlicher vaginaler Besiedlung werden **Gonokokken** unter der Geburt mit einem Risiko von 30-35% auf den Säugling übertragen.

Die Gonoblennorrhoe ist eine Erkrankung, die den Visus des Säuglings ernsthaft bedrohen kann. In Deutschland ist die Prophylaxe nach Credé deshalb immer noch Methode der Wahl. Aufgrund der sehr schmalen Datenlage sind Forderungen zum Einsatz von besser verträglichen Antiseptika noch nicht allgemein akzeptiert worden.

## **6. Schlussfolgerungen**

1. Die zum Zeitpunkt der Geburt infizierten mütterlichen Geburtswege stellen eine Gefahr für das Neugeborene dar. Bei Passage des Geburtskanals können Herpes Simplex Viren Typ1 und Typ2, Zytomegalieviren, Chlamydien, Humane Papillomaviren, Streptokokken der Gruppe B, Candida albicans sowie Neisseria gonorrhoe von der Mutter auf den Säugling übertragen werden.

2. Bei allen Erregern sind klinisch manifeste mütterliche Primärinfektionen zum Zeitpunkt der Geburt mit den höchsten subpartalen Übertragungsraten verbunden. Hier liegen die höchsten Erregerkonzentrationen in den Geburtswegen vor.

3. Ein weiterer entscheidender Faktor ist der mütterliche Serostatus zum Geburtszeitpunkt. Die möglichst frühe passive Immunisierung des Kindes mit diaplazentaren mütterlichen Antikörpern verringert das Risiko einer kindlichen Erkrankung nach subpartaler Infektion deutlich.

4. Da die mütterliche Prävalenz aller Keime, mit Ausnahme von Candida albicans, sehr stark in Relation zum sozio-ökonomischen Hintergrund der Frauen steht, können die subpartalen Übertragungsraten der einzelnen Studien nur begrenzt gegenübergestellt werden.

---

5. Durch methodische Schwächen, wie beispielsweise zu unsensible Nachweisverfahren oder das Fehlen einer allgemeinen Meldepflicht für die meisten Keime, ist der repräsentative Wert der einzelnen Arbeiten limitiert.

6. Ein generelles serologisches HSV-Screening in der Schwangerschaft erscheint sinnvoll, da somit seronegative Hochrisikopatientinnen erfasst werden können. Aufgrund der hohen HSV-1 Populationsdurchseuchung und der in einigen Ländern steigenden Inzidenz genitaler HSV-1 Infektionen, muss auch der Serostatus des Partners erhoben werden.

7. Allgemeingültige Präventivmaßnahmen zur Vermeidung des Herpes neonatorum existieren bisher nicht.

In Zukunft bedarf es fundierter Kosten-Nutzen-Abwägungen bezüglich der Verwendung von Kondomen. Ebenso existieren kaum Daten zur Effizienz einer Aciclovirprophylaxe während der Schwangerschaft. Die vaginale Entbindung, bei gleichzeitig antiviraler Chemotherapie, hat sich beim primären mütterlichen Herpes genitalis zum Geburtstermin bisher noch nicht durchgesetzt. Für ein entsprechendes Vorgehen existiert derzeit keine wissenschaftliche Basis.

8. Die in einigen Studien ermittelten niedrigen subpartalen Übertragungsquoten Humaner Papillomaviren sind überwiegend auf methodische Schwächen zurückzuführen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann eine Assoziation von jugendlichen HPV-Infektionen mit zervikalen Neoplasien im Erwachsenenalter nicht eindeutig ausgeschlossen werden.

9. Die Frage der intrapartalen Chemoprophylaxe bei Kolonisierung der Schwangeren mit Streptokokken der Gruppe B ist bisher nicht eindeutig geklärt. Zur Beurteilung und Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren bedarf es weiterer wissenschaftlichen Untersuchungen.

10. Die selektive antimykotische Prophylaxe bei positivem Pilzbefall der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt hat sich bewährt.

11. Bezüglich der generellen Ophthalmieprophylaxe aller Neugeborenen herrscht seit vielen Jahren kein Konsens. Die internationalen Zahlen belegen aber eindeutig, dass vor allem die Gonoblennorrhoe in Ländern ohne Prophylaxe zu einem Anstieg der neonatalen Erblindungsrate führt. Die Credésche Prophylaxe hat immer noch ihre medizinische Berechtigung; für den alternativen Einsatz von besser verträglichen Antiseptika fehlt bisher noch der breite wissenschaftliche Hintergrund.



**7.Literaturverzeichnis:**

1. Akhtar T, Zai S, Khatoon J. A study of group B streptococcal colonization and infection in newborns in Pakistan. *J Trop Pediatr* 1987; 33: 302-304
2. Alberico S, Pinzano R, Comar M, Toffoletti F, Maso G, Ricci G. Trasmissione materno-fetale del papillomavirus umano. *Minerva Ginecol* 1996; 48: 199-204
3. Alexander ER. Genorrhoea in the Newborn. *Ann NY Acad Sci* 1988; 549: 180-186
4. Alexander ER. Maternal and neonatal infection with cytomegalovirus in Taiwan. *Pediatr Res* 1967; 1: 210
5. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Huang E-S. Epidemiology of cytomegalovirus. In: Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R (eds). *The human herpesviruses: an interdisciplinary perspective*. New York: Elsevier; 1981. p. 159-171
6. Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J med Microbiology* 1980; 13: 273-280
7. Anonymus, Aciclovir – Schwangerschaftsregister, Glaxo Wellcome.

8. Anthony BF, Eisenstadt R, Carter J. Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1981; 143: 761-766
9. Anthony BF, Okada DM. The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Ann Rev Med* 1977; 28: 355-369
10. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villiani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 225-237
11. Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, Au DS, Yasukawa LL, Wittek AE, Palumbo PE, Paryani SG, Yeager AS. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infants risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986; 315: 796-800
12. Arvin AM, Yeager AS, Bruhn FM, Grossmann M. Neonatal herpes simplex infection in the absence of mucocutaneous lesions. *J Pediatr* 1982; 100: 715-721
13. Arvin AM. Should all pregnant women be offered type-specific serological screening for HSV infection? *Herpes* 2002; 9: 48-50

14. Ashley RL, Dalessio J, Burchett S, Brown ZA, Berry S, Mohan K, Corey L. Herpes simplex virus-2 (HSV-2) type-specific antibody correlates of protection in infants exposed to HSV-2 at birth. *J Clin Invest* 1992; 90: 511-514
15. Ashley RL. Performance and use of HSV type-specific serology test kits. *Herpes* 2002; 9: 38-45
16. Assadian O, Assadian A, Aspöck C, Hahn D, Koller W. Prophylaxis of Ophthalmia neonatorum- A nationwide survey of the current practice in Austria. *Wien klin Wochenschr* 2002; 114: 194-199
17. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections: perinatal impact and prevention methods. *Ann NY Acad Sci* 1988; 549: 193-202
18. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294: 753-756
19. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999; 179: 142-150

20. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B Streptococcus. *N Engl J Med* 1988; 319: 1180-1185
21. Baker CJ, Webb BJ, Kasper DL. The role of the complement and antibody in opsonophagocytosis of type II group B streptococci. *J Infect Dis* 1986; 154: 47-54
22. Baker CJ, Webb BJ. The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant women and her offspring: II. Determination of serum antibody to capsular polysaccharide from type III group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 39-42
23. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatology* 1997; 24: 59-70
24. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-152
25. Balows A, Hausler WJ, Hermann KC, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). *Manual of clinical Microbiology* 5th edn. Washington D.C. American Society for Microbiology 1991
26. Band JD, Clegg HW, Hayes PS. Transmission of group B streptococci. *Am J Dis Child* 1981; 135: 355-358

27. Banfield DW, Leduc Y, Esford L, Visalli RF, Brandt CR, Tufora F. Evidence for an interaction of herpes simplex virus with chondroitin sulfate proteoglycans during infections. *Virology* 1995; 208: 531-539
28. Barker JA, Mc Lean SD, Jordan GD. Primary neonatal herpes simplex virus pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 285-289
29. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimeria J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 472-477
30. Beck-Sague C, Alexander ER. Sexually transmitted diseases in children and adolescents. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 277-303
31. Bell TA, Grayton JT, Krohn MA, Krnmal RA. Eye prophylaxis Study Group. Randomized trial of Silver nitrate, erythromycin and no eye prophylaxis for the prevention of conjunctivitis among newborns not at risk for gonococcal ophthalmitis. *Pediatrics* 1993; 92: 755-760
32. Bell TA, Kuo CC, Stamm WE. Direct fluorescent monoclonal antibody stain for rapid detection of infant *Chlamydia trachomatis* infections. *Pediatrics* 1984; 74: 224-228

33. Bell TA, Stamm WE, Wang SP. Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants. JAMA 1992; 267: 400-402
34. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after asymptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994; 121: 847-854
35. Berg S, Kasvi S, Trollfors B. Antibodies to group B streptococci in neonates and infants. Eur J Pediatr 1998; 157: 221-224
36. Berglund T, Fredlund H, Ramstedt K. Reemergence of gonorrhoeae in Sweden. Sex Transm Dis 1999; 26; 390-391
37. Beyer-Finkler E, Stoler MH, Girardi F, Pfister H. Cell differentiation-related gene expression of human papillomavirus 33. Med Microbiol Immunol 1990; 179:185
38. Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. Mykosen 1968; 11: 611-616
39. Blaschke-Hellmessen R. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Mykosen 1972; 15: 23-26
40. Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von Candida und ihre Konsequenzen. Mykosen 1998; 41: 31-36

41. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-99
42. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease: II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983; 148: 802-809
43. Boyer KM, Papierniak CK, Gadzala CA. Transplacental passage of IgG antibody to group B Streptococcus serotype Ia. *J Pediatr* 1984; 104: 618-620
44. Bravo FJ, Myers MG, Stanberry LR. Neonatal herpes simplex virus infection: pathogenesis and treatment in the guinea pig. *J Infect Dis* 1994; 169: 947-955
45. Bret J, Coupe C. Epidemiologie de l'infection staphylococcique et mycosique du nouveau-ne' en materinete`. *Revue Gynec* 1960; 55: 255-270
46. Britt WJ. Cytomegalovirus; overview of the virus and its pathogenic mechanismus. *Baillieres Clin Infect Dis* 1996; 3: 307-325

47. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, Shen R, Cowan F, Mindel A. A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infections. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 275-280
48. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke N, Berry S, Vontver LA, Correy L. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the of labor. *N Engl J Med* 1991; 324: 1247-1252
49. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, Watts DH, Berry S, Herd M, Corey L. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337: 509-515
50. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203-209
51. Brown ZA. HSV-2-specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000; 10: 141-144
52. Burchett SK, Corey L, Mohan KM. Diminished interferon- $\gamma$  and lymphocyte proliferation in neonatal and postpartum primary herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 813-818



53. Byrne GI, Moulder JW. Parasite-specified phagocytosis of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia trachomatis* by L and Helax cells  
*Infect Immun* 1978; 19: 598-606
54. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B.  
Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol* 1995; 47: 209-218
55. Centers for Disease Control and Prevention. Adoption of hospital policies for prevention of perinatal group B streptococcal disease –United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 473-477
56. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47: 1-118
57. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure – Juni 1, 1984 – June 30, 1993. *MMWR* 1993; 42: 806-809
58. Centers for Disease Control. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMWR* 1998; 47: 118
59. Chandler JW, Alexander ER, Pfeiffer TA. Ophthalmia neonatorum associated with maternal chlamydial infections. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: 302

60. Chenot JF, Rabenau HF, Doerr HW. Virologie, Epidemiologie und Diagnostik des Herpes genitalis. Dtsch Med Wschr 1999; 124: 158-162
61. Christensen KK, Christensen P, Duc G. Correlation between serum antibody-levels against group B streptococci and gestational age in newborns. Eur J Pediatr 1984; 142: 86-88
62. Chuang T. Neonatal herpes: Incidence, prevention and consequences. Am J Prev Med 1988; 4: 47-53
63. Cohen BA. Scissor excision plus electrocautery of anogenital warts in prepubertal children. Pediatr Dermatol 1991; 8: 248
64. Cohen SD, Azimi PH, Schachter J. Chlamydia trachomatis associated with severe rhinitis and apneic episodes in a one-month-old infant. Clin Pediatr 1982; 21: 498-499
65. Collins TS, Calderon M, Gilman RH. Group B streptococcal colonization in a developing country: its association with sexually transmitted disease and socioeconomic factors. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 633-636
66. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992; 90: 775-778

67. Cook TA, Brunschwig JP, Butel JS. Laryngeal papilloma: etiology and therapeutic considerations. *Ann Otol* 1973; 82: 649
68. Corey L, Adams H, Brown Z, Holmes K. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 958-972
69. Crawford CV, Crawford EM. A comparative study of polyoma and papilloma viruses. *Virology* 1983; 21: 258
70. Credé CSF. Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. *Arch Gynaecol* 1881; 18: 367-370
71. de Brux J, Orth G, Croissant O, Cochard B, Ionesco M. Condylomatous lesions of the cervix uteri: development in 2466 patients. *Bull Cancer* 1983; 70: 410-422
72. Delius H, Hofmann B. Primer-directed sequencing of human papillomavirus types. In: zur Hausen H (Hrsg). *Human Pathogenic Papillomaviruses*. Springer Verlag Berlin; 1994. S. 13
73. Demmler G. Acquired cytomegalovirus infections. In: Feign RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infections Diseases*, ed 3. Philadelphia; 1992. p 1532-1547.
74. Demmler GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 315

75. Derkesen DJ. Children with condylomata acuminata. *J Fam Pract* 1992; 34: 419
  
76. Desenclos J-CA, Garrity D, Scraggs M. Gonococcal disease of the newborn in Florida, 1984-1989. *Sex Transm Dis* 1999; 19: 105-110
  
77. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Stellungnahme zur Früherkennung der Karzinome der Zervix, Vulva, Vagina. *Frauenarzt* 2001; 42: 1167-1170
  
78. Di Maio D, Neary K. The genetics of bovine papillomavirus type 1. In: Pfister H (Ed). *Papillomaviruses and human cancer*. CRC Press Boca Raton; 1990. p. 113
  
79. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987; 110: 31-36
  
80. Drake M, Medley G, Mitchell H. Cytological detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 431-450
  
81. Dzierzahowska D, Augustynowicz E, Gzyl A. Application of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of DNA-HCMV in cerebrospinal fluid of neonates and infants with cytomegalovirus infection. *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31:447-462

82. Edwards MS, Baker CJ. Increased risk of group B streptococcal disease in twins. *JAMA* 1981; 245: 2044-2046
83. Egger SF, Huber-Spitzy V. Prophylaxe der Ophthalmia neonatorum. *Spektr Augenheilkd* 2000; 14: 159-162
84. Enders G, Risse B, Zauke M, Bolley I, Knotek F. Seroprevalence study of herpes simplex virus type 2 among pregnant women in Germany using a type-specific enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 870-872
85. Enders G. *Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft*. München: Wien: Baltimore; 1988.
86. Faise RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low-birth-weight (less than 1500 grams) infants in intensive care nurseries—a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83: 101-110
87. Fan Havard P, Nahata MC, Brady T. Ganciclovir: a review of pharmacology, therapeutic efficacy and potential use for treatment of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Pharm Ther* 1989; 14: 329-340
88. Färber D, Wündisch GP. Die Soor-Sepsis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Pädiat Prax* 1975; 15: 611-620

89. Faro S. Group B beta-hemolytic streptococci and puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 686-689
  
90. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir- a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* 1990; 39: 597
  
91. Fisher M, Rosenfeld WD, Burk RD. Cervicovaginal human papillomavirus infection in suburban adolescents and young adults. *J Pediatr* 1991; 119: 821-825
  
92. Flach W, Hamann B, Gemeinhardt H, Pockrandt H, Rückert E. Ergebnisse prophylaktischer mykologischer Untersuchungen bei Schwangeren. *Zentralbl Gynäkol* 1975; 97: 1626-1631
  
93. Forsgren M. Genital herpes simplex virus infection and incidence of neonatal disease in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994; 69: 37-41
  
94. Fowler K, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663-667
  
95. Frasier LD. Human Papillomavirus infections in Children. *Pediatr Ann* 1994; 23: 354-360
  
96. Fredericks BD, Balkin A, Daniel HW, Schonrock J, Ward B, Frazer IH. Transmission of human papillomavirus from mother to child. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 30-32

97. Friendly DS. Ophthalmia neonatorum. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 1033-1042
98. Friese K, Schäfer A, Hof H. *Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin: Heidelberg: New York; 2003.
99. Friis RR. Interaction of L cells and *Chlamydia psittaci*: entry of the parasite and host responses to its development. *J Bacteriol* 1972; 110:706-721
100. Frommel GT, Rothenberg R, Wang S, McIntosh K. Chlamydial infection of mothers and their infants. *J Pediatr* 1979; 95: 28-31
101. Gadeberg OV, Bollerup AC, Kolmos HJ, Larsen SO, Lind I. Neonatal conjunctivitis after the abolition of compulsory Credé prophylaxis. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 284-288
102. Gage JR, Meyers C, Wettstein FO. The E 7 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6 b (HPV-6 b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma protein binding and other properties. *J Virol* 1990; 64: 723
103. Gemeinhardt H. Zum Vorkommen von Soorpilzen auf Nahrungsdauersonden nach Entnahme aus dem oberen Intestinaltrakt von Kindern. *Pädiat Grenzgeb* 1971; 10: 41-46

104. Gerards LJ, Cats BP, Hoogkamp-Korstanje JAA. Early neonatal group B streptococcal disease: degree of colonization as an important determinant. *J Infect* 1985; 11: 119-124
105. Ghiasi H, Kaiwar R, Nesburn A, Slanina S, Wechsler SL. Expression of seven herpes simplex virus type 1 glycoproteins (gB, gC, gD, gE, gG, gH and gI); comparative protection against lethal challenge in mice. *J Virol* 1994; 68: 2118-2126
106. Gibbs RS, Hall RT, You MD, Mc Mcracken GH, Nelson JD. Consensus: Perinatal prophylaxis for group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 11: 179-183
107. Goh BT, Forster GE. Sexually transmitted diseases in children: Chlamydial oculogenital infection. *Genitourin Med* 1993; 69: 213-221
108. Gotoff SP, Odell C. Human IgG antibody to grup B Streptococcus type III: comparison of protective levels in a murine model with levels in infected human neonates. *J Infect Dis* 1986; 153: 511-519
109. Gotoff SP, Papierniak CK. Quantitation of IgG natibody to the type-specific polysaccharide of group B Streptococcus type 1b in pregnant women and infected infants. *J Pediatr* 1984; 105: 628-630



110. Granstrom ML, Leinikki P. Illnesses during the first two years of life and their association with perinatal CMV infection. *Scand J Infect Dis* 1978; 10: 257-264
111. Granstrom ML. Perinatal cytomegalovirus infection in man. In: Nahmias AJ, Dowdle W, Schinazi R (eds). *The human herpes viruses: an interdisciplinary perspective*. New York: Elsevier; 1981. p. 607-608
112. Greenes DS, Rowitch D, Thorne G. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant liver failure. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 242
113. Griffiths PD, Grundy JE. Molecular biology and immunology of cytomegalovirus. *Biochem J* 1987; 241; 313-324
114. Gross G, Barasso R. *Human papillomavirus infection. A clinical Atlas*. Wiesbaden: Berlin; 1997.
115. Gross G. Humane Papillomaviren. *Therm Umsch* 2003; 60: 595-604
116. Gutman LT, Hermann-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993; 91: 31-38

117. Guttormsen H-K, Baker CJ, Edward MS. Quantitative determination of antibodies to type III group B streptococcal polysaccharide. *J Infect Dis* 1996; 173: 142-150
118. Hajek EF. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol* 1956; 70: 166
119. Hammerschlag MR, Anderka M, Semine DS. Prospective study of maternal and infantile infection with *Chlamydia trachomatis*. *Pediatrics* 1979; 64: 142-148
120. Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER. Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. *JAMA* 1980; 244: 2291-2293
121. Hammerschlag MR, Hermann JE, Cox P. Enzyme immunoassay for diagnosis of neonatal chlamydial conjunctivitis. *J Pediatr* 1985; 107: 741-743
122. Hammerschlag MR. *Chlamydia trachomatis* in children. *Pediatr Annals* 1994; 23: 349-353
123. Hammerschlag MR. Chlamydial infections. *J Pediatr* 1989; 114: 727-734
124. Handrik W. Fetale und neonatale Infektionen. Stuttgart; 1991.

125. Hardy PH, Hardy JB, Nell ME. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet* 1984; 2: 333
126. Harrison HR. Chlamydial infection in neonates and children. In: Oriel D (ed). *Chlamydial Infections*. Cambridge : Cambridge University Press; 1986. p. 283-292
127. Harrison LH, Elliot JA, Dwyer DM. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. *J Infect Dis* 1998; 177: 998-1002
128. Hatfield EM. Causes of blindness in school children. *Sight Sav Rev* 1963; 33: 218-233
129. Heilman CE, Law MF, Israel MA, Howley PM. Cloning of human papilloma virus genomic DNAs and analysis of homologous polynucleotide sequences. *J Virol* 1980; 36: 395
130. Hickmann ME, Rench MA, Ferrieri P. Changing epidemiology of group B streptococcal (GBS) colonization. *Pediatrics* 1999; 104: 203-209
131. Hildesheim A, Gravitt P, Schiffmann MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S, Tchabo JG, Brinton LA, Copeland C, Epp J, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington DC. *Sex Trans Dis* 1993; 20: 279-285

132. Hobson DC, Rees E, Viswalingam ND. Chlamydial infections in neonates and older children. *Br Med Bull* 1983; 39: 128-132
133. Holtdorff J, Blaschke-Hellmessen R, Böttger D. Mykologische Untersuchungen zur Frage der Gefährdung des Neugeborenen durch die Hefepilzflora der Mutter. *Zentralbl Gynäkol* 1970; 92: 137-149
134. Hordnes K, Tynning T, Kvam AJ. Colonization in the rectum and uterine cervix with group B streptococci may induce specific antibody responses in cervical secretions of pregnant women. *Infect Immun* 1996; 64: 1643-1652
135. Hoyme UB. Chlamydieninfektion und Salpingitis. *Zentralbl Gynäkol* 1992; 114: 525-532
136. Hoyme UB. Chlamydieninfektionen. *Zentralbl Gynäkol* 1989; 111: 65-77
137. Hoyme VB, Bialasiewicz AA. Credésche Ophthalmieprophylaxe in der Diskussion. *Zentralbl Gynäkol* 1992; 114: 437-440
138. Hubbell C, Dominguez R, Kohl S. Neonatal Herpes simplex pneumonitis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 431-438
139. Hyvarinen M, Zeltzer P, Oh W. Influence of gestational age on the newborn serum levels of alpha-1-fetoglobulin, IgG globulin, and albumin. *J Pediatr* 1973; 82: 430-437

140. Iftner T, Holz B. HPV und Zervixkarzinom–Fragen und Antworten. *Frauenarzt* 2002; 43: 438-441
141. Ikenberg H, Petry K-U. HPV-Test kann wertvolle Informationen liefern. *Frauenarzt* 2003; 44: 756-757
142. Ingram DL. *Neisseria gonorrhoeae* in children. *Pediatr Ann* 1994; 23: 341-345
143. Isenberg SJ, Abt L, Yoshimori R, Leake RD, Rich R. Povidone-iodine for Ophthalmia neonatorum prophylaxis. *Am J Ophthalm* 1994; 118; 701-706
144. Johansson PJH, Jonsson M, Ahlfors K. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 465-468
145. Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrien P. Systemic candidiasis in very low–birth–weight infants (L 1500 grams). *Pediatrics* 1984; 73: 138-143
146. Jones EA, Chippendale S, Goh BT, Nathan M, Neary B, Peters B, Viswalingam ND, Weir M. North Thames (East) Regional Audit. Guidelines for the management of Ophthalmia neonatorum. Verfügbar unter: URL:  
<http://www.nthivgumaudit.demon.co.uk/int/ophneo.htm>

147. Kahlon J, Whitley RJ. Antibody response of the newborn after herpes simplex virus infection. *J Infect. Dis* 1988; 158: 925-933
148. Kaye JN, Cason J, Pakarinen FB, Jewers RJ, Kell B, Bible J. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol* 1994; 44: 415-421
149. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human Papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 649-656
150. Kerby CE. Blindness in preschool children. *Sight Sav Rev* 1954; 24: 15-29
151. Kieran E, Matheson M, Mann AG. Group B Streptococcus (GBS) colonization among expectant Irish mothers. *Ir Med J* 1998; 91: 21-22
152. Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ, Andreas WW, Hauth JC, Lakeman F, Miller G. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 846-851
153. Kimberlin DW, Jacobs RF, Powell DA. The safety and efficacy of high dose acyclovir in neonatal herpes simplex virus infections. Abstract. Society for Pediatric Bexareh, San Francisco; 1999.

154. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1996;174: 1162-1167
155. Kimura H, Futamura M, Kito H. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1991; 164: 289
156. Kinghorn GR. Genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 1989; 2: 7
157. Kinghorn GR. Should all pregnant women be offered type-specific serological screening for HSV infection? *Herpes* 2002; 9: 46-47
158. Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, Lorincz AT, Cullen AP, Browckway J, Holmes KK. Prevalence and cytologic manifestations of human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52 and 56 among 500 consecutive women. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 197-203
159. Kiviat NB, Koutsky LA, Paavonen JA, Galloway DA, Critchlow CW, Beckmann AM, Mc Dougall JK, Peterson ML, Stevens CE, Lipinski CM, Holmes KK. Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or an STD clinic. *J Infect Dis* 1989; 159: 293-302

160. Kjer JJ, Elden K, Dreisler A. Maternal condylomata and juvenile layngeal papillomas in their children. *Zentralbl Gynäkol* 1988; 110: 107-110
161. Klaus V, Schwartz EC. Other conditions of the outer eye. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale R (eds). *The epidemiology of eye disease*. London, Chapman and Hall. 1998
162. Kohl S, Frazier JJ, Greenberg SB. Interferon induction of natural killer cytotoxicity in human neonates. *J Pediatr* 1981; 98: 379-384
163. Kohl S, Loo LS, Gonick B. Analysis in human neonates of defective antibody-dependent cellular cytotoxicity and natural killer cytotoxicity to herpes simplex virus infected cells. *J Infect Dis* 1984; 150: 14-19
164. Kohl S, Loo LS, Pickering LK. Protection of neonatal mice against herpes simplex viral infection by human antibody and leukocytes from adult, but not neonatal humans. *J Immunol* 1981; 127: 1273-1275
165. Kohl S, Loo LS, Schmalstieg FS, Anderson DC. The genetic deficiency of leukocyte surface glycoprotein Mac-1, LFA-1, p 150, 95 in humans is associated with defective antibody-dependent cellular cytotoxicity in vitro and defective protection against herpes simplex virus infection in vivo. *J Immunol* 1986; 137: 1688-1694



166. Kohl S, West MS, Prober CG, Sullender WM, Loo LS, Arvin AM. Neonatal antibody-dependent cellular cytotoxic antibody levels are associated with the clinical presentation of neonatal herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1989; 160: 770-776
167. Kohl S. The neonatal human immune response to herpes simplex virus. A critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 67
168. Kommission des Bundesgesundheitsamtes. Die Credé-sche Prophylaxe. *Hyg Med* 1994; 9: 522-523
169. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomaviruses. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (6): 620
170. Kühn W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *Frauenarzt* 2003; 43: 60-67
171. Kumar ML, Nankervies GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. *J Pediatr* 1984; 104: 669-673
172. La Porta RF, Faichman LB. Human papilloma viral DNA replicates as a stable episome in cultured epidermal keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3393

173. Lachenicht P, Siepe EM, Potel J. Die Bedeutung von Hefepilzinfektionen und-erkrankungen für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hefepilze in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Geburtsh Frauenheilk 1967; 27: 352-367
174. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. J Infect Dis 2000; 181: 1454-1457
175. Lafferty WE. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. Herpes 2002; 9: 51-55
176. Laga M, Namaara W, Brunham RC, Ronald AR, Maitha G. Single-dose therapy of gonococcal ophthalmia neonatorum with ceftriaxone. N Engl J Med 1986; 315: 1382-1385
177. Laga M, Plummer FA, Nznaze H, Namaara W, Brunham RC, Ndinya-Achola JO, Maitha G, Ronald AR, D'Costa LJD, Bhullar VB, Mati JK, Fransen L, Cheang M, Piot P. Epidemiology of ophthalmia neonatorum in Kenya. Lancet 1986; II: 1145-1149
178. Lakeman A, Osborn JE. Size and infectivity of DNA from human and murine cytomegalovirus. J Virol 1979; 30: 414-416
179. Lancefield RC. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. J Exp Med 1935; 61: 335-349

180. Lautenschlager S. Herpes simplex und Varizella-Zoster-Virus-Infektionen. *Ther Umsch* 2003; 60: 605-614
181. Leib DA, Nadeau KC, Rundle SA, Schaffer PA. The promoter of the latency associated transcripts of herpes simplex virus type 1 contains a functional cAMP-response element: a role of the latency-associated transcripts and cAMP in reactivation of viral latency. *Proc North Acad Sci USA* 1991; 88: 48-52
182. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453
183. Li L, Coelingh KL, Britt WJ. Human cytomegalovirus neutralizing antibody resistant phenotyp is associated with reduced expression of glycoprotein H. *J Virol* 1995; 69: 6047-6053
184. Liang ST, Lau SP, Chan SH. Perinatal colonization of group B Streptococcus: an epidemiological study in a Chinese population. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1986; 26: 138-141
185. Lillycrop KA, Estridge IK, Lachmann DS. Functional interactions among different isoforms of the Oct-2 transcription factor expressed in neuronal cells. *Biochem J* 1994; 298: 245-248

186. Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johansson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 179-182
187. Magat AH, Alger LS, Nagey DA, Hatch V, Lovchik JC. Double-blind randomized study comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of chlamydia trachomatis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81: 745-749
188. Maillot K, Leipold W. Die Gefährdung des Neugeborenen durch Hefepilze während und nach der Geburt. *Geburtsh Frauenheilk* 1975; 35: 360-365
189. Malicke H, Rieth H. Soorprophylaxe bei Neugeborenen. *Mykosen* 1967; 10: 383-390
190. Malicke H. Welche Rolle spielen Hefepilzinfektionen bei Schwangeren und Neugeborenen? *Med Welt* 1964; 33: 1725-1730
191. Mani C, Bravo F, Stanberry LR. Effect of age and route of inoculation on outcome of neonatal herpes simplex virus infection in guinea pigs. *J Med Virol* 1996; 48: 247-252

192. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB. Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281: 1605-1610
193. Mard PA, Lowing C. Treatment of chlamydial infections. *Scand J Infect Dis* 1990; 68: 23-30
194. Martius J (Berichterstatter) Standardkommission. "Infektionen in der perinatalen Medizin" der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hämolysierende Streptokokken der Gruppe B in der Geburtshilfe. *Gynäkol Geburtsh* 1992; 1: 46-48
195. Martius J. Genitale Infektionen mit Herpes-simplex-Viren und humanen Papillomviren. *Gynäkologe* 1996; 29: 96-104
196. Matorras R, Garcia-Perea A, Usandizaga JA. Natural transmission of group B Streptococcus during delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 30: 99-103
197. Mauer M, Thirumoorthi MC, Dajani AS. Group B streptococcal colonization in prepubertal children. *Pediatrics* 1979; 64: 65-67
198. Mendling W, Spitzbart H. Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation der Schwangeren zur Verhütung von Candida-Mykosen beim Neugeborenen. *Frauenarzt* 1994; 35: 35-36

199. Mendling W. Hefepilzinfektionen. In: Friese K, Kachel W (Hrsg) Infektionskrankheiten der Schwangeren und des Neugeborenen. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 2003. S. 520-532
200. Mendling W. Neues aus der gynäkologischen Mykologie. Frauenarzt 2002; 43: 412-416
201. Meyer TF. Pathogenic Neisseriae-a model of bacterial virulence and genetic flexibility. Zbl Bakt 1990; 274: 135-154
202. Miller BJ: Der natürliche Verlauf einer Infektion der Cervix uteri mit humanen Papillomaviren. Bedeutung für Screening und klinisches Management. Frauenarzt 2002; 43: 686-690
203. Mintz L, Drew WL, Hoo R. Age-dependent resistance of human alveolar macrophages to herpes simplex virus. Infect Immun 1980; 28: 417
204. Mitolo GR, Grassi G. Rapporti: tra infezioni vaginali della gestante e infezioni del neonato. Pathologica Genova 1962; 54: 351-358
205. Moncada J, Strassburger J, Schachter J. Isolation of chlamydia trachomatis from gastric aspirate of an infant. Pediatr Infect Dis 1986; 5: 375-376

206. Morishima T, Kawana T, Hirayama M. Clinical survey of neonatal herpes simplex virus infection in Japan. *J Jpn Pediatr Soc* 1989; 93: 1990-1995
207. Morishima T, Kawana T, Hirayama M. Clinical survey of neonatal herpes simplex virus infection in Japan. *J Jpn Pediatr Soc* 1989; 93: 1990-1995
208. Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J, Schoolnik GK. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res* 1990; 28: 507-513
209. Moulder JW. The relation of the psittacosis group (*Chlamydiae*) to bacteria and viruses. *Annu Rev Microbiol* 1966; 20: 107-130
210. Mounts P, Shah KV. Respiratory papillomatosis: etiological relation to genital tract papillomaviruses. *Prog Med Virol* 1984; 29: 90-114
211. Much DH, Yeh SY. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant patients. *Public Health Rep* 1991; 106: 490-493
212. Murhy P. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington D.C.; 1998.
213. Musci SI, Fine EM, Togo Y. Zoster-like disease in the newborn due to herpes simplex virus. *N Engl J Med* 1971; 284: 24-28

214. Nahmias AJ, Lee FK, Beckmann-Nahmias S. Seroepidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990; 69: 19-36
215. Nair MPN, Schwartz SA, Menon M. Association of decreased natural antibody-dependent cellular cytotoxicity and production of natural killer cytotoxic factor and interferon in neonates. *Cell Immunol* 1985; 94: 159-171
216. Needham JR. Neonatal group B Streptococcus infections: laboratory and animal studies. *Med Lab Sci* 1982; 39: 261-270
217. Nelson CT, Ista AS, Wilkerson MK. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3317-3333
218. Nevins JR. EZF: a link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins. *Science* 1992; 258: 424
219. Nilsen A, Myrmel H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 693-696
220. Noorbehesht B, Enzmann D, Sullender W. Neonatal herpes simplex encephalitis correlation of clinical and CT findings. *Radiology* 1987; 162: 813-819



221. Numazaki Y, Yano N, Morizuka T. Primary infection with human cytomegalovirus. Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 410-417
222. O'Hara MA. Ophthalmia neonatorum. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 715-725
223. Oehme A, Musholt PB, Dreesbach K. Chlamydiae as pathogens— an overview of diagnostic techniques, clinical features, and therapy of human infections. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 463-473
224. Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 514-517
225. Parvey LS, Chien LT. Neonatal Herpes simplex virus infection introduced by fetal monitor scalp electrodes. *Pediatrics* 1980; 65: 1150-1153
226. Pass MA, Gray BM, Khare S. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979; 95: 437-443
227. Pereira L, Stagno S, Hoffmann M, Volamakakis JE. Cytomegalovirus infected cell polypeptides immune precipitated by sera from children with congenital and perinatal infections. *Infect Immun* 1983; 39: 100-108

228. Petersen EE, Doerr HW, Gross G, Petzoldt D; Weissenbacher ER, Wutzler P. Der Herpes genitalis. Dtsch Ärzteblatt 1999; 96: 2358-2364
229. Petersen EE. Herpes genitales. Gynäkologe 1985; 18: 163
230. Petersen EE. Herpes Genitalis. Gynäkol Prax 1987; 11: 277
231. Petersen EE. Herpes genitalis in der Schwangerschaft. Gynäkologie 1990; 23: 2-5
232. Petersen EE. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: New York; 1988.
233. Petersen EE. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas. Stuttgart: New York; 2003.
234. Petry KU, Böhmer G, Iftner T. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 28-34
235. Pfister H, Fuchs PG. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. Intervirology 1994; 37: 143

236. Pirenne-Ansart H, Paillard F, De Groote D. Defective cytokine expression but adult-type T-cell receptor, CD8, and p56<sup>lck</sup> modulation in CD-3-or CD2- activated T cells from neonates. *Pediatr Res* 1995; 37: 64-69
237. Posada AB, Jonasson J, de Linares L, Bygdeman S. Prevalence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in El Salvador. Infection during pregnancy and perinatal transmission. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 33-37
238. Prober CG, Corey L, Brown ZA. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1031
239. Prober CG, Hensleigh PA, Boucher FD. Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *N Engl J Med* 1988; 318: 887
240. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex Virus infection in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987; 316: 240-244
241. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1039-1045

242. Quick CA, Krzyzek RA, Watts SL. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. *Ann Otol* 1980; 89: 467
243. Rabenau H, Weber B, Cinatl J, Bauer H, Doerr HW. Automatisierte In vitro-Empfindlichkeitstechniken von klinischen Herpes-simplex-Virus-(HSV)-Isolaten mit Hilfe eines In-situ-ELISAs. *Chemotherapie Journal* 1996; 4: 204-208
244. Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 50-55
245. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks and costs. *JAMA* 1993; 270: 77-82
246. Report of the Committee on Infectious Diseases: Herpes simplex. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 1994; p. 242.
247. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA Jr. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *New Engl J Med* 1973; 289: 1-5
248. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 386

249. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131
250. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748
251. Rieth H. Haben Neugeborene Anspruch auf wirksame Soorprophylaxe? *Mykosen* 1969; 12: 81-82
252. Riva JM, Sedlacek TV, Cunnane MF, Mangan CE. Extended carbon dioxide laser vaporisation in the treatment of subclinical papillomavirus infection of the lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 25
253. Roizman B, Knipe D, Howley P (eds). *Fields Virology*. Philadelphia; 1995.
254. Rokos K, Wang H, Seeger J. Transport of viruses through fetal membranes: An in vitro model of perinatal transmission. *J Med Virol* 1998; 54(4): 314-319
255. Rosati E, Fettucciari K, Scaringi L. Cytokine response to group B Streptococcus infection in mice. *Scand J Immunol* 1998; 47: 314-323
256. Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991. *Genitourin Med* 1993; 69: 381-383

257. Rothenberg R. Ophthalmia neonatorum due to *Neisseria gonorrhoeae*: prevention and treatment. *Sex Transm Dis* 1979; 6: 187-191
258. Ruprecht KW. Zum Pathomechanismus der haematogenen *Candida-Enteritis*. *Mykosen* 1968; 11: 843-846
259. Sakrauski A, Weber B, Kessler HH, Pierer K, Doerr HW. Comparison of two hybridization assays for the rapid detection of PCR and amplified HSV genome sequences from cerebrospinal fluid. *J Virol Meth* 1994; 50: 175-184
260. Saslow D. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-362
261. Schachter J, Grossmann M, Holt J. Infection with *Chlamydia trachomatis*: Involvement of multiple anatomic sites in neonates. *J Infect Dis* 1979; 139: 232-234
262. Schachter J, Grossmann M, Sweet RL. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. *JAMA* 1986; 255: 3374-3377
263. Schachter J, Grossmann M. Chlamydial infections. *Annu Rev Med* 1981; 32: 45-61

264. Schachter J, Stamm WE, Quinn TC. Ligase chain reaction to detect *Chlamydia trachomatis* infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2540-2543
265. Schachter J. Chlamydial infections. *N Engl J Med* 1978; 298: 428
266. Schachter J. The expanding clinical spectrum of infections with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 1977; 4: 116-118
267. Schachter J. The intracellular life of chlamydia. *Curr Topic Immunol* 1988; 138: 109-139
268. Schaller UC, Klauss V. Is Credé's prophylaxis for ophthalmia neonatorum still valid? *Bull World Health Organ* 2001; 79: 262-264
269. Schaller UC, Klauss V. Ophthalmia neonatorum. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 2001; 218: A 200-202
270. Schenck U: Zytologisches Vorsorgeprogramm. Durch neue Methoden ernsthaft herausgefordert? *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 60: M 125-129
271. Schimmel MS, Eidelman AJ, Rudensky B. Epidemiology of group B streptococcal colonization and infection in Jerusalem. 1989-1991. *Isr J Med Sci.* 1994; 30: 349-351

272. Schleiss MR. Vertically transmitted Herpesvirus Infections. *Herpes* 2003; 10: 4-11
273. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40: 198-201
274. Schneider A. Latent and subclinical genital HPV infections. *Papillomavirus Report* 1990; 1(3): 2
275. Schneider H, Griffiss JM, Boslego JW. Expression of paragloboside like lipooligosaccharides may be a necessary component of gonococcal pathogenesis in men. *J Exp Med* 1991; 174: 1601-1606
276. Schnell JD, Voigt W-H. Das Verhalten von Sprosspilzen am nicht verhornenden Plattenepithel. *Arch Gynäk* 1974; 217: 377-382
277. Schnell JD. Soorprophylaxe in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 1986; 5: 19-26
278. Schnell JD. *Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion*. Basel; 1982.
279. Schön HJ, Czerwenka KF, Manavi M, Linhardt L. Chlamydia trachomatis-Infektion in der Schwangerschaft. *Gynäkol Rundsch* 1989; 29: 173-177



280. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 497-513
281. Schuchat A. Group B Streptococcus. *Lancet* 1999; 353: 51-56
282. Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Pappisch M. Orale Applikation von Nystatin und Amphotericin B zur Prophylaxe und Therapie von Candida-Mykosen bei Risikoneugeborenen. In; Sikmann F.C. (Hrsg.) Infektionen mit Parasiten und Pilzen im Kindesalter. München: H.Marseille Verlag; 1995. S. 199-210
283. Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R. Systemische Candida-Mykosen in der Neonatalperiode und im Säuglingsalter: Praktische Pädiatrie 1998; 4: 186-192
284. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 69-73
285. Scott LL. Perinatal herpes: Current status and obstetric management strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 827
286. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 55-59

287. Seebacher C, Berger G, Meyer E. Vergleichende Untersuchungen über den *Candida albicans*-Agglutinationstiter bei hautgesunden und an Candidamykosen der Haut erkrankten Säuglingen. *Derm Mschr* 1973; 159: 349-353
288. Shafer MA, Sweet RL, Ohm-Smith MJ. Microbiology of the lower genital tract in postmenarchal adolescent girls: differences by sexual activity, contraception and presence of nonspecific vaginitis. *J Pediatr* 1985; 107: 974-981
289. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 785-790
290. Shore SL, Milgrom H, Wood P, Nahmias AJ. Neonatal function of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to target cells infected with herpes simplex virus. *Pediatrics* 1977; 59: 22-28
291. Sinzger C, Plachter B, Grefte A, Jahn G. Tissue macrophages are infected by human cytomegalovirus in vivo. *J Infect Dis* 1996; 173: 240-245
292. Smith EM, Johnson SR, Cripe TP, Perlman S, Mc Guinness G, Jiang D, Cripe L, Turek L. Perinatal transmission and maternal risks of human papillomavirus infection. *Cancer Detect Prev* 1995; 2995: 196-205

293. Smith EM, Johnson SR, Cripe TP, Prignatari S, Turek L. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1991; 100(6): 479-483
294. Smith JR, Taylor-Robinson D. Infection due to *Chlamydia trachomatis* in pregnancy and the newborn. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 237-255
295. Snijders PJF, Van den Brule AJC, Schrijnemakers HFJ, Snow G, Meyer CJCM, Walloomers JMM. The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. *J Gen Virol* 1990; 71: 173
296. Solomon D. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293-299
297. Spellerberg B, Rozdzinski E, Martin S. Lmb, a protein with similarities to the Lra I adhesin family, mediates attachment of *Streptococcus agalactiae* to human lamin. *Infect Immun* 1999; 67: 871-878
298. Spitzbart H. Die Häufigkeit der Vaginalmykosen bei Schwangeren und Wöchnerinnen. *Zentralbl Gynäkol* 1960; 82: 523-528

299. Spruance SL. Pathogenesis of herpes simplex labialis: excretion of virus in the oral cavity. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 675-679
300. Stagno S, Brasfield DM, Brown MC. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, chlamydia, pneumocystis and ureaplasma –a prospective study. *Pediatrics* 1981; 68: 322-329
301. Stagno S, Pass RF, Cloud G. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256: 1904-1908
302. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. In: Knose GE (ed). *Clinical obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott; 1982. p. 563-576.
303. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983; 7: 31-42
304. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945
305. Stagno S, Reynold DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980; 296: 1254-1258

306. Stagno S, Reynolds DW, Tsiantos A, Fuccillo DA, Long W, Alford CA Jr. Comparative, serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenital and natally acquired cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1975; 131: 522-527
307. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1270-1274
308. Stanberry LR. Genital and neonatal Herpes. Chichester; 1996.
309. Sary A, Ching FF, Teodorowicz L, Lee H. Comparison of ligase chain reaction and culture for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in genital and extragenital specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 239-242
310. Stegner HE. HPV- assoziierte Dysplasien und Neoplasien des unteren Genitaltraktes. In: Spitzbart H, Metzner G (Hrsg). Infektionen mit humanen Papillomaviren. Grundlagen und klinische Bedeutung. München: Medifact Verlag; 1997. S. 61-71
311. Stinski MF, Malone CL, Hermiston TW, Liu B. Regulation of human cytomegalovirus transcription. In Wagner EK (ed). Herpesvirus transcription and its control. Boca Raton, CRC Press 1991; pp 245-260

312. Stoler MH, Rhodes CR, Whitbeck A, Wolinsky SM, Chow LT, Broker TR. Differentiation-linked human papillomavirus types 6 and 11 transcription in genital condylomata revealed by in situ hybridization with message-specific RNA probes. *Virology* 1989; 172: 331
313. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 499-503
314. Stone HH, Kolb LD, Currie CA, Geheber CE, Cuzzel JZ. Candida Sepsis. Pathogenese und Behandlungsprinzipien. *Ann Surg* 1979; 179: 679-711
315. Stone KM, Brooks CA, Guinan ME, Alexander ER. National Surveillance for neonatal herpes simplex virus infection. *Sex Transm Dis* 1989; 16: 152-156
316. Stray-Pedersen B. Aciclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex (letter). *Lancet* 1990; 336: 756
317. Stray-Pedersen B. Is screening for genital infections in pregnancy necessary? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 164: 116-120
318. Stray-Pedersen B. New aspects of perinatal infections. *Ann Med* 1993; 25: 295-300

319. Sullender WM, Miller JL, Yasukawa LL, Bradley JS, Black SB, Yeager AS, Arvin AM. Humoral and cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1987; 155 : 28
320. Sullender WM, Yasukawa LL, Schwartz M, Pereira L, Heasleigh PA, Prober CG, Arvin AM.. Type-specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery, and infants with neonatal herpes. *J Infect Dis* 1988; 157: 164-171
321. Tamura GS, Kuypers JM, Smith S. Adherence of group B streptococci to cultured epithelial cells: roles of environmental factors and bacterial surface components. *Infect Immun* 1994; 62: 2450-2458
322. Tenser RB, Hsiung GD. Pathogenesis of latent herpes simplex virus infection of the trigeminal ganglion in guinea pigs: effects of age, passive immunization, and hydrocortisone. *Infect Immun* 1977; 16: 69-74
323. Tenti G, Tomasselo F, Chiofalo MS. Adherence of group B streptococci to adult and neonatal epithelial cells mediated by lipoteichoic acid. *Infect Immun* 1987; 55: 3057-3064

324. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal Transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999; 93(4): 475-478
325. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedittis M. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *J Infect Dis* 1997; 176: 277-280
326. Tietz JH, Mendling W. *Haut und Vaginalmykosen*. Blackwell: Berlin; 2000.
327. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63: 192-197
328. Tookey P, Peckham C. Neonatal herpes simplex infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10: 432-442
329. Troendle-Atksin I, Demmler GJ, Buttone GJ. Rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by using the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1993; 123: 376
330. Turek PL. The structure, function and regulation of papillomaviral genes in infection and cervical cancer. *Adv Virol Res* 1994; 44: 305



331. Van Bogaert A. Controversies in the approach to ophthalmia neonatorum. *S Afr Med J* 1997; 87: 76-77
332. Van Ranst MA, Tachezy R, Burk RT. Human papillomavirus nucleotide sequences: What's in stock? *Papillomavirus Report* 1994; 5: 65
333. Vogel JU, Weber B, Doerr HW. Typing and strain differentiation of clinical herpes simplex virus type 1 and type 2 isolates by polymerase chain reaction and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. *Zbl Bakt* 1994; 1994: 502-512
334. Vogel LC, Boyer KM, Gadzala CA. Prevalence of type-specific group B streptococcal antibody in pregnant women. *J Pediatr* 1980; 96: 1047-1051
335. Volksheimer G. Zur Pathophysiologie der Dünndarm-Resorption - das Phänomen der Persorption. *Wien klin Wschr* 1967; 79: 658-660
336. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 1995; 333: 770-775
337. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldmann D, Kuypers J, Kiviat NB. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 365-373

338. Wegmann T. Medizinische Mykologie. Ein praktischer Leitfaden. Stuttgart; 1994.
339. Weismann LE, Stoll BJ, Cruess DF. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992; 121: 428-433
340. Weissenbacher ER, Wutzler P. Empfehlung zur Diagnostik und Therapie des Herpes genitalis der Frau aus der AGI. In: Infektiologische Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. aktualisierte Ausgabe. München: Medifact-Publishing; 2002. S. 81-89
341. Weissenbacher ER. Zur Diskussion um den Stellenwert der HPV-Diagnostik. *Frauenarzt* 2002; 43: 48-49
342. Wessels MR, Guttormsen H-K, Paoletti LC. Structural properties of group B streptococcal type III polysaccharide conjugate vaccines that influence immunogenicity and efficacy. *Infect Immun* 1998; 66: 2186-2192
343. Wheeler JG, Chauvenet AR, Johnson CA. Neutrophil storage pool depletion in septic neutropenic neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 407-409
344. Whitaker G, Bui M, Helenius A. The role of nuclear import and export in influenza virus infection. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 67-71

345. Whitley RJ, Arvin A, Prober C, Burchet S. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 444-449
346. Whitley RJ, Arvin A, Prober C. Predictors of morbidity and mortality of neonatal with herpes simplex virus infections. *New Engl J Med* 1991; 324: 450-454
347. Whitley RJ, Brasfield D, Reynolds DW. Protracted pneumonitis associated with ureaplasma: perinatally acquired cytomegaloviral infection. *J Pediatr* 1976; 89: 11-16
348. Whitley RJ, Corey L, Arvin A. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988; 158: 109-116
349. Whitley RJ, Lakeman FD. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 414
350. Whitley RJ, Nahmias AJ, Soongt S-J. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 1980; 66: 495-501
351. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 1980; 66: 489-494

352. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infection. *Lancet* 2001; 357: 1513-1518
353. Whright TC Jr. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129
354. Wibawan IWT, Lämmler C, Pasaribu FH. Role of hydrophobic surface proteins in mediating adherence of group B streptococci to epithelia cells. *J Gen Microbiol* 1992; 138: 1237-1242
355. Wiertz EJ, Jones TR, Sun L. The human cytomegalovirus US 11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell* 1996; 84:769-779
356. Wilkinson D, Barton S, Cowan F. HVS-2-specific serology should not be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000; 10: 145-153
357. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992; 90: 862-866
358. Williamson WS, Desmond MM, La Feuers N. Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning and hearing. *Am J Dis Child* 1982; 136: 902-905

359. Wilson CB, Lewis DB. Basics and implications of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 410-420
360. Wolley PD, Kudesia G. Incidence of herpes simplex virus type-1 and type-2 from patients with primary (first-attack) genital herpes in Sheffield. *Int J STD AIDS* 1990; 1: 184-186
361. Woolley PD, Bowman CA, Hicks DA, Kinghorn GR. Virological screening for herpes simplex virus during pregnancy. *BMJ* 1988; 296: 1642-1643
362. Wutzler P, Doerr HW, Färber D, Eichhorn U. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Selected German Populations. *J Med Virol* 2000; 61: 201-207
363. Yagpusky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 801-808
364. Yeager AS, Arvin AM, Urbani LJ, Kemp JA. Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infections. *Infect Immun* 1980; 29: 532-538
365. Yeager AS, Arvin AM. Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus. *Pediatrics* 1984; 73: 188-196

366. Ziegler HK, Veith G. Hefepilzinfektionen im Neugeborenenalter.  
Arch Kinderheilk 1967; 175: 179-189
367. Ziegler W, Ross R, Proquitte H. Streptokokken der Gruppen a  
und B. In: Friese K, Kachel W (Hrsg). Infektionserkrankungen  
der Schwangeren und des Neugeborenen. Berlin: Heidelberg:  
New York: Tokyo; Springer-Verlag; 1997. S. 203-218
368. Klein G. Advances in viral Oncology. Tumorigenic DNA Viru-  
ses. New York; 1989.

## **8.Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Hermann Hepp, Direktor der Universitätsfrauenklinik München Großhadern möchte ich für die Möglichkeit danken, diese Arbeit an seiner Klinik erstellen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. E.R. Weissenbacher danke ich für die Überlassung des Themas.

Meinen ganz besonderen Dank aussprechen möchte ich Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Spitzbart für seine freundliche Unterstützung. Ohne die anregenden Diskussionen wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Des weiteren danke ich ausdrücklich Herrn Dr. med. J. Keller für das zügige Korrekturlesen der Arbeit.

Meinem Freund, Dr. med. dent. M. Erbhäuser danke ich für die freundliche Unterstützung bei Softwarefragen.

## 9. Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

.....

Name	Daniel Christoph Szabados
Geburtsdatum	11 Dezember 1976
Anschrift	Winzererstraße 172 80797 München Tel.: 089/18703206
Geburtsort	Pfarrkirchen
Eltern	Dr. Ladislaus Szabados, Zahnarzt Ingeborg Szabados
Familienstand	ledig

### **Schulausbildung**

.....

1983 - 1987	Grundschule Dietersburg/Nöham
1987 - 1996	Gymnasium Pfarrkirchen, Abschluss: Abitur

### **Studium**

.....

1997 – 2003	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig – Maximilians – Universität München; Approbation 31.01.2003
-------------	---

### **Beruflicher Werdegang**

seit Februar 2003	Weiterbildungsassistent (Oralchirurgie) in der Praxis Prof. Dr. Dr. G. Paulus, München Facharzt für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie Plastische Operationen
-------------------	---

### **Sonstige Tätigkeiten**

.....

1996 – 1997	Zivildienst auf Station der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie der LMU München- Innenstadt; Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Ehrenfeld
-------------	--