

Klemens Rappersberger · Universitätsklinik für Dermatologie, Wien, Abteilung für Allgemeine Dermatologie (Vorstand: Univ. Prof. Dr. Klaus Wolff)

Infektionen mit Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren in der Schwangerschaft

Klinische Manifestationen bei Mutter, Fötus und Neugeborenem – therapeutische Optionen

Zusammenfassung

Infektionen mit Herpes-simplex-Virus Typ I und Typ II (HSV) und Varicella/Zoster-Viren (VZV) währen ein Leben lang. Klinische Manifestationen werden durch den Lebenszyklus der Viren – Primärinfektion-Latenzphase-endogene Reaktivierung – bestimmt. Primärinfektionen mit HSV und VZV führen während der Schwangerschaft oft zu schwersten, auch tödlichen Erkrankungen. Insbesondere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft sind solche Infektionen mit einer Gefahr für den Fötus verbunden: als Folge einer fötalen Infektion kommt es zu einer erhöhten Rate von Spontanaborten, Totgeburten und von fötalen Mißbildungen; das „fötale Varizellensyndrom“ stellt dabei eine gut definierte Entität dar. In der Peripartalphase stellen sowohl Varizellen aber auch ein Herpes genitalis (auch Rezidive) im Geburtskanal potentielle Infektionsquellen dar, welche zu lebensbedrohlichen Erkrankungen des Neugeborenen führen können. In dieser Arbeit werden die unterschiedlichen Phasen des Lebenszyklus von HSV/VZV dargestellt und die Besonderheiten dieser Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft aufgezeigt. Besonders hervorgehoben wird Epidemiologie und klinisches Bild der Erkrankungen des Fötus und Neugeborenen, und schließlich werden deren Prophylaxe und Therapie besprochen.

Schlüsselwörter

Infektionen · Herpes-simplex-Virus · Varicella/Zoster Virus · Schwangerschaft · Therapie

Das Auftreten von Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft stellt für die behandelnden Ärzte immer eine besondere Herausforderung dar, bedeutet es doch, den Nutzen der medikamentösen Therapie für die Mutter und das Kind gegenüber den möglichen Nebenwirkungen, v. a. am Fötus, abwägen zu müssen. Dies gilt insbesondere für Virusinfektionen, die, diaplazentar übertragen, zur Infektion und Erkrankung des Fötus führen können. Nicht selten sind solche Infektionen die Ursache von Spontanaborten, Totgeburten oder Mißbildungen. Dies gilt auch für Infektionen mit HSV und VZV: während diese Infektionskrankheiten in der Normalbevölkerung zumeist einen harmlosen Verlauf nehmen und therapeutisch gut beherrschbar sind, führen in der Schwangerschaft sowohl die Primärinfektion als auch die Sekundärmanifestationen durch Reaktivierung latenter Viren oft zu bedrohlichen klinischen Symptomen. In dieser Übersicht wird zunächst der Lebenszyklus von Herpes-simplex-Viren im infizierten Individuum beschrieben. Darüber hinaus werden die Komplikationen der Infektionen mit Herpes-simplex- und Varicella/Zoster-Viren in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft aufgezeigt, und auf die Gefahren für Mutter und Kind hingewiesen, und insbesondere die noch immer recht wenig bekannten Auswirkungen auf den Fötus dargestellt. Schließlich wird das prophylaktische und therapeutische Vorgehen mit Passivimpfstoffen und antiviralen Substanzen und deren Problematik besprochen.

Humane Herpesviren

Humane Herpesviren sind DNA-Viren, die morphologisch als globuläre Partikel mit einem Durchmesser von 150–180 nm erscheinen (Abb. 1). Im Zentrum findet sich das Nukleokapsid. Dieses besteht aus der viralen DNA, welche als lineärer Doppelstrang vorliegt, der von einer Proteinmembran von icosahedralearer Form, dem Kapsid, umgeben ist. Außen liegt dem Kapsid noch eine Lipidschicht auf. Um dieses Zentrum findet man eine Hüllschicht aus Strukturproteinen, das Tegument, welches schließlich von einer Einheitsmembran umhüllt wird [2, 37]. In diese Hüllschicht sind Glykoproteine eingebaut, bei HSV sind es 11 verschiedene, die für die Infektiosität der Herpes Viren von wesentlicher Bedeutung sind: sie mediiieren das Anhaften und Eindringen in die zu infizierende Zelle, induzieren die Expression von Immunglobulin- und Komplement-Rezeptoren an deren Oberfläche und sind für die Initiierung der zellulären und humoralen Immunantwort verantwortlich [14].

HSV und VZV lösen wie das Zytomegalie-Virus (humanes Herpesvirus 5) ausschließlich Infektionskrankheiten aus [37]. Demgegenüber haben das Epstein-Barr-Virus (Humanes Herpesvirus 4) und das Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus (Humanes Herpesvi-

Prof. Dr. K. Rappersberger
Universitätsklinik für Dermatologie,
Abteilung für Allgemeine Dermatologie,
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

K. Rappersberger

Infections with herpes simplex and varicella-zoster virus in pregnancy: clinical manifestations in the mother, fetus and newborn – therapeutic options

Summary

Infections with herpes simplex virus (HSV) type I and type II and varicella/zoster-virus (VZV) are lifelong. The life cycle of the virus – primary infection-latency-endogenous reactivation – determines the clinical features of the diseases, i. e. primary infection and recurrences. During pregnancy, infections with HSV and VZV may induce severe maternal illness that occasionally runs a lethal course. With viremia placental transmission of the virus may occur infecting the fetus and possibly causing spontaneous abortion, stillbirth and congenital malformations. The occurrence of such malformations is best documented for the “fetal varicella syndrome”. Maternal varicella and genital herpes simplex within the perinatal period represent a tremendous risk for the newborn to be infected during delivery; such infection may cause life threatening diseases that have a lethal outcome in more than 50% of affected children. We describe the life cycle of HSV/VZV in infected individuals and the peculiar clinical features of maternal infections during pregnancy. The epidemiological and clinical characteristics of the infected fetus and newborn are highlighted and prophylactic and therapeutic possibilities are discussed.

Key words

Infections · Herpes simplex virus ·
Varicella/zoster virus · Pregnancy · Therapy

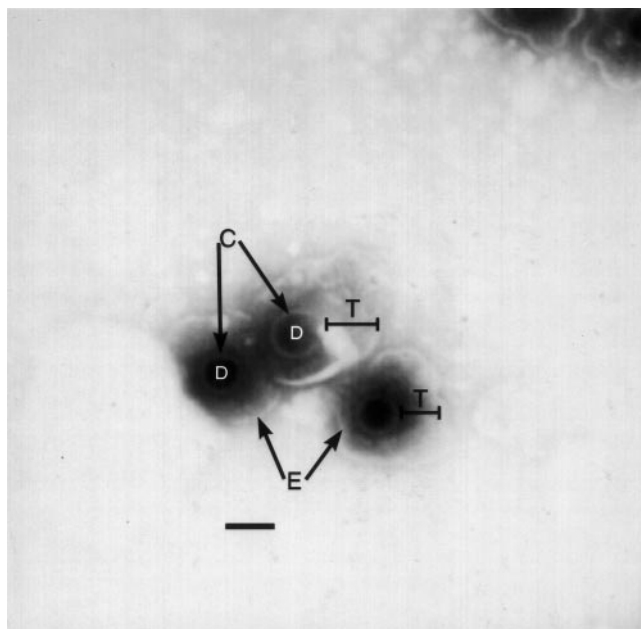


Abb. 1 ▲ Elektronenmikroskopische Darstellung von 3 Herpes-simplex-Viren durch das „negative-staining-Verfahren“. Das gesamte Viruspartikel mißt etwa 150 nm im Durchmesser; im Zentrum erkennt man die elektronendichte virale DNA (D), welche vom elektronenleichten Capsid (C) umhüllt wird. Virale DNA und Capsid bilden das „Nukleocapsid“, um welches das Tegument (T), welches aus Strukturproteinen besteht, angeordnet ist. Außen umgibt eine Einheitsmembran (E) das Viruspartikel. Vergrößerung=1 000 000, der Balken entspricht 100 nm

rus 8), beides γ -Herpesviren, auch onkogenes Potential [37]. Das Epstein-Barr-Virus findet man beim B-Zell-Lymphom und bei nasopharyngealen Karzinomen, das Kaposi-Sarkom-assoziierte Virus bei den gleichnamigen Gefäßtumoren sowie bei seltenen lymphoproliferativen Erkrankungen, wie dem Castleman-Tumor und dem „primary body cavity lymphoma/primary effusion lymphoma“ [36]. Das humane Herpesvirus 6, ein T-lymphotropes β -Herpesvirus, wird mit dem Exanthema subitum, das humane Herpesvirus 7 mit der Pityriasis rosea in Zusammenhang gebracht [9, 12].

Lebenszyklus

Primärinfektion

Bei der Erstinfektion mit HSV oder VZV, also beim Kontakt eines seronegativen Individuums mit diesen Viren, binden transmembrane virale Glykoproteine an Heparansulfat-Glykosamin-Glykan-Rezeptoren, die an der Zelloberfläche der zu infizierenden Epithelzelle exprimiert werden [3]. Während der Inkubationszeit von 2–12 Tagen kommt es zur Replikation von HSV

im infizierten Epithel und schließlich zum Auftreten der lokalen und systemischen Symptome der Primärinfektion; gleichzeitig wird HSV zu den lokalen sensomotorischen Ganglien transportiert, infiziert diese und tritt in die Latenzphase (s. unten) ein [37, 44]. Ähnlich verläuft die Infektion mit VZV; allerdings kommt es nach der initialen Infektion und Replikation im Epithel des Respirationstraktes zu einer ersten Virämie mit einer weiteren Infektion und Replikation von VZV im Retikuloendothelialen System. Dies führt in der Folge zu einer zweiten Virämie und zum Ausbruch der Varizellen; gleichzeitig werden sensomotorische Ganglienzellen infiziert und die Latenzphase eingeleitet [2].

Latenzphase

Virales „Envelope“ und Zellmembran der Ganglienzelle verschmelzen. Das Nukleocapsid wird in die Zelle eingeschleust, wandert entlang des Zytoskeletts zur Kernmembran, und schließlich gelangt die virale DNA über Kernporen in den Kern; das Capsid bleibt im Zytoplasma und wird abgebaut. Unabhängig davon wandern gleichzeitig wichtige

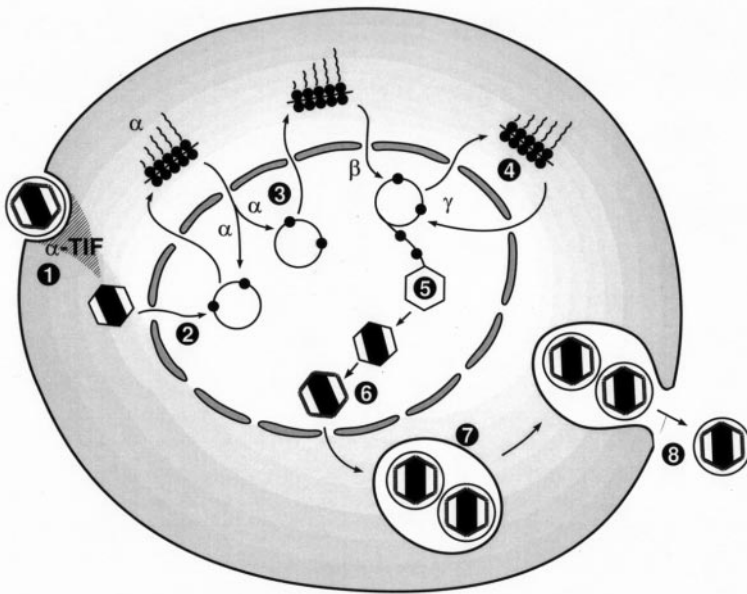


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Replikation von Herpes simplex Virus (adaptiert nach Roizman und Sears [37]):

- 1 Anlagerung eines Virus an die Zelloberfläche einer Ganglienzelle und Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran; virale Proteine wie VHS und α -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); α -TIF induziert die Transkription von „ α -immediate genes“.
- 3 Fünf Genprodukte der „ α -immediate genes“ werden im Zytoplasma gebildet, gelangen zurück in den Kern, wo sie die Transkription der β -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 γ -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 and die Zelloberfläche transportiert, und
- 8 in den Extrazellulärraum freigegeben

Tegument-Proteine wie der „alpha-trans-inducing-factor“ (α -TIF) und das „virion host shutoff protein“ (VHS) in den Kern [20, 27]. Damit ist die Infektion abgeschlossen, das Virus tritt in seine Latenzphase ein und seine DNA liegt in einer extrachromosomalen, zirkulären Form, als Episom vor.

Das Genom der Viren ist durch 3 wesentliche Genabschnitte charakterisiert, die für unterschiedliche Virusproteine kodieren, die entsprechend der Reihenfolge, in der sie exprimiert werden, als α , β - und γ -Gene bezeichnet werden [49]. Für die Einleitung der Replikation ist α -TIF verantwortlich, das VHS beendet den Replikationszyklus [7]. Nach Aktivierung von α -TIF, bildet dieser Faktor gemeinsam mit dem

„Octamer assoziierten Protein-1“ (OCT1), einem Transkriptionsfaktor, und dem „host cell factor“ (HCF) einen DNA-bindenden Protein Komplex. Dieser Komplex aktiviert die Promotoren für die „ α -immediate genes“ und leitet damit die Replikation der Viren ein. Die fünf Genprodukte der „ α -immediate genes“ wiederum aktivieren die β -Gene, welche schließlich die γ -Gene aktivieren [31]. Wichtige β -Gen-Produkte sind die virale Thymidinkinase, welche bei der Phosphorylierung von Acyclovir eine herausragende Rolle spielt, außerdem die virale DNA-Polymerase; γ -Gene kodieren v. a. für Struktur-, Kapsid- und Transmembran-Proteine [37]. In den Ganglienzellen liegen normalerweise Konditionen vor, die eine Virus-

replikation auf Basis einer Suppression der α -Genexpression verhindern und damit die Latenzphase überhaupt erst möglich machen: unter der Wirkung des „nerve growth factors“, wird ein weiteres DNA-bindendes Protein, das OCT2, kontinuierlich produziert [23]. Dieses bindet an einen identen Promotorabschnitt mit der Basensequenz TAATGARAT, wie der α -TIF/OCT1/HCF Komplex, supprimiert jedoch die Einleitung einer geregelten Virusreplikation, die in der Freisetzung reifer, infektiöser Viren resultieren würde. Während der Latenzphase werden dennoch einzelne Virusabschnitte unregelmäßig repliziert, die als „Latenz assoziierte Transkripte“ (LAT) bezeichnet, nicht translatiert werden [19].

Reaktivierung

Verschiedene physikochemische Reize können die Bedingungen in den Ganglienzellen so verändern, daß die Suppression der „ α -immediate genes“ durch OCT2 nicht länger aufrechterhalten bleibt, sondern der α -TIF/OCT1/HCF-Komplex die virale DNA-Replikation einleitet. Im Mittelpunkt der Mechanismen, welche zur Virus-Replikation führen, steht zyklisches Adenosin Monophosphat (cAMP) [22]. Wird nach Bindung eines exogenen Agens wie z. B. Prostaglandin E2 an die Zelloberfläche latent infizierter Ganglienzellen die Adenylat-Zyklase aktiviert, steigt der intrazelluläre Spiegel von cAMP an. Durch cAMP werden Proteinkinasen stimuliert und in der Folge Proteine phosphoryliert [22]. Bestimmte Gene wie auch einzelne Abschnitte des HSV Genoms haben sog. „cAMP responsive elements“ (CRE), welche durch cAMP phosphorylierte Proteine aktiviert werden, wodurch die Transkription eingeleitet wird [22]. Als Beispiel sei das Fieberblasen-Rezidiv durch UV-Licht erwähnt: UV-Licht führt zu einer Erhöhung des Prostaglandin E2 Spiegels; dadurch wird cAMP freigesetzt und konsekutiv Proteine phosphoryliert, die an CRE des HSV Genom binden und dessen Transkription einleiten [31]. Nach Reaktivierung der viralen DNA und Induktion zur Replikation tritt die zirkuläre DNA in eine lineare Form und benützt nun die humanen Enzymsysteme zur DNA Replikation, an deren Ende die Ausbildung reifer, infektiöser Viruspartikel steht [37].

Herpes simplex und Schwangerschaft

Infektionen mit Herpes-simplex-Viren manifestieren sich als Primärinfektionen oder als Herpes rezidivans. Beide Formen müssen während einer Schwangerschaft besonders sorgfältig betrachtet werden, da sie über unterschiedliche Mechanismen eine potentielle Gefahr für den Föten darstellen [5, 11, 26, 42].

Primärinfektionen

Lokalisierte Erkrankung

Die wichtigste HSV-Infektion in der Schwangerschaft ist der primäre Herpes genitalis, weil er die Ursache für die schwersten Verlaufsformen kindlicher Infektionen darstellt. Diese erfolgt vornehmlich bei der Geburt durch den Kontakt mit herpetischen Läsionen im Geburtskanal, wobei die bevorzugten Lokalisationen des Herpes genitalis die Vulva und Vagina sind, seltener ist die Zervix betroffen [5, 16, 28, 42, 43]. Die intrapartale Infektion kann zum Herpes neonatorum führen, einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung (s. unten). Im Rahmen von Primärmanifestationen eines Herpes genitalis kann es außerdem zu „aufsteigenden Infektionen“ kommen, insbesondere wenn zwischen Blasensprung und Geburt mehr als 2 h vergehen; darüberhinaus kann im Rahmen der Virämie des primären Herpes, unabhängig ob dieser genital oder oropharyngeal lokalisiert ist, auch eine diaplazentare Infektion des Föten erfolgen [43].

Disseminierte Erkrankung

Primärinfektionen schwangerer Frauen verlaufen nicht selten wesentlich schwerer als bei Nichtschwangeren, insbesondere neigen sowohl die Stomatitis als auch die Vulvovaginitis herpetica zur Dissemination. Dabei entwickeln die Patientinnen einerseits einen ausgedehnten kutanen Befall, andererseits auch eine viszerale Beteiligung, wobei diese unter dem Bild einer Hepatitis, Thrombozytopenie, Leukopenie, Koagulopathie und Enzephalitis imponieren [13, 30]. 50% aller disseminierten Erkrankungen bei Schwangeren nehmen einen lethalen Verlauf, es erscheint aber wichtig darauf hinzuweisen, daß

in der Weltliteratur weniger als 100 solcher Fälle beschrieben wurden [26, 30, 43, 44, 48].

Herpes genitalis rezidivans

Herpes-genitalis-Rezidive sind die häufigste Ursache für eine kindliche Infektion. Die große Gefahr für das Kind stellen dabei weniger die klinisch-manifesten Rezidive dar; diese sind eine Indikation zur Sectio, wodurch das Infektionsrisiko dramatisch reduziert wird [45]. Problematisch sind v. a. asymptomatische Virus-Ausscheiderinnen, die unerkannt eine Infektion des Neugeborenen verursachen können. Daher erhebt sich die Forderung, bei bekannter Herpes-genitalis-Anamnese, entsprechende Abstriche zum Virusnachweis, auch bei fehlender Klinik, vor dem Geburtstermin durchzuführen. Diese Forderung wird umso verständlicher, als bekannt ist, daß mehr als 60% aller Frauen, deren Kinder postpartal an einer Herpes-simplex-Infektion erkranken, keine Symptome angeben [13, 45]. Insgesamt entwickeln 41% aller Neugeborenen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Geburt an einer genitalen HSV-Infektion leiden, einen Herpes neonatorum [42]. Herpes simplex Rezidive an anderen Lokalisationen als dem Genitale spielen im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt zwar nur eine untergeordnete Rolle, sie sind aber über direkten Kontakt ebenfalls infektiös. Darüber sollten die Eltern und Besucher der Wöchnerin und ihres Neugeborenen aufgeklärt werden, und vor allem Ärzte und Pflegepersonal müssen entsprechend handeln.

Therapie

Jeder *disseminierte Herpes simplex* in der Schwangerschaft erfordert eine rasche und hochdosierte intravenöse, antivirale Therapie: zur Zeit ist das Mittel der Wahl Acyclovir, weil es das einzige virale Antibiotikum ist, dessen Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil ausreichend dokumentiert sind; nur effektive antivirale Therapie kann die hohe Mortalitätsrate der betroffenen Frauen und ihrer Föten senken [16]. Die empfohlene Dosierung beträgt 5–10 mg pro kg Körpergewicht, 3mal täglich; diese Dosierung muß allerdings schweren Krankheitsverläufen angepaßt werden,

so daß gelegentlich die doppelte Menge der empfohlenen Tagesdosis verabreicht werden muß. Auch der Behandlungszeitraum richtet sich nach der klinischen Symptomatik, was bedeutet, daß so lange behandelt werden sollte, als ein florides Krankheitsgeschehen besteht [30, 35, 43].

Die Behandlung der *lokalisierten Form der Erkrankung* richtet sich unabhängig davon, ob eine Primärinfektion oder ein Rezidiv vorliegt, nach Ausdehnung und Zeitpunkt des Auftretens. Obwohl bislang keine Studie Grund zur Annahme gibt, daß Acyclovir eine negative Auswirkung auf den Föten haben könnte, sollte nach wie vor der Grundsatz gelten, daß sein Einsatz während der Schwangerschaft, insbesondere in der Zeit der Organogenese, vorsichtig geprüft werden muß [33, 43].

In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an 46 schwangeren Frauen wurde die Wirksamkeit einer Suppressionstherapie mit Acyclovir beim Herpes genitalis untersucht [40]. 21 Patientinnen mit einer primären Herpes-genitalis-Episode während ihrer Schwangerschaft erhielten ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) eine Dosis von 3x400 mg Acyclovir täglich, 25 Frauen das Placebo. Während alle mit Acyclovir behandelten Patientinnen erscheinungsfrei blieben, hatten 9 Placebo-behandelte Patientinnen zum Zeitpunkt der Geburt ein Rezidiv und wurden daher per sectionem entbunden. Alle klinisch erscheinungsfreien Patientinnen hatten negative Viruskulturen. Die systemische Therapie mit Acyclovir hatte keinerlei negative Auswirkungen auf die Föten [40]. Diesen Beobachtungen steht eine andere, kürzlich publizierte Studie gegenüber, die zeigt, daß eine Dauertherapie mit Acyclovir in einer Dosierung von 4x200 mg/d die Häufigkeit der Herpes-genitalis-bedingten Sectiones nicht reduzieren konnte; offensichtlich liegt dieser Beobachtung eine nur minimal geringere Tagesdosis von Acyclovir zugrunde [4]. Darüber hinaus hat eine rezente pharmakokinetische Studie bei Graviden mit einer positiven Herpes-genitalis-Anamnese gezeigt, daß Valacyclovir in einer Dosis von 2mal 500 mg täglich im Vergleich zu Acyclovir in einer Dosis von 3mal 400 mg täglich zu höheren Plasmaspiegeln von Acyclovir führt; obwohl in dieser Studie keine Angaben zum klini-

schen Verlauf gemacht werden, sollte man daher die Behandlung des rezidivierenden Herpes genitalis in der Spätschwangerschaft mit Valacyclovir in Betracht ziehen [18]. Besteht um den Geburtstermin ein florider Herpes genitalis, sollte man zusätzlich zur Schnittentbindung die intravenöse Therapie der Mutter mit Acyclovir in der Dosierung von 5–10 mg pro Körpergewicht, über einen Zeitraum, der vom klinischen Befund bestimmt wird, diskutieren [35, 46]. Über die Behandlung herpetischer Infektionen in der Schwangerschaft mit dem neuen Virostatikum Famciclovir liegen noch keine Studien vor [6].

Intrauterine Herpes-simplex-Infektion

Diaplazentare Virustransmission wird beim disseminierten Herpes simplex besonders häufig beobachtet, und 50% der Feten entwickeln eine intrauterine Herpes simplex Infektion. Die diaplazentare Infektionsgefahr ist während der ersten 20 SSW am höchsten; sie ist mit einer erhöhten Frequenz an Spontanaborten (25%), Totgeburten und Mißbildungen, insbesondere Hydrozephalus und Chorioretinitis, verbunden. Demgegenüber scheint eine diaplazentare Infektion nach der 20 SSW kein Problem für den Föten darzustellen [11, 43, 48].

Neonatale Infektion

Die Zahl der Kinder mit neonatalem Herpes simplex liegt zwischen 1/2500 und 1/10000 Geburten pro Jahr [40, 41, 45]. Diese Zahl ist wesentlich geringer als man aufgrund epidemiologischer Daten über den Herpes genitalis erwarten würde. Es scheint also intrinsisch-protektive Mechanismen zu geben, die noch nicht wissenschaftlich abgeklärt sind. 50% der Erkrankten sind Frühgeburten. Der neonatale Herpes simplex tritt in drei klinischen Formen auf:

- a) als kutan-mukokutane Variante, wobei die Klinik auf Haut und Schleimhaut des Oropharynx und/oder des Auges beschränkt bleibt;
- b) als Enzephalitis und
- c) als disseminierte Form mit ausgehnter viszeraler Beteiligung;

auch eine Kombination der unterschiedlichen klinischen Formen ist

möglich [41]; daraus folgt, daß so unterschiedliche Manifestationen wie Hepatitis, Pneumonitis, disseminierte, intravaskuläre Koagulopathie und ausgeprägte zentralnervöse Symptome das Krankheitsbild bestimmen können; 20% der betroffenen Neugeborenen bleiben ohne Beteiligung des Hautorgans. Die ersten klinischen Symptome manifestieren sich in der relativ großen Zeitspanne zwischen Tag 5 und Tag 17 post partum, sind oft ganz minimal und uncharakteristisch, und führen daher leicht zu einer Verzögerung der Diagnose, insbesondere wenn die Anamnese und der Lokalbefund der Mutter unauffällig sind. Treten die typischen Hautmanifestationen, nämlich zentral genabelte Bläschen einmal auf, kommt es zumeist zu einer raschen Progredienz. Dieser Bläschenschub, der 80% der Patienten betrifft, ist von unterschiedlich starken Systemzeichen (Fieber, Somnolenz, Meningismus) begleitet. Wenn die Erkrankung auf die Haut beschränkt bleibt, nimmt sie meist einen gutartigen Verlauf, bei Disseminierung und Befall weiterer Organsysteme endet der Herpes Neonatorum jedoch bei über 50% der Betroffenen trotz antiviraler Therapie letal. 50% der Überlebenden mit Disseminierung und ZNS-Manifestationen haben bleibende, schwere zentralnervöse Schäden [11, 45].

Therapie

Die Therapie des Herpes neonatorum muß ausschließlich mit intravenös applizierten antiviralen Mitteln durchgeführt werden. Am besten dokumentiert und bewährt hat sich dabei die hochdosierte Therapie mit Acyclovir (10–15 mg/kg Körpergewicht drei mal täglich); damit können bis zu 90% der erkrankten Kinder, selbst bei einer Beteiligung des Zentralnervensystems, gerettet werden [28, 40, 41]. Allerdings zeigen viele der Überlebenden eine zentralnervöse Defektheilung [35].

Varizellen in der Schwangerschaft

Varizellen treten in einer Frequenz von 1–5/10000 Schwangerschaften auf [32, 38, 43]. Sie verlaufen bei schwangeren Frauen klinisch zumeist wie in der normalen Erwachsenenbevölkerung, was bedeutet, daß oft auch schwere, gele-

entlich lebensbedrohliche Krankheitsbilder beobachtet werden können: 14% der Betroffenen entwickeln eine Pneumonie, in 3% der Fälle endet die Erkrankung für Mutter und Kind letal. Eine Infektion der Plazenta kann fokale Nekrosen verursachen, die zur Plazenta-Insuffizienz führen können, und deshalb mit einem erhöhten Schwangerschaftsrisiko verbunden sind [32, 38]. Für die Föten sind mütterliche Varizellen zu zwei Zeitpunkten besonders gefährlich, nämlich während der 13. und 20. SSW, wegen der Gefahr eines fötalen congenitalen Varzellensyndroms (FVS), und in der perinatalen Periode wegen der Gefahr der neonatalen Varizellen [8, 10, 15, 24, 25, 48].

Fötale Infektion

In 26% der Fälle kommt es bei mütterlichen Varizellen zu einer diaplazentaren Transmission des Varicella/Zoster-Virus und zu einer Infektion des Föten [1]. Heute glaubt man, daß etwa 1–3% der Infizierten ein „fötales Varicellasyndrom“ entwickeln; das spätere Auftreten eines Herpes Zoster bei sonst unauffälligen Neugeborenen und Kleinkindern zeigt jedoch, daß Infektionen in der Schwangerschaft durchaus ohne klinische Affektionen des Föten verlaufen können. Die Erstbeschreibung des FVS erfolgte 1947 [19]; bis vor kurzem war dieses Syndrom überwiegend in Kasuistiken beschrieben worden, wobei im Vordergrund der klinischen Auffälligkeiten Mißbildungen der Extremitäten, welche von Dysplasien bis zur Amelie reichten, standen; als weitere häufige Symptome wurden Hautnarben sowie unterschiedliche Schäden am Zentralnervensystem und Augenmißbildungen beschrieben [1, 19, 29]. Retrospektiv muß aber der kausale Zusammenhang zwischen Virusinfektion und kindlichen Schäden in vielen dieser Berichte angezweifelt werden, da kaum jemals ein definitiver Beweis für das Vorliegen einer fötalen Infektion mit VZV erbracht wurde [39]. Erst in jüngerer Vergangenheit haben die Ergebnisse einer groß angelegten, prospektiven Studie mehr wissenschaftliche Klarheit über diese bedrohliche Fötopathie gebracht [10].

Fötale/kongenitales Varzellensyndrom

Zunächst muß ein Kausalzusammenhang zwischen Mißbildungen und VZV-Infektion durch den Virusnachweis aus Hautläsionen oder anderen betroffenen Organen erbracht, beziehungsweise eine Serokonversion, als die Einleitung einer viruspezifischen humoralen Immunantwort, nachgewiesen werden [1, 10, 21, 28, 39]. Der Virusnachweis erfolgte früher durch Kulturen und durch die Elektronenmikroskopie, später durch immunmorphologische Untersuchungen; heute werden kulturelle und höchst sensitive molekularbiologische Techniken eingesetzt, um einen Zusammenhang zwischen einem infektiösen Agens und einer faßbaren klinischen Veränderung zu beurteilen [28, 39]. In einer von 1980–1993 durchgeführten, prospektiven Studie wurden insgesamt 1739 Schwangere betreut; davon waren 1373 Frauen an Varizellen erkrankt, 366 Patientinnen hatten einen Herpes Zoster, wobei die Erkrankungen in den ersten 36 Schwangerschaftswochen (SSW) auftraten [10]. Ausschließlich in der Gruppe der an Varizellen erkrankten Patientinnen wurden Kinder ($n=9$) mit FVS entdeckt. Bei allen 9 betroffenen Kindern erfolgte die Infektion der Mutter in den ersten 20 SSW. Ein besonders hohes Risiko bestand offenbar bei Infektionen während der 13. bis zur 20. SSW; während vor diesem Zeitraum die Gefahr einer Fötopathie wesentlich geringer war, so wurde nach der 20. SSW ein FVS überhaupt nicht beobachtet. Zehn Kinder entwickelten in den ersten Lebensjahren einen Herpes Zoster. Kein Kind der 366 Patientinnen mit Herpes Zoster zeigte klinische Manifestation einer intrauterinen Infektion. Obwohl sporadisch über das Auftreten einer Herpes-Zoster-assoziierten Fötopathie berichtet wurde, so muß festgehalten werden, daß diese Behauptungen nie durch entsprechende Laboruntersuchungen bestätigt wurden.

Von den 1373 Frauen dieser Studie, welche Varizellen entwickelten, wurde die klinische Diagnose in 99% serologisch und durch Virusisolierung bestätigt. In 97 Fällen kam es trotz Post-Expositions-Prophylaxe mit Varizellen/Zoster-Immunglobulin zur Erkrankung, 8 Frauen hatten eine stille Feiung.

Als Konsequenz der Infektion unterzogen sich 43 Frauen einer „therapeutischen“ Abtreibung, darunter war ein Fötus, der bereits sonographisch als FVS diagnostiziert wurde (Hypoplasie des linken Arms). 36 der verbliebenen 1330 Frauen, die ihre Schwangerschaft fortsetzten, hatten einen Spontanabort innerhalb der ersten 20 SSW, auch darunter befand sich wieder ein seropositiver Fötus mit FVS-assoziierten Hautveränderungen. Weitere 9 Frauen erlebten Totgeburten nach der 20 SSW, wobei wiederum ein Kind ein FVS mit hämorrhagischer Entzündung sämtlicher viszeraler Organe, aber auch eine Varicella/Zoster-Infektion der Plazenta und der Amnion-Flüssigkeit hatte. 1285 Schwangerschaften wurden termingerecht mit der Geburt von 1291 Kindern beendet. Sieben davon hatten Mißbildungen, wie sie im Rahmen eines FVS auftreten. Insgesamt hatten 9 Feten/Kinder Fehlbildungen, welche den klinischen Symptomen eines FVS entsprachen, und die sich in ihrer Häufigkeit folgendermaßen darstellten: Extremitäten Hypoplasien ($n=8$), Haut-Erosionen, -Ulzerationen, -Aplasie und -Narben ($n=5$), Kontrakturen/Fehlen von Gelenken ($n=3$), Mikrophthalmie ($n=2$), Mikrozephalie ($n=1$), Enzephalitis ($n=1$).

Bei einem weiteren Fall zeigten Chromosomenuntersuchungen ein Tetra-X-Syndrom als Grundlage der Mißbildungen, während eine VZV-Infektion ausgeschlossen werden konnte. Diese Beobachtung bestätigte die Vermutung, daß Mißbildungen, wie sie als Folge einer Varizelleninfektion in der Schwangerschaft auftreten können, nicht notwendigerweise in einem Kausalzusammenhang mit der Virusinfektion stehen. Um auszuschließen, daß den Mißbildungen eine andere Ursache zugrunde liegt, muß daher der endgültige Beweis einer Virusinfektion erbracht werden; solch ein Vorgehen würde auch wesentlich zur besseren Erfassung der Epidemiologie der Varizellen-Fötopathie beitragen.

Zehn Kinder, die bei der Geburt asymptomatisch waren, entwickelten im 1. Lebensjahr einen Herpes Zoster; die mütterliche Varizelleninfektion dieser Kinder trat im Durchschnitt in der 25 SSW auf.

Zusammenfassend muß also festgehalten werden, daß ein FVS selten ist und nur bei mütterlichen Varizellen vor

der 20 SSW auftritt. Die Wahrscheinlichkeit beträgt im Durchschnitt 1%, erfolgt die mütterliche Infektion in den ersten 12 SSW, so stellt sich ein FVS in 0,4% der Fälle ein, bei Varizellen in der 13. bis zur 20. SSW ist die Gefahr mit 2% am höchsten [1, 10, 21]. Obwohl diese rezente Studie frühere retrospektive Studien in einzelnen Punkten bestätigt, scheint der Schweregrad der klinischen Manifestationen des FVS doch nicht so ausgeprägt zu sein, wie in älteren Berichten aufgezeigt wurde. Serologische Untersuchungen zeigen, daß fötale Infektionen ohne klinische Symptome nicht ungewöhnlich sind und v. a. in späteren Stadien der Schwangerschaft beobachtet werden. Dies könnte einerseits durch eine erhöhte transplazentare Transmission von mütterlichen Immunglobulinen oder aber durch ein ausgereifteres Immunsystem des Fötus erklärt werden [10].

Zur Zeit gibt es kein wirklich verlässliches Diagnoseverfahren zum Nachweis eines FVS; die Sonographie eignet sich zwar zum Nachweis von Extremitätenhypoplasie und einer Mikrozephalie, oft gelingt dies aber erst recht spät in der Schwangerschaft, wenn ein Abbruch nicht mehr möglich ist; andere Defekte sind überhaupt nicht nachweisbar; auch die fötale Serodiagnostik kann nicht wirklich herangezogen werden, da sie nicht Aufschluß über eine tatsächlich eingetretene Erkrankung gibt.

Peripartale mütterliche Varizellen

Aus früheren Studien ist bekannt, daß Varizellen in den letzten 4 Wochen vor der Geburt in 50% zur Infektion der Föten führen, wobei ein Drittel der Neugeborenen eine manifeste Erkrankung entwickelt [15]. Die größte Gefahr besteht, wenn die mütterliche Varizellen-Virämie 1–2 Tage vor der Geburt auftritt; zu diesem frühen Zeitpunkt der Infektion, etwa 24–48 h vor dem Auftreten des Exanthems, sind noch keine signifikanten Antikörper-Spiegel ausgebildet, die auch das Kind schützen könnten; die spezifischen Antikörper steigen mit der Entwicklung des Exanthems an und erreichen etwa am Tag 5 ihren Höhepunkt [8, 15, 34]. Im Rahmen der Virämie werden etwa 24% aller Kinder infiziert und entwickeln konsekutiv kongenitale Feucht-

blattern [14, 22]. Der Schweregrad der Erkrankung korreliert daher meist streng mit dem Zeitpunkt der mütterlichen Infektion: jene Kinder sind am höchsten gefährdet, die 2 Tage vor bis 5 Tage nach dem Auftreten des mütterlichen Varizellen-Exanthems zur Welt kommen: die Mortalitätsrate beträgt ohne Behandlung bis zu 30% [24, 29].

Therapie

Bei Exposition gesichert seronegativer Schwangerer bietet sich eine Postexposition prophylaxe mit VZV-Immunglobulin an. Diese kann zwar den Ausbruch der Varizellen nicht immer verhindern, vermindert aber allenfalls den Schweregrad der Erkrankung. Außerdem scheint die prophylaktische Gabe von Varicella/Zoster-Immunglobulin die Infektionsrate der Föten zu reduzieren [17, 34, 45].

Die Behandlung von Varizellen in der Schwangerschaft ist nur für das antivirale Chemotherapeuticum Acyclovir umfangreich dokumentiert. Sie richtet sich zunächst nach dem Schweregrad der Erkrankung der Mutter, wobei extensiver Hautbefall, hohes Fieber und Systemmanifestationen den intravenösen Einsatz von Acyclovir, in der üblichen Dosierung von 7,5–10 mg/kg Körpergewicht, 3mal täglich, über einen Zeitraum von 7 Tagen erfordern; abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kann die Dosierung erhöht bzw. die Therapiedauer verlängert werden [8, 15, 17, 32, 34, 38]. Inwieweit eine Wirkung auf die Infektion und Erkrankung des Föten erwartet werden kann, läßt sich zur Zeit noch nicht genau abschätzen, doch gilt es, zwei biologische Phänomene in diesem Zusammenhang zu betrachten: erstens ist die Virämie beim Einsetzen des mütterlichen Exanthems längst erfolgt und daher auch die diaplazentare Transmission; zweitens ist noch immer vollkommen unklar, welche antivirale Wirkung Acyclovir in der Inkubationsphase des Föten hat; noch dazu als die fötale Inkubationsperiode bei 10 bis 28 Tagen liegt [38]. Schließlich ist auch damit zu rechnen, daß das Kind in diesem Zeitraum durch die Bildung mütterlicher, spezifischer Antikörper geschützt wird [34].

Erfolgt die Infektion des Föten in der Peripartalperiode, ist zunächst eine prophylaktische Gabe von Varicella/

Zoster-Immunglobulin bei der Geburt und Acyclovir i. v. beim Ausbruch der Erkrankung angezeigt [15, 25].

Herpes Zoster

Aufgrund fehlender epidemiologischer Daten ist die Frequenz des Herpes Zoster in der Schwangerschaft unbekannt, allerdings sind auch keine kindlichen oder mütterlichen Todesfälle bekannt. Da eine Virämie der Mutter Voraussetzung für eine diaplazentare Virustransmission ist, sollten fötale Infektionen bei Verlaufsformen, die auf ein Dermatome beschränkt sind, nicht erfolgen. Sie sind aber prinzipiell bei einem Herpes Zoster mit Generalisation möglich, weil solche Verlaufsformen von einer Virämie begleitet sind [10, 17, 43]. Auswirkungen auf den Föten scheint es jedoch nicht zu geben [47].

Virostatische Therapie mit Aciclovir während der Schwangerschaft

In der ersten prospektiven epidemiologischen Studie wurden 811 Aciclovir-Expositionen aus insgesamt 18 Ländern berichtet [33]. 210 Frauen wurden für ein „Follow-up“ verloren, 601 Frauen wurden erfaßt; von diesen wurden 456 wegen eines Herpes simplex, 120 wegen Varizellen behandelt, bei 25 wurde die zugrundeliegende Erkrankung nicht angegeben. 425 Frauen erhielten Aciclovir während des ersten Trimesters. Aufgrund der Medikamentenexposition ließen 67 Frauen die Schwangerschaft abbrechen, 47 andere Patientinnen hatten einen Spontanabort; demgegenüber standen die Geburten von 297 gesunden Kindern und einem Neugeborenen mit sehr heterogenen, unspezifischen Mißbildungen.

Aus Vergleichen mit Mißbildungsstudien der CDC wurde geschlossen, daß Aciclovir, während der Schwangerschaft verabreicht, zu keiner erhöhten Rate an Mißbildungen zu führen scheint [33]. Dabei haben die Autoren die Einschränkung angeführt, daß die Zahl der Probandinnen dieser Studie zu gering ist, um eine endgültige Aussage über eine eventuelle teratogene Wirkung von Aciclovir zu machen.

In der Zwischenzeit ist diese Beobachtungsstudie fortgesetzt worden, und es liegt ein noch nicht veröffentlichter Bericht vor: **Aciclovir and Valaciclovir**

Pregnancy Registry-Interim Report, June 1, 1984–December 31, 1997. Darin werden 1117 pränatale Aciclovir-Expositionen berichtet (Literatur beim Verfasser). 712 schwangere Frauen wurden im 1. Trimester exponiert; davon hatten 19 Kinder Mißbildungen mit großer Heterogenität und ohne Spezifität, während 540 Kinder gesund zur Welt kamen; 72 Spontanaborte und 1 Totgeburt wurden beobachtet, 80 Frauen unterzogen sich einer Abtreibung.

Daneben erfolgten 172 Expositionen im 2. Trimester; es wurden insgesamt 173 Kinder geboren, darunter zwei Zwillingspaare, eine Frau ließ die Schwangerschaft beenden. Von den Neugeborenen waren 171 Kinder gesund, zwei zeigten Mißbildungen, diese wurden nicht näher definiert. Schließlich erfolgten 238 Expositionen im 3. Trimester; 234 Neugeborene waren gesund (drei Zwillingspaare), sechs Kinder wiesen Mißbildungen auf, ein Kind kam tot zur Welt.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Registrierung Schwangerer, die mit Aciclovir behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko von Mißbildungen. Aufgrund der noch immer zu geringen Fallzahl hat Aciclovir, entsprechend der FDA-Klassifizierung noch immer einen Kategorie-C-Status, was bedeutet, daß seine Sicherheit in der Schwangerschaft noch nicht genügend getestet wurde. Daher sollte es nicht gedankenlos während der Schwangerschaft verabreicht werden, sondern sein Nutzen gegen mögliche Schäden wohl abgewogen werden.

Valaciclovir und Famciclovir

Während der Schwangerschaft sollten nur solche Infektion mit HSV und VZV, die zu schweren Erkrankungen führen, behandelt werden, wobei einer intravenösen Darreichungsform zum raschen Erreichen wirksamer Plasmaspiegel der Vorzug gegenüber oralen Virostatika gegeben werden sollte. Dies gilt insbesondere für die ersten beiden Drittel der Schwangerschaft, in welchen man am ehesten mit einer unerwünschten Auswirkung auf das Gedeihen der Frucht rechnen muß. Daher bietet sich für die antivirale Behandlung in erster Linie Aciclovir an.

Sind die Krankheitsmanifestationen nur so gering ausgeprägt, daß eine

orale antivirale Therapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir möglich scheint, so sollte die Durchführung der Therapie insbesondere in den ersten beiden Drittel der Schwangerschaft besonders gut überlegt, oder überhaupt vermieden werden. Diese Vorsichtsmaßnahme gilt mit Einschränkungen sowohl für Aciclovir als auch für Valaciclovir, wobei die möglichen Nebenwirkungen auf Mutter und Fötus, wie oben berichtet, recht gering scheinen.

Diese Einschränkung verbietet zudem gegenwärtig die Therapie Schwangerer mit Famciclovir, weil seine Verabreichung in der Schwangerschaft noch nicht untersucht wurde [18].

Ähnliches gilt auch für den Herpes simplex neonatorum und die Varizellen in der Neonatalphase; beide Erkrankungen sind potentiell lebensgefährlich und müssen daher hochdosiert, also intravenös (10–20 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich) und nicht peroral virustatisch behandelt werden [34, 45].

Literatur

- Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL (1987) **Fetal varicella syndrome.** *J Pediatr* 111:320–323
- Arvin AM (1996) **Varicella-Zoster-Virus.** In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Strauss SE (eds) *Virology*. Raven, New York, pp 2547–2585
- Banfield DW, Leduc Y, Esford L, Visalli RF, Brandt CR, Tufaro F (1995) **Evidence for an interaction of herpes simplex virus with chondroitin sulfate proteoglycans during infections.** *Virology* 208:531–539
- Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, Shen R, Cowan F, Mindel A (1998) **A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infections.** *Br J Obstet Gynaecol* 105:275–280
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RA, Watts H, Berry S, Herd M, Corey L (1997) **The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy.** *N Engl J Med* 337:509–515
- Cirelli R, Herne K, Mc Crary M, Lee P, Tyring SK (1996) **Famciclovir: review of clinical efficacy and safety.** *Antivir Res* 29:141–151
- Cleary MA, Herr W (1995) **Mechanisms for flexibility in DNA sequence recognition and VP-16 induced complex formation by the OCT-1 POU domain.** *Mol Cell Biol* 15:2090–2100
- Connan L, Ayoubi J, Icart J, Halsz A, Thene M, Berrebi A (1996) **Intrauterine fetal death following maternal varicella infection.** *Eur J Gynecol Reprod Biol* 68:205–207
- Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E, Rebora A (1997) **Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea.** *Lancet* 349:1367–1368
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M (1994) **Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases.** *Lancet* 343, 1548–1551
- Florman AL, Gershon AA, Blackett PR, Nahmias AJ (1973) **Intrauterine infection with herpes simplex virus: resultant congenital malformation.** *JAMA* 225:129–132
- Frieden IJ (1995) **Childhood exanthems.** *Curr Opin Pediatr* 7:411–414
- Gelven PL (1996) **Fatal disseminated herpes simplex in pregnancy with maternal and neonatal death.** *South Med J* 89:732–734
- Ghiasi H, Kaiwar R, Nesburn AB, Slanina S, Wechsler SL (1994) **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* 68:2118–2126
- Haddad J, Simeoni U, Messer J, Willard D (1986) **Perinatal varicella.** *Lancet* June 28:1494–1495
- Harger JH, Pazin GJ, Armstrong JA, Breining MC, Ho M (1983) **Characteristics and management of pregnancy in women with genital herpes simplex virus infection.** *Am J Obstet Gynecol* 145:784–791
- Horowitz GM, Hankins GD (1992) **Early second trimester use of acyclovir in treating herpes zoster in a bone marrow transplant patient. A case report.** *J Reprod Med* 37:280–282
- Krause PR, Stanberry LR, Bourne L, Conolly B, Kurawadwala JF, Patel A, Strauss SE (1995) **Expression of the herpes simplex virus type 2 latency associated transcript enhances spontaneous reactivation of genital herpes in latently infected guinea pigs.** *J Exp Med* 181:297–306
- Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ, Andrews WW, Hauth JC, Lakeman F, Miller G (1998) **Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 179:846–851
- Kwong AD, Frenkel N (1989) **The herpes simplex virus virion host shutoff function.** *J Virol* 63:4834–4839
- Laforet EG, Lynch CL (1947) **Multiple congenital defects following maternal varicella: report of a case.** *N Engl J Med* 236:534–537
- Leib DA, Nadeau KC, Rundle SA, Schaffer PA (1991) **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 Natl Acad Sci USA* 88:48–52
- Lillycrop KA, Estridge JK, Lachmann DS (1994) **Functional interactions among different isoforms of the Oct-2 transcription factor expressed in neuronal cells.** *Biochem J* 298:245–248
- Meyers JD (1974) **Congenital varicella in term infants: risk reconsidered.** *J Infect Dis* 129:215–217
- Miller E, Cradock-Watson J, Ridehalgh MK (1989) **Outcome in newborn babies given anti varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella zoster virus.** *Lancet* ii:371–373
- Nahmias AJ, Keyserlin HH, Kerrick G (1983) **Herpes simplex.** In: Remington JS, Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant.* Saunders, Philadelphia, pp 156–190
- Newcomb WW, Brown JC (1994) **Induced extrusion of DNA from the capsid of herpes simplex virus type 1.** *J Virol* 68:433–440
- Overall JC Jr (1994) **Herpes simplex virus infectious of the fetus and the newborn.** *Pediatr Ann* 23:131–136
- Paryani SG, Arvin AM (1986) **Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella.** *N Engl J Med* 314:1542–1546
- Peacock JE, Sarubbi FA (1983) **Disseminated herpes simplex virus infection during pregnancy.** *Obstet Gynecol* 61 [3 Suppl]:13s–18s
- Pereira FA (1996) **Herpes simplex: evolving concepts.** *J AM Acad Dermatol* 35:503–520
- Peyramond D, Chidiac C, Lucht F, Perronne C, Saimot AG, Soussy JC, Stahl JP, Decazes JM (1998) **Management of infections due to the Varicella-zoster virus.** *Eur J Dermatol* 8:397–402
- Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure, June 1, 1984–June 30, 1993, MMWR, Oct 22, 1993**
- Prober CG, Gerson AA, Grose C, McCracken GH, Nelson JD (1990) **Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period.** *Ped Infect Dis J* 9:865–869
- Prober CG, Arvin AM (1995) **Commentary: Perinatal herpes-current status and obstetric management strategies: the pediatric perspective.** *Pediatr Infect Dis J* 14:832–835
- Rappersberger K, Stingl G, Wolff K (1999) **Kaposi's sarcoma.** In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen FK (eds) *Dermatology in general medicine.* McGraw-Hill, New York
- Roizman B, Sears AE (1996) **Herpes simplex viruses and their replication.** In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Straus SE (eds) *Virology.* Raven, New York, pp 2223–2295
- Rothe JM, Feder HM, Grant-Kels JM (1991) **Oral Acyclovir therapy for varicella and zoster infections in pediatric and pregnant patients: a brief review.** *Pediatric Derm* 8:236–242

39. Scharf A, Scherr O, Enders G, Helftenbein E (1990) **Virus detection in the fetal tissue of a premature delivery with congenital varicella syndrome.** *J Perinat Med* 18:317–322
40. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD jr (1996) **Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes.** *Obstet Gynecol* 87:69–73
41. Scott LL (1995) **Perinatal herpes: current status and obstetric management strategies.** *Pediatr Inf Dis J* 14:827–832
42. Smith RJ, Cowan FM, Munday P (1998) **The management of herpes simplex virus infection in pregnancy.** *Br J Obstet Gynecol* 105:255–260
43. Stagno S, Whitley RJ (1985) **Herpes simplex virus and Varicella Zoster virus infections.** *N Engl J Med* 313:1327–1330
44. Whitley RJ (1996) **Herpes simplex viruses.** In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Straus SE (eds) *Virology*. Raven, New York, pp 2297–2342
45. Whitley RJ (1994) **Neonatal herpes simplex virus infections: is there a role for immunoglobulin in disease prevention and therapy?** *Pediatr Inf Dis J* 13:432–438
46. Yeager AS, Arvim AM (1984) **Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus.** *Pediatrics* 73:188–193
47. Young EJ, Gerson AA (1983) **Chickenpox, measles and mumps.** In: Remington JS, Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Saunders, Philadelphia, pp 375–427
48. Young EJ, Chafizadeh E, Oliveira VL, Genta RM (1996) **Disseminated herpesvirus infection during pregnancy.** *Clin Inf Dis* 22:51–58
49. Zhu Z, Shaffer PA (1995) **Intracellular localization of the herpes simplex type 1 major transcriptional regulatory protein ICP4, is affected by ICP27.** *J Virol* 69:49–59

Eingegangen am 15. Dezember 1998

Angenommen am 3. Februar 1999

R. Jahn

Rudolf Maximilian Bohnstedt (1900–1970). Sein Leben und Werk

Gießen: W. Schmitz, 1998, 211 S.

„*Rudolf Maximilian Bohnstedt (1900–1970). Sein Leben und Werk* von Ruth Jahn. Wilhelm Schmitz-Verlag, Gießen 1998 aus der Reihe „Arbeiten zur Geschichte der Medizin in Gießen“, herausgegeben von J. Benedum Band 25 ISBN 3-87711-204-8 Gießen 1998.

Die vorliegende Schrift ist eine Dissertation der Autorin. Der Umfang beträgt 211 Seiten und gliedert sich in eine Einleitung, gefolgt von einer Biographie, die das Leben und das Werk Bohnstedts ausführlich detailliert. Am Ende findet sich eine Zusammenfassung, dann ein Anhang, der die Assistenten, Ober- und Assistenzärzte Bohnstedts angibt, ferner die Inauguraldissertationen aus Bohnstedts Klinik. Daran schließt sich eine Bibliographie. Ergänzt wird durch ein Verzeichnis der angekündigten Vorlesungen zwischen den Jahren 1950/51 und 1968/69, dann folgen die 1947 in Berlin erlassenen gesetzlichen Bestimmungen zur Bekämpfung und Behandlungen von Geschlechtskrankheiten und schließlich ein Abkürzungsverzeichnis und ein Bildnachweis, Literatur und Quellenverzeichnis und Personenregister.

Allein aus den Lebensdaten Bohnstedts ergibt sich zwangsläufig die Interferenz mit den politischen Umwälzungen der Zeit, die auch auf Bohnstedt selbst reflektierten. Für den Zeitgenossen ist diese Schilderung der politischen Schwierigkeiten und Querelen ebenso wie der schwierigen wirtschaftlichen Umstände ein eindrucksvolles Memento. Für den jüngeren Leser empfiehlt sich diese Darstellung, da nur auf Grund detaillierten Wissens über dieselben eine Beurteilung von Leben und Werk von Persönlichkeiten aus unserem Jahrhundert gemacht werden kann. Bohnstedt kam noch aus ei-

ner Zeit, die heute kaum mehr vorstellbar ist: Ein deutsches Haus in Rußland, in dem auch französisch Umgangssprache war; der spätere Dermatologe als Offiziersaspirant des Zaren; die Emigration nach Deutschland nach der Oktober-Revolution und all das, was sich an politischen, militärischen und wirtschaftlichen Katastrophen im Laufe bis nach der Mitte des Jahrhunderts angeschlossen hat.

Der Rezensent hatte die Ehre und das Vergnügen Prof. Bohnstedt, wenn auch nur flüchtig, kennenlernen zu dürfen. Neben Rudolf Schuppli in Basel war Rudolf Bohnstedt einer der wenigen Ordinarien in Mitteleuropa, die fließend Russisch sprachen. Er war auch einer jener Dermato-Venerologen, die einen Hauptakzent ihrer Tätigkeit praktisch und wissenschaftlich auf die Venorologie gesetzt hatten, etwas was nach Einführung der Antibiotika sehr viel seltener geworden ist. Die Lektüre dieser schönen Schrift ist jedem dermatohistorisch Interessierten, jedem Zeitgeschichtler innerhalb und außerhalb der Medizin, den Zeitgenossen, die Bohnstedt persönlich gekannt haben, sehr zu empfehlen.

Karl Holubar (Wien)