

Diplomarbeit

Virale Infektionen beim Neugeborenen

eingereicht von

Jasmin Ali

0310691

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am.....

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützt und dadurch stark motiviert haben.

Vordergründig bedanken möchte ich mich bei Hrn. Prof. Gallistl, der tatkräftig zum Fortschritt meiner Arbeit beigetragen hat, indem er mich durch sein stets freundliches Bemühen als Betreuer beratend zur Seite gestanden ist und mich dadurch exzellent unterstützt hat.

Zudem bedanke ich mich auch bei Herrn OA Dr. M. Danda, der mir Informationen zur aktuellen Therapieschemata bereitgestellt hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium überhaupt ermöglicht haben.

Danke sagen möchte ich auch all meinen Bekannten und Freunden, darunter vor allem jene, die mich während der Arbeit stark inspirierten.

„Wichtige Dinge dürfen nie den unwichtigen untergeordnet werden.“

Johann Wolfgang von Goethe

Zusammenfassung

Jährlich sind ein Drittel aller 4 Millionen Totgeburten unter Neugeborenen Folge von schweren Infektionen.

Während die Mortalität in den Industriestaaten aufgrund der verbesserten Lebensverhältnisse signifikant abgenommen hat, bleibt sie in den Entwicklungsstaaten nach wie vor problematisch.

Der Vor- und Nachteile des mütterlichen Stillens kommt hierbei eine große Rolle zu.

Diese Arbeit soll einen Überblick über Infektionskrankheiten beim Neugeborenen verschaffen, wobei insbesondere auf das Zytomegalievirus und das humane Immundefizienzvirus eingegangen wird.

Darüber hinaus legt sie ein spezielles Augenmerk auf den neuesten Stand in der ZMV Behandlung mit Impfstoffen, aktuelle Präventionen hinsichtlich der Mutter-Kind-Transmission, sowie Therapieschemata, die speziell an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt werden.

Abstract

One third of the annual 4 million newborn deaths are caused by severe infections. Whilst the mortality has decreased significantly in developed countries due to improved living standards, there remains a very high burden in developing countries where survival is similar (or worse) than the pre-antibiotic era.

On a global scale, preventing and treating infections in developing countries is one of the greatest challenges in modern medicine.

Although infants possess all the essential components of immune system at birth, these components are immature.

The importance of breast feeding cannot be overestimated and I will to address this in this thesis. In addition to the positive aspects you must also consider mother-to-child transmission of infection.

This thesis will give a review of infectious disease seen in newborn, with particular attention on Cytomegalovirus and human immunodeficiency virus.

I will give particular focus to prevention and therapy, including new developments in vaccination and mother-to-child transmission during delivery. I will describe how this is treated at Medical University Graz.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Definition	- 1 -
1.2 Epidemiologie.....	- 3 -
1.3 Pathogenese	- 4 -
1.4 Das Immunsystem Neugeborener (6-8).....	- 4 -
1.5 Aktive Immunität (10)	- 7 -
1.6 Passive Immunität (10)	- 10 -
1.7 Erklärung DNA und RNA Virus (11-13).....	- 11 -
1.8 Menschliche Milch (10,15)	- 13 -
1.9 Diagnose und Management (16).....	- 19 -
1.10 Prävention	- 20 -
1.10.1 Ursachen und Determinanten der Säuglingssterblichkeit (18).....	- 20 -
2 Methoden	- 22 -
3 Theorieteil	- 23 -
3.1 Zytomegalievirus	- 23 -
3.1.1 Allgemeines.....	- 23 -
3.1.2 Epidemiologie.....	- 25 -
3.1.3 Pathogenese(27).....	- 26 -
3.1.4 Pathologie	- 27 -
3.1.5 Symptome	- 28 -
3.1.6 Klinische Manifestationen (31)	- 31 -
3.1.7 Diagnostik	- 33 -
3.1.8 Differentialdiagnosen (27)	- 34 -

3.1.9	Therapie (37).....	- 35 -
3.1.10	Prävention	- 37 -
3.2	HIV	- 39 -
3.2.1	Einführung (46)	- 39 -
3.2.2	Epidemiologie.....	- 39 -
3.2.3	Pathophysiologie	- 41 -
3.2.4	Transmission	- 41 -
3.2.5	Symptome	- 45 -
3.2.6	Diagnose	- 46 -
3.2.7	Therapie und Prävention.....	- 47 -
3.2.8	Praktisches Vorgehen bei der Erstversorgung und im Wochenbett:(111) ..	- 51 -
4	Diskussion	- 52 -
5	Literaturverzeichnis	- 55 -

Glossar und Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center for Disease Control and Prevention (Behörde der Vereinigten Staaten)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GIT	Gastrointestinaltrakt
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
gp 41	Glykoprotein 41
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HAV	Hepatitis A Virus
HBs Ag	Hepatitis B Oberflächen Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HHV 1-8	humanes Herpesvirus Typ 1-8
HIV	human immunodeficiency virus (humanes Immunmangelvirus)
HLA-DR	Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes simplex Virus
IFN μ	μ Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
LBW	low birth weight

MMR	Masern, Mumps und Röteln
NaCl	Natriumchlorid
NK	Natürliche Killerzellen
NG	Neugeborenes
nm	nanometer
OPV	orales Poliovirus
PCR	Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RT-PCR	real time quantitative PCR
SGA	Small for gestational age
TNF-α	Tumornekrosefaktor
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZMV	Zytomegalievirus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Allgemeiner Virusaufbau(14)	- 11 -
Abbildung 2 Hämatoxylin-Eosin-gefärbte Lungenareale mit typischen Eulenaugeneinschlusskörpern.(27)	- 28 -
Abbildung 3 Kongenitale Zytomegalovirus Infektion(30).....	- 31 -
Abbildung 4 CT Scan: bei kongenitaler CMV Infektion (31).....	- 33 -
Abbildung 5 Mutter - Kind - Transmissionsraten von HIV (Prozent) ; Afrika, Nordamerika, Karibik, Europa:(66).....	- 40 -
Abbildung 6 Krankheitsspezifische Erkrankungen beim erworbenen Immundefizienzsyndrom, welche in 8086 Kindern unter 13 Jahren vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) diagnostiziert wurden.(69)	- 46 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auflistung verschiedener Infektionen - 1 -

Tabelle 2 Immunsystem Neugeborener (9)..... - 6 -

Tabelle 3 Immunologisch und pharmakologisch aktive Komponenten und Hormone, die in Muttermilch und menschlichem Kolostrum enthalten sind: (15) - 14 -

Tabelle 4 Hautmanifestationen (17)..... - 20 -

Tabelle 5 Sonographische Befunde bei einer kongenitalen ZMV Infektion (33-35) - 34 -

Tabelle 6 Differentialdiagnosen..... - 34 -

1 Einleitung

1.1 Definition

Insgesamt kann man über 28 verschiedene virale konnatale Infektionen zählen, die hier gleich zu Beginn angeführt werden:

Tabelle 1 Auflistung verschiedener Infektionen

Adenovirus - Infektionen	Parvovirus-B19-Infektionen
Rhinovirus- Infektionen	Herpes-simplex-Virus-Infektionen
Enterovirus- Infektionen	Varicella-Zoster-Virus-Infektionen
Influenzavirus-Infektionen	Zytomegalievirus-Infektionen
Parainfluenzavirus-Infektionen	Ebstein-Barr-Virus-Infektionen
Respiratory-syncytial-virus- Infektionen	Virale hämorrhagische Fieber
Metapneumovirus	Rabiesvirus-Infektionen
Masern	HIV-Infektion
Slow-virus-Infektionen	Atemwegsinfektionen
Röteln= Erythema infectiosum	FSME
Mumps	Hepatitis
Herpesvirus-Typ-6- Infektionen:Exanthema subitum	Infektiöse Mononukleose
Herpesvirus-Typ-7-Infektionen: Exanthema subitum	West- Nil- Virus
Herpesvirus-Typ-8-Infektionen	Lymphozytäres Choriomeningitis Virus

Nahimas gründete 1974 den Begriff „TORCH“ der sämtliche prä und postnatale Infektionen, die beim Embryo, Feten und Neugeborenen vorkommen, zusammenfasst.

Mittlerweile wurde der Begriff TORCH zu STORCH umgeändert.

S= Syphilis

T= Toxoplasmose gondii

O= „ other infectious microorganisms“ (andere infektiöse Mikroorganismen):
Varicella-Zoster- Virus, Hepatitis-B-Virus, Parvovirus B19, Treponema pallidum
u.a.

R= Rubellavirus (Rötelnvirus)

C= Cytomegalievirus (Zytomegalievirus)

H= Herpes-simplex-Virus

Diese Erreger können asymptomatische bis hin zu letale Verläufe zeigen (1)

1.2 Epidemiologie

Insgesamt gibt es laut WHO jährlich geschätzte 5 Millionen neonatale Todesfälle, davon sind 98% den Entwicklungsländern zuzuordnen (2,3).

Schwerwiegende Infektionen verursachen mehr als ein Drittel der jährlich 4 Millionen Todesfällen unter Neugeborenen. (4)

Sepsis und Meningitis sind verantwortlich für die meisten dieser Todesfälle.

Die neonatale Mortalität (Todesfälle in den ersten 28 Lebenstagen pro 1000 Lebendgeburten) liegt ungefähr bei 34.

Die meisten dieser Todesfälle passieren in der 1. Lebenswoche, am 1. Lebenstag.

Im Gegensatz dazu, steht die Mortalität in Industriestaaten, welche bei 5 liegt.

Die neonatale Mortalität in Asien liegt bei 34, in Afrika bei 42 und in Lateinamerika und der Karibik bei 17. Die Bandbreite der Variationen dieser Erkrankung innerhalb dieser Regionen ist dabei sehr unterschiedlich. So rangiert z.B. die neonatale Mortalität in Afrika von 68 in Liberia bis zu 11 in Südafrika.

Diskrepanzen entstehen oft durch einen verminderten Report, bei speziell Frühgeborenen und Small for dates Neugeborenen: In manchen Staaten werden Babies nicht registriert aufgrund von anfälligen Anmeldegebühren, strikter Verweigerung oder logistischen Schwierigkeiten.

In manchen Kulturen werden Babies in der Familie erst anerkannt wenn sie ein paar Tage bzw. Wochen alt sind, deshalb werden mögliche Todesfälle diesbezüglich erst gar nicht anerkannt.

Es wird allgemein geschätzt, dass die neonatale Mortalität in Entwicklungsländern bei ungefähr 20% liegt (5)

1.3 Pathogenese

Es werden fünf Typen für neonatale Infektionsquellen unterschieden:

1. Kongenitale Infektionen im Uterus erworben
2. Infektionen, die unter dem Geburtsprozess im mütterlichen Genitaltrakt erworben werden
3. Infektionen, die auf der Geburtenstation erworben werden
4. Infektionen, die zu Hause erworben werden, nach Verlassen der Geburtenstation
5. Infektionen, ausgelöst durch einen anatomischen Defekt, denen eine Immunerkrankung oder eine metabolische Abnormalität zugrunde liegt.

1.4 Das Immunsystem Neugeborener (6-8)

Das Immunsystem des Neugeborenen zeigt wesentliche Unterschiede zum Immunsystem eines älteren Kindes und Erwachsenen.

Neugeborene haben ein unreifes Immunsystem, das sehr empfänglich für mikrobielle Infektionen ist und ebenso zur Unfähigkeit eine effektive Immunantwort auf Impfungen aufzubauen, was zu frustrierenden Ergebnissen, hinsichtlich ihres Schutzes führt.

Die erhöhte Infektanfälligkeit in dieser Periode ist ursächlich auf den fehlenden Kontakt mit Fremdartigen sowie der physiologischen Unreife zurückzuführen.

Zelluläre Elemente sind in ausreichender Anzahl vorhanden, doch ist die physiologische Unreife vor allem auf eine beschränkte Exposition mit

Fremdantigenen sowie durch eine altersbedingte, eingeschränkte Expression von membranständigen und löslichen Molekülen zu erklären.

Neonatale T-Zellen können nur teilweise B-Zellen Hilfe leisten, was zu einer verminderten Kooperation zwischen T- und B- Zellen führt.

Im Vergleich zu T-Zellen des Erwachsenen produzieren die T.Zellen des Neugeborenen vor allem T-Zell Zytokine des Typs IL-2.

TNF- α , GM-CSF und IL-3, IL-4, IL-5 und IFN μ werden in geringerem bis nahezu keinem Ausmaß gebildet, da T-Zellen des Neugeborenen naiv sind, sprich bisher in keinen Kontakt mit Antigenen getreten sind.

Darüber hinaus besteht eine verlangsamte Ausbildung von T-Gedächtniszellen, die zu einer verminderten T-Zell Zytotoxizität, einer eingeschränkte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, sowie eine limitierte B-Zell Hilfe führt.

Neutrophile Granulozyten des Neugeborenen sind eingeschränkt vorhanden und können daher bei Infektionen nur in geringem Maße zu Verfügung gestellt werden. Deshalb ist auch die Fähigkeit zur Chemotaxis dieser Granulozyten vermindert.

Im Gegensatz dazu ist die Phagozytose normal ausgebildet und stellt nur eine Gefahr da, wenn in den ersten Lebensmonaten wichtige Serumfaktoren, Opsonine, fehlen.

Die relative Monozytenanzahl pro Volumeneinheit des Neugeborenen entspricht denen des Erwachsenen.

Monozyten können jedoch nicht effizient an den Ort der Entzündung gelangen und ebenso ist die Produktion proinflammatorischer Zytokine verändert.

Im Gegenzug dazu ist die Phagozytose der Monozyten Neugeborener gleich wie bei jenen eines erwachsenen Menschen.

Ebenso nur zu etwa 50 % ist die Synthese der einzelnen Komplementfaktoren im Vergleich zum späteren Leben vermindert, was zur Folge hat, dass die Proteinkaskade eingeschränkt ist.

Tabelle 2 Immunsystem Neugeborener (9)

ERWORBENE IMMUNITÄT	
Humorale Immunität	
IgG	Bei Geburt ist die IgG-Konzentration bei der Mutter und beim Neugeborenen etwa gleich
IgM	Erreicht im Alter von 1 Jahr ca. 60% der Erwachsenenkonzentration
IgA	Erreicht im Alter von 1 Jahr nur ca. 20% der Erwachsenenkonzentration
Sekretorisches IgA	Ist bereits 10 Tage nach der Geburt in ausreichenden Mengen nachweisbar
Zelluläre Immunität	↓T-zelluläre Zytotoxizität und ↓Zytokinproduktion
ANGEBORENE IMMUNITÄT	
Neonatale Monozyten	↓ Chemotaxis ↓ Kapazität zur Phagozytose ↓ Kapazität Keime intrazellulär abzutöten
Neutrophile Granulozyten	↓ Adhärenz, Migration und Opsonierung
NK-Zellen	↓ Zytotoxizität

1.5 Aktive Immunität (10)

Aktive Immunität involviert die Verabreichung des gesamten oder eines Teiles eines Mikroorganismus bzw. eines modifizierten Produkts eines Mikroorganismus (z.B.: ein Toxin, ein gereinigtes Antigen, oder ein Antigen welches genetisch hergestellt wurde). Dadurch wird eine immunologische Antwort hervorgerufen, die eine natürliche Infektion imitiert aber für gewöhnlich nur ein kleines bis gar kein Risiko für den Empfänger mit sich bringt.

Manche immunisierende Agenzien bewirken einen lebenslangen Schutz gegen bestimmte Erkrankungen, manche bewirken einen Teilschutz und wiederum andere müssen in regelmäßigen Abständen wieder verabreicht werden.

Die Effektivität einer Impfung oder eines Toxins wird bemessen durch die Evidenz des Schutzes gegen natürliche Krankheiten.

Die Induktion von Antikörpern ist üblicherweise eine indirekte Messung des Schutzes, doch unter manchen Bedingungen, z.B. bei Pertussis, ist der Umfang der immunologischen Antwort welche mit dem Schutz korreliert nicht vollständig geklärt, denn Serum- Antikörper Konzentrationen geben nicht immer Aufschluss über einen ausreichenden Schutz.

Die Verabreichung eines intakten infektiösen Agens kann lebendig(abgeschwächt) oder getötet (inaktiviert) durchgeführt werden.

Viele virale Impfstoffe beinhalten lebend-abgeschwächte Viren.

Obwohl die aktive Infektion (mit viraler Replikation) auf die Verabreichung dieser Vakzinen folgt, bewirkt diese nur eine geringe bis gar keine Wirtsreaktion.

Die Impfstoffe für gewisse Viren, aber den Großteil der Bakterien sind inaktiviert, haben gereinigte Komponenten oder wurden chemisch konjugiert mit immunbiologisch aktiven Proteinen (z.B.: Tetanus Toxin). Viren und Bakterien die

inaktiviert, gereinigt oder konjugiert wurden, sind nicht fähig sich im Wirt zu replizieren. Deshalb müssen diese Impfstoffe eine ausreichende Antigen-Menge enthalten um die gewünschte Immunantwort zu stimulieren.

Die Aufrechterhaltung einer langandauernden Immunität mit inaktivierten viralen oder bakteriellen Impfstoffen kann eine periodische Verabreichung einer Booster Dosis erforderlich machen.

Immunisierende Antigene:

Aktive immunisierende Antigene: Bestimmte Impfstoffe bestehen aus einem einzelnen Antigen welches ein hoch definierter Bestandteil ist (z.B.: Tetanus oder Diphtherie Toxin). In anderen Impfstoffen, gibt es Antigene die eine ausreichende protektive Immunantwort hervorrufen, welche in ihrer chemischen Komposition und ihrer Anzahl variieren (azellulärer Pertussis Komponenten, Haemophilus Influenza Typ b, und Pneumokokken und Meningokokken Produkte). Impfstoffe welche durch abgeschwächte Erreger verabreicht werden (MMR, OPV), getötete Viren (verbesserte inaktivierter Poliovirus und Influenza Impfstoffe) und immunologisch aktive virale Fragmente, die in einen Impfstoff mittels rekombinanter Technologie hergestellt wurden (z.B.: Hepatitis B Impfstoff) produzieren sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort und sichern dadurch einen Langzeitschutz.

Konjugiertes Agens:

Trägerproteine von geprüften immunologischen Potenzial (Tetanus Toxin, Diphtherie Toxin, Meningokokken-Außenmembran Proteine) welche chemisch kombiniert mit weniger immunogenetischen Polysaccharid Antigenen (Haemophilus Typ b, Meningokokken und Pneumokokken Polysacchariden) verstärken den Typ

und die Stärke der Immunantwort mit unreifen Immunsystem und kommen dabei vor allem bei Kindern unter 2 Jahren zur Anwendung.

Suspendierte Flüssigkeiten:

Diese Flüssigkeiten können Proteine oder andere Bestandteile, die von einem Medium oder einem biologischen System abgeleitet werden, welche den Impfstoff produzieren, enthalten (z.B.: Ei-Antigene, Gelatine oder gewebskultivierte Antigene).

Präservative, stabilisierende und antimikrobielle Agenzien:

Eine große Anzahl von Chemikalien (z.B.: Thiomersal, Neomycin, Streptomycin Sulfate) werden hauptsächlich zur Verhinderung bakteriellen Wachstums oder zur Stabilisierung eines Antigens eingesetzt. Allergische Reaktionen können dabei auftreten, sofern der Empfänger sensitiv auf eines oder mehrerer dieser Zusatzstoffe ist. Wenn möglich sollte diese Reaktion daher im Voraus bedacht werden, in dem man die Wirts-Hypersensitivität auf spezifische Impfstoffkomponenten identifiziert.

Adjuvanzen: Ein Aluminium Salz wird häufig eingesetzt um die Immunogenität zu steigern und um den stimulierenden Effekt zu verlängern. Dies gilt speziell bei Impfstoffen die inaktive Mikroorganismen oder deren Bestandteile enthalten (z.B. Hep B und Diphtherie und Tetanus Toxine).

1.6 Passive Immunität (10)

Passive Immunisierung bezeichnet die Verabreichung von präformierten Antikörpern an einen Empfänger.

Passive Immunität ist unter folgenden Umständen zur Prävention und Verbesserung von Infektionskrankheiten indiziert:

Bei Personen, welche eine Defizienz bei der Synthese von Antikörpern besitzen, welches ursächlich auf einen kongenitalen oder erworbenen B-Lymphozyten Defekt zurückzuführen ist, allein oder in Kombination mit anderen Immundefekten.

Bei Personen, die empfänglich für bestimmte Krankheiten sind und dabei bestimmten Infektionen exponiert werden (z.B.: ein Kind mit Leukämie wird Varizellen oder Masern exponiert) oder wenn die Zeit keinen adäquaten Schutz gewährleistet, bei aktiver Immunisierung (z.B.: nach gewissen postexpositionellen Situationen involviert mit Masern, Rabies oder HBV).

Therapeutisch, wenn eine Erkrankung bereits präsent ist, Antikörper können dabei die Wirkung eines Toxins verbessern bzw. helfen sie zu unterdrücken (z.B.: Lebensmittel oder Wund Botulismus, Diphtherie oder Tetanus) oder eine inflammatorische Antwort unterdrücken (z.B.: Kawasaki-Syndrom).

Passive Immunisierung wird mittels vielfältigen Methoden vollzogen.

Die Wahl des Verfahrens wird vom Typ des vorhandenen Produkts, vom Typ des erwünschten Antikörpers, der Verabreichungsrouten, -zeit und anderen Überlegungen bestimmt.

Diese Produkte inkludieren Immunglobuline und spezielle („hyperimmune“) IG Aufbereitungen, welche intramuskulär, intravenös verabreicht werden. Daneben kommen auch menschliches Plasma und Antikörper tierischer Herkunft zum Einsatz.

1.7 Erklärung DNA und RNA Virus (11-13)

Viren sind 20 - 100 nm groß und wurden erst im 20. Jahrhundert mittels der Elektronenmikroskopie erkannt.

Sie sind auf die Vermehrung von Wirtszellen angewiesen, deren Biosynthesemechanismen erneut infektiöse Partikel hervorbringen.

Diese recht einfach gebauten Viruspartikel werden Virione genannt.

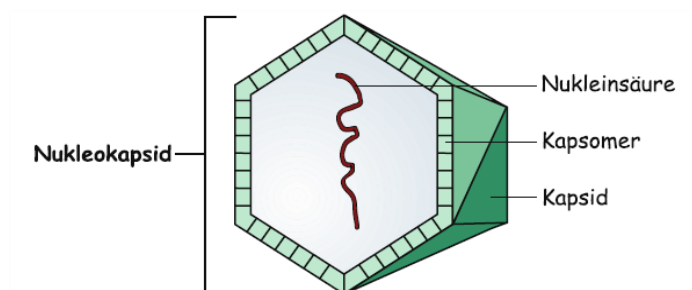
Ein Virus ist wie folgt aufgebaut: Die Nukleinsäure ist von einem Kapsid (äußere Protein-oder Lipoproteinhülle) umgeben und bildet somit das Nukleokapsid.

Das Kapsid besteht aus morphologischen Untereinheiten, den Kapsomeren. Diese Kapsomere sind aus Polypeptiden zusammengesetzt.

Einige Virione weisen noch eine Hülle (Envelope) vor, bestehend aus Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten, welche das Nukleokapsid umgeben und ein Unterscheidungskriterium einzelner Viren darstellen.

Lipidhaltige Viren sind gegen Umwelteinflüsse sehr empfindlich. HIV-1 und -2 und das Rötelnvirus zählen zu diesen.

Abbildung 1 Allgemeiner Virusaufbau(14)



Viren werden nach Art ihres Genoms klassifiziert.

Diese Genome bestehen aus viralen Nukleinsäuren, entweder DNA oder RNA, welche Informationen für die Strukturproteine eines Virus tragen.

Folgende Arten werden unterschieden:

(+)- RNA –Viren:

Dieser Strang ist der mRNA gleichzusetzen und kann durch ein Ribosom laufen und somit sofort Proteine entstehen lassen.

Wichtige Vertreter: Polioviren, Rötelviren, HAV + HCV

(-)- RNA- Viren:

Dieser Strang muss zuerst in einen komplementären Strang mittels der RNA- abhängigen Polymerase in (+)- RNA umgeschrieben werden.

Wichtige Vertreter: Masernvirus, Mumpsvirus, Influenzavirus, Ebolavirus.

Retroviren:

Diese Viren verfügen über eine reverse Transkriptase (= virales Enzym), welches das RNA- Genom in DANN umschreiben kann.

Wichtige Vertreter: HIV, sowie Onkoviren

DNA-Viren:

Hier wird (+) RNA in DNA umgeschrieben, teilweise nachdem das virale Genom in das zelluläre Genom eingebaut wurde.

Wichtige Vertreter:

Herpes-simplex Virus, HBV, VZV, EBV, Adenoviren.

1.8 Menschliche Milch (10,15)

Stillen verschafft Kindern zahlreiche gesundheitliche Benefite, u.a. den Schutz gegenüber Morbidität und Mortalität vor Infektionskrankheiten, bakterieller, viraler und auch parasitärer Herkunft.

Darüber hinaus ist es eine ideale Quelle kindlicher Ernährung, da sie vorwiegend unkontaminiert von umweltlichen Pathogenen ist und auch protektive Faktoren wie z.B. Zellen, spezielle sekretorische Antikörper, angeborene Faktoren wie Glykokonjugate und anti-inflammatorische Komponenten enthält.

Gestillte Kinder haben hohe Konzentrationen an protektiven Bifidobakterien und Laktobacillen in ihrem Gastrointestinaltrakt, was die Resistenz gegenüber pathogenen Organismen fördert.

Es ist außerdem bewiesen, dass menschliche Milch die Entwicklung des Immunsystems Neugeborener fördert.

Der Schutz menschlicher Milch ist sehr gut für Pathogene, die gastrointestinale Infektionen auslösen, nachgewiesen.

Darüber hinaus schützt menschliche Milch vor Otitis media, invasiven Haemophilus influenza Typ b Infektionen, RSV Infektionen und anderen Atemwegsinfektionen.

Muttermilch enthält eine Vielzahl antiinfektiöser Faktoren, u.a. sekretorische IgA Antikörper, Lysozyme und Lactoferrin. Darüber hinaus, ist Muttermilch reich an Rezeptor Analogen für gewisse epitheliale Strukturen die Mikroorganismen brauchen um sich an Wirtsgewebe attachieren zu können. Dies stellt einen initialen Schritt bei Infektionen dar.

Tabelle 3 Immunologisch und pharmakologisch aktive Komponenten und Hormone, die in Muttermilch und menschlichem Kolostrum enthalten sind: (15)

		Hormon und hormonähnliche Substanzen
Löslich	Zellulär	
Immunologisch spezifisch	Immunologisch spezifisch	Epidermaler Growth Factor
slgA (11S), 75 IgA, IgG, IgM, IgE	T-Lymphozyten	Prostaglandine
IgD, sekretorische Komponenten	B-Lymphozyten	Neurotensin
T-Zell Produkte	Helferzellen	Relaxin
Histokompatibilitätsantigene	Neutrophile	Somatostatin
unspezifische Faktoren	Makrophagen	Bombesin
Komplement	Epithelzellen	Gonadotropin
Chemotaktische Faktoren		Ovarialsteroid
Komplement		Thyroid Releasing Hormon
Chemotaktische Faktoren		Thyroid stimulierendes Hormon
Properdin		Thyroxin und triiodothyronin
Interferon		Adrenocorticotropin
α -Fetoprotein		Kortikosteroide
Bifidus Faktor		Prolactin
Antistaphylokokken Faktor		Erythropoietin
Antiadhärente Substanzen		Insulin
Epidermaler Growth Faktor		
Folsäuren-Absorptionsverstärker		
Antivirale Faktoren		
Migrationsinhibitions Faktor		
Träger-Proteine		
Lactoferrin		
Transferrin		
B 12 Bindeprotein		
Kortikoid- Bindeprotein		
Enzyme		
Lysozym		
Lipoproteinlipase		
leukozytäre Enzyme		

Effekte der mütterlichen Immunisierung auf das Neugeborene:

Frauen, die keine empfohlene Immunisierung vor oder während der Schwangerschaft erhalten haben, können auch in der Nachgeburtsperiode unabhängig von ihrem Laktationsstatus immunisiert werden.

Es existiert keine Evidenz über valide Bedenken gegenüber potenzieller Gegenwärtigkeit von Lebendviren in Impfstoffen in mütterlicher Milch, wenn die Mutter in der Laktationszeit immunisiert wird.

Auch Rubella seronegativer Mütter, welche in der Schwangerschaft nicht immunisiert wurden sollten in der Nachgeburtsperiode geimpft werden.

Wirksamkeit von Immunisierungen bei gestillten Säuglingen:

Säuglinge sollten gemäß des empfohlenen Impfschemas unabhängig ihres Stillstatus immunisiert werden. Die Immunogenität einiger kürzlich empfohlener Vakzinen wird durch das Stillen verbessert, unklar ist jedoch ob die Wirksamkeit dieser Impfstoffe verbessert wird. Obwohl hohe Konzentrationen vom Antipoliavirus-Antikörper in der Milch mancher Mütter prinzipiell mit der Immunogenität von oralem Polio Impfstoff interferiert, konnte diese Assoziation nicht wirklich belegt werden.

Dies betrifft jedoch nicht den inaktivierten Poliovirus Impfstoff.

Transmission der 4 geläufigsten infektiösen Agenzien über die Muttermilch:

1- Zytomegalievirus:

Auch wenn eine Transmission von ZMV über die Muttermilch erfolgt ist, ist eine Erkrankung beim Neugeborenen ungewöhnlich. Dies ist mutmaßlich auf die passive Übertragung mütterlicher Antikörper zurückzuführen.

Frühgeburten haben dabei ein höheres potenzielles Risiko einer symptomatischen Erkrankung und Spätfolgen.

Sauglinge von ZMV seronegativen Müttern, die unter der Laktation serokonvertieren und Frühgeburten mit niedrigen Konzentrationen an transplazentär erworbenen mütterlichen ZMV Antikörpern können symptomatische Erkrankungen mit schwerwiegenden Spätfolgen entwickeln, wenn sie ZMV über das Stillen erwerben.

Entscheidungen über das Stillen von unreifen Säuglingen deren Mütter ZMV seropositiv sind, sollte dabei Überlegungen die den potenziellen Benefit von Muttermilch und das Risiko einer ZMV Transmission betreffen, mit einbeziehen.

Die Pasteurisierung von Milch inaktiviert ZMV: gefrorene Milch (-20 Grad Celsius) setzt virale Titer herab, eliminiert jedoch nicht verlässlich ZMV.

2- Hepatits B Virus:

HBs Ag konnte in der Muttermilch von Hbs Ag positiven Müttern nachgewiesen werden. Studien von Taiwan und England konnten jedoch belegen, dass das Stillen bei Hbs Ag-positiven Müttern nicht signifikant zum Risiko einer Infektion ihres Säuglings beiträgt.

In den Vereinigten Staaten bekommen diese Säuglinge daher HBV Immunglobuline verabreicht und desweiteren eine Serie von 3 Dosen des HBV Impfstoffs, um dadurch effektiv dem theoretischen Risiko einer Transmission entgegenzusteuern. Es ist nicht nötig den Beginn des Stillens hinauszuzögern wenn der Säugling bereits immunisiert wurde.

3- Hepatitis C Virus:

HCV RNA und HCV Antikörper konnten in der Muttermilch infizierter Mütter nachgewiesen werden. Eine Transmission von HCV über die Muttermilch ist bei anti HCV positiven, anti HIV negativen Müttern nicht dokumentiert worden.

Mütter infiziert mit HCV sollten jedoch darüber aufgeklärt werden, dass eine Transmission über die Muttermilch möglich ist. Gemäß der Guidelines des US Public Health Service, ist eine mütterliche HCV Infektion keine Kontraindikation für das Stillen.

Die Entscheidung über das Stillen sollte jedoch auf einer kenntnisreichen Diskussion zwischen Mutter und zuständigen Gesundheitsbeauftragten basieren.

4- Humanes Immundefizienz-Virus:

Dieses Virus konnte von der Muttermilch isoliert werden und kann über das Stillen übertragen werden. Das Risiko einer Transmission ist bei Frauen, die während der Laktationszeit HIV erwerben, höher als bei Frauen mit präexistenter Infektion.

Bei Bevölkerungen wie in den Vereinigten Staaten, in welchem das Mortalitätsrisiko für Infektionskrankheiten und Unterernährung sehr niedrig ist und in welchem sich eine gesicherte und effektive Alternative zum Stillen anbieten

lässt, wird HIV infizierten Müttern geraten ihr Kind nicht zu stillen und auch keine Milch zu spenden.

Alle Schwangeren in den Vereinigten Staaten sollten sich auf HIV testen lassen.

Leider sind keine Studien über die Sicherheit über das Stillen bei Müttern, die eine hochdosierte antiretrovirale Therapie erhalten, verfügbar.

In Gebieten in welchen Infektionskrankheiten und Unterernährung eine wichtige Ursache für die Mortalitätsrate im frühen Kindesalter darstellen, ist die Frage über ein mögliches Stillen viel komplexer.

Die WHO hat festgelegt, dass Mütter, die mit HIV infiziert wurden, ein Muttermilchersatz dem Stillen vorzuziehen ist, vorausgesetzt das Risiko eines Ersatzstillens ist niedriger als das potenzielle Risiko einer HIV Transmission.

Die Umsetzung dieses Vorschlags birgt jedoch viele Hürden.

Die WHO betont die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Förderung des Stillens bei Müttern mit HIV negativen oder unbekannten HIV Status, und einen verbesserten Zugang zur HIV Beratung und Tests, sowie staatliche Bemühungen, um einen sicheren, ununterbrochenen Zugang zu adäquaten Muttermilchsubstitution zu gewährleisten.

1.9 Diagnose und Management (16)

Bei konnatalen Infektionen gilt, dass sie häufig mit einer Hypotrophie des Neugeborenen einhergehen, jedoch haben nur wenige SGA Neugeborene eine konnatale Infektion.

Zur diagnostischen Suche eines TORCH sollten mind. 2-3 folgender Symptome konnataler Infektionen vorhanden sein:

Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Lymphknotenschwellung, Augenbefall, Krampfanfällen, Hydrozephalus, zerebrale Verkalkungen, Schwerhörigkeit, Thrombozytopenie, Anämie, Hämolyse, Diarrhö, Pneumonie oder Hautinfiltrate
z.B.: „blueberry muffins“

Bei perinatal erworbenen Infektionen:

Husten, Dyspnoe, Stridor, seröse oder schleimige Sekretion der Atemwege.

Konjunktivitis.

Hepatosplenomegalie.

Ungeklärter Ikterus z.B. mit Transaminasenerhöhung.

Geblähtes Abdomen, schleimig, wässrige Stühle etc.

Symptome einer Enzephalitis wie Lethargie, Krampfanfälle, Apnoen.

Viele dieser viralen Infektionen manifestieren sich mit Exanthemen.

Fieber, Lymphknotenschwellung, Meningismuszeichen

Tabelle 4 Hautmanifestationen (17)

makulopapulöse Hautausschläge	Masern, Röteln, Parvovirus B 19, HHV 6 und 7, Echo – und Coxsackieviren, EBV, CMV, Dengue, Hepatitis B
vesikuläre Hautausschläge	VZV, HSV, Coxsackie und Enteroviren
pustulöse Hautausschläge	Pockenviren
noduläre Hautausschläge	Papillomaviren, Adenovirus 37, Molluscum contagiosum

1.10 Prävention

1.10.1 Ursachen und Determinanten der Säuglingssterblichkeit (18)

Die neonatale Sterblichkeit ist v.a. auf Infektionen (32%), Geburtsasphyxie und Verletzungen (29%) und auf Komplikationen der Unreife (24%) zurückzuführen.

Die mütterliche Gesundheit während der Schwangerschaft, unter der Geburt und nach der Geburt steht in engem Zusammenhang mit der Gesundheit des Neugeborenen.

LBW, eine Eigenschaft, die mit dem sozialen Status der Mutter assoziiert ist, gilt als umfassender Indikator für neonatale Gesundheit und Überlebenschancen und ist der zugrunde liegende Faktor, der für 40-80% der Säuglingssterblichkeiten verantwortlich ist.

Das ist vor allem von Bedeutung in Süd-Ost Asien, wo die LBW Raten die höchsten sind und dabei fast ein Drittel der Gesamtrate erreichen.

Eine gewichtige Anzahl von fetaler und neonataler Morbidität und Mortalität in Entwicklungsländern könnte durch weitmaschige Umsetzungen von bewährten und leistbaren Interventionen während der Schwangerschaft, unter und nach der Geburt verhindert werden.

Um dies verwirklichen zu können, müssten politische Entscheidungsträger und andere Interessensgruppen die neonatale Gesundheit als essentiellen und nachhaltigen Schritt, was die kindliche Überlebensrate und die mütterliche Gesundheit betrifft, betrachten.

Dies impliziert die Anerkennung darüber, dass neonatale Gesundheit leistbar ist und dass in der Routine lebensrettende Maßnahmen, nicht unbedingt mit hoch technologisierten Krankenhäusern und Spezialisten in Verbindung stehen.

Die Säuglingssterblichkeit kann also reduziert werden, auch wenn der sozioökonomische Entwicklungsstatus fehlt.

2 Methoden

Zur Erstellung dieser Arbeit dienten vor allem medizinische Datenbasen wie Pubmed, Medline sowie urheberrechtlich veröffentlichte Bücher im Internet.

Schlüsselwörter bei der Suche waren vor allem „ Neonatal infectious disease“, connatal viral disease“.

Darüber hinaus standen Bücher der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz und der St. George Universität London zur Verfügung.

Das Literaturverzeichnis wurde mittels Refwork erstellt.

Dazu musste ein Gruppencode-Zugang über den It - Servicebereich der Meduni Graz eingeholt werden.

Nach vorangegangener Recherche literarischer Werke, wurden im Anschluss online Datenbasen über Refwork importiert, um eine Referenzliste erstellen zu können

Dann erst konnte man aus den hinzugefügten Referenzen, das Verzeichnis erstellen. Vereinzelt mussten Referenzen manuell eingegeben werden.

Ebenso standen mir durch die Absolvierung meiner chirurgischen Fächergruppe am King`s College London über den Athens Account sämtliche Journals zur Verfügung.

3 Theorieteil

3.1 *Zytomegalievirus*

3.1.1 Allgemeines

ZMV umfasst eine Gruppe von Viren, welche aus der Familie der Herpesviren stammen und die bekannt sind für ihr ubiquitäres Vorkommen beim Menschen und bei vielen anderen Säugetieren.

In vivo und in vitro Infektionen mit ZMV sind extrem speziesspezifisch und resultieren in einer charakteristischen Zytopathologie von stark vergrößerten Zellen, die intranukleäre und zytoplasmatische Einschlüsse besitzen.(19)

Die auffallend großen Zellen, die eulenaugenförmige Einschlüsse besitzen, wurden erstmals 1904 von Ribbert in den Nieren eines totgeborenen Säuglings mit kongenitaler Syphilis erwähnt. (20)

Der Terminus *Zytomegalievirus* wurde 1960 von Weller und Kollegen geprägt, um den zuvor verwendeten Begriff zytomegalische Einschlusskrankheit (englisch CID= cytomegalic inclusion disease) zu ersetzen.(21)

Die ZMV Züchtung in vitro führte zu einer schnellen Entwicklung von serologischen Methoden wie z.B. Neutralisation und Komplementfaktor Fixationen. Unter der Verwendung dieser Antikörper-Analysen und der Möglichkeit zur viralen Isolation, konnten einige Untersuchungen zeigen, dass ZMV ein bedeutendes Pathogen für den Menschen darstellt.

Dieses historische Virus, wie auch viele andere Mitglieder aus der Herpesvirus Familie, infiziert fast jeden Menschen einmal zeitlebens.(21,22)

Eine Evidenz dieser Infektion konnte in allen Kulturen getestet werden.

Das Alter des Erwerbs einer Infektion differiert jedoch unter den verschiedenen geografischen und sozioökonomischen Gruppen, was zu beträchtlichen Unterschieden in der Prävalenz von ZMV führte.

Die Naturhistologie der menschlichen ZMV Infektion ist sehr komplex. Nach einer Primärinfektion resistieren virale Produkte für Monate und sogar Jahre bevor das Virus latent wird. Episoden von wiederkehrenden Infektionen mit neuerlichem viralem Auswurf sind häufig auch Jahre nach der Primärinfektion möglich.

Diese Episoden von sich wiederholenden Infektionen werden durch Reaktivierungen des latenten Virus sowie von Reinfektionen mit antigenetisch diversen Ketten von ZMV verursacht.

In immunkompetenten Wirten, verlaufen ZMV Infektionen typischerweise subklinisch. Dennoch gilt, tritt eine ZMV Infektion während der Schwangerschaft auf, hat es zwar für die Mutter keine Konsequenzen, kann aber auf den Fetus schädliche Auswirkungen haben.

Obwohl immungeschwächte Wirte ZMV Infektionen relativ gut tolerieren, ist unter bestimmten Umständen, wie z.B. bei AIDS Patienten und Knochenmarkstransplantierten, ein schwerwiegender, lebensbedrohender Verlauf möglich.

Aufgrund eines lang andauernden und engen Wirts Parasiten Verhältnis, sind viele, wahrscheinlich tausende genetisch differierende Ketten von ZMV entstanden und zirkulieren somit in der Öffentlichkeit.(23)

3.1.2 Epidemiologie

Das menschliche Zytomegalievirus ist hoch speziesspezifisch und der Mensch ist sein einziges Reservoir.

Das Zytomegalievirus ist endemisch und hat keine saisonale Abhängigkeit.

Die Prävalenz von ZMV Antikörpern steigt mit dem Alter an, jedoch ist der geografische, ethnische und sozioökonomische Hintergrund stark variabel zum Erwerb einer ZMV Infektion.

Im Allgemeinen ist die Prävalenz einer ZMV Infektion in Entwicklungsländern höher als in den Industriestaaten. Diese Differenz ist vor allem in der Kindheit auffallend. So ist z.B. in Sub-Sahara Afrika, Südamerika und im Süd Pazifik, die Rate von seropositiven Kindern zwischen 95 und 100%, während man in Großbritannien und in bestimmten Staaten der Vereinigten Staaten herausgefunden hat, dass die Rate der seropositiven Kindern im selben Alter unter 20% ist.

Ebenso variiert das Immunitätslevel unter Frauen im gebärfähigen Alter.

Die Identifikation des Pathogens als Herpesvirus führte zum Beweis, dass die mütterliche ZMV Infektion transplazentar dem Fetus übertragen werden kann.

Ungefähr 0,6% - 0.7% der Kinder kommen mit kongenitaler ZMV Infektion, welche im Urin oder in der Speichelflüssigkeit kurz nach der Geburt nachgewiesen wird, zur Welt.(24)

11% der infizierten Kinder sind symptomatisch zum Geburtszeitpunkt.

Die meisten ZMV Infektionen werden dem Fetus durch mütterliche Virämie, bei Frauen mit einer bereits bestehenden ZMV Infektion übertragen.

Die Transmission erfolgt in 1,4 % aller Schwangerschaften. In diesen Fällen sind Spätfolgen beim Neugeborenen untypisch. Davon abzugrenzen sind neu detektierte ZMV Infektion der Mutter, welche in 0,7%-4,1% aller Schwangerschaften vorkommen und eine Übertragung auf den Fetus von rund 32% der Fälle mit sich bringt und welche viel eher zu einer fetalen Schädigung führt.

Infizierte Neugeborene dieser Art sterben zu 0,5% und über 17-20% tragen permanente Behinderungen mit sich. Diese Rate ist somit höher als jene, welche mit einem Down Syndrom, fetalem Alkoholsyndrom oder Neuralrohrdefekten vergesellschaftet ist.(24-26)

Größtenteils werden infizierte Kinder von jenen Müttern geboren, deren Schwangerschaft unkompliziert verlief und welche sich einer ZMV Infektion während ihrer Schwangerschaft nicht bewusst waren. Mütter, dieser Neugeborenen werden mit verheerenden Konsequenzen konfrontiert: u. a.: Enzephalitis, Nervus opticus Atrophie, cochleäre Zerstörung. Sensoneurinaler Hörverlust, welcher zum häufigsten Symptom zählt, kann sich dabei erst Monate oder sogar Jahre nach der Geburt manifestieren.

3.1.3 Pathogenese(27)

Das Zytomegalievirus ist ein Doppelstrang DNA Virus und ist Mitglied der Herpesviridae Familie. Die anderen Familienmitglieder inkludieren HHV-1 und HHV-2, VZV, HHV-6, HHV-7 und HHV-8. ZMV teilt viele Eigenschaften mit anderen Herpesviren, darunter das Genom, Virionenstrukturen und die Fähigkeit latente und persistierende Infektionen auszulösen.

ZMV verfügt über das größte Genom aller Herpesviren. Humanes ZMV wächst nur in menschlichen Zellen und repliziert sich am besten in humanen Fibroblasten.

Es existieren genetisch multiple unterschiedliche Stämme von ZMV.

Unterschiede im Genotyp sind möglicherweise mit unterschiedlicher Virulenz behaftet.

Infektionen mit mehr als einem Stamm des ZMV sind möglich und konnte in Organtransplantierten beobachtet werden.

Duale Infektion ist eine mögliche Erklärung für kongenitale ZMV Infektionen bei Kindern und ZMV-seropositiven Müttern.

3.1.4 Pathologie

Das ZMV ist ein lytisches Virus welches einen zytopathischen Effekt in vitro und in vivo zeigt.

Das pathologische Merkmal einer ZMV Infektion sind vergrößerte Zellen mit viralen Einschlusskörpern. Zellen die eine Zytomegalie vorweisen, können auch bei Infektionen, die durch andere Betaherpesviridae hervorgerufen werden, gesichtet werden.

Die mikroskopische Beschreibung lautet „Eulenaugenzellen“.

Obwohl sie diagnostisch bedeutsam sind, sind diese histologischen Befunde nur minimal oder gar nicht nachweisbar in den infizierten Organen.

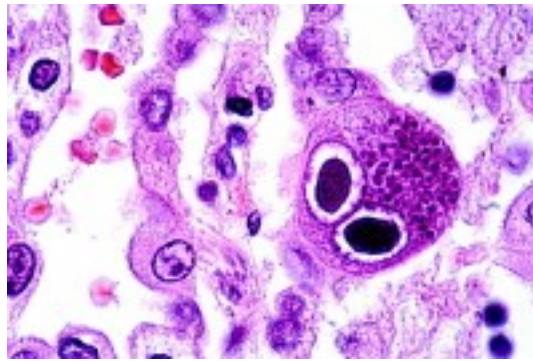


Abbildung 2 Hämatoxylin-Eosin-gefärbte Lungenareale mit typischen Eulenaugeneinschlusskörpern.(27)

Sobald der Wirt infiziert ist, kann ZMV DNA mittels Polymerase Kettenreaktion in allen Zelllinien und Organsystemen des Körpers nachgewiesen werden.

Unmittelbar nach der Initialinfektion, infiziert ZMV Epithelzellen der Speicheldrüsen, was in einer persistierende Infektion und vermehrter viraler Auswurfrate resultiert.

Infektionen des Genitourethraltrakts führen zu klinisch irrelevanten Virurien.

Trotz viraler Replikation in den Nieren, ist eine renale Dysfunktion selten, außer es handelt sich dabei um Nierentransplantierte, in welchen CMV mit seltenen Fällen von Glomerulopathien und möglicher Transplantat-Abstoßungsreaktionen vergesellschaftet ist.

3.1.5 Symptome

Symptomatische ZMV Infektionen in immunkompromittierte Individuen können fast jedes Organ betreffen, resultierend in Fieber unklarer Genese, Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis, Myelitis, Colitis, Uveitis, Retinitis und Neuropathie. Individuen mit erhöhtem Risiko auf eine ZMV Infektion inkludieren

Menschen die in Tageskliniken oder Zentren arbeiten, Patienten die sich Bluttransfusionen unterziehen, Personen mit multiplen Sexualpartnern und Empfänger von Knochenmarktransplantaten, die versehentlich mit ZMV infiziert waren.

ZMV wird von Person zu Person mittels engem Kontakt übertragen. Es kann sich auf die Plazenta, Bluttransfusionen, Organtransplantate und Brustmilch ausbreiten.

Es kann sich auch durch sexuelle Transmission verbreiten.

In den USA ist die kongenitale ZMV Transmission einer Mutter mit akuter Infektion während der Schwangerschaft eine bedeutsame Ursache von neurologischen Abnormalitäten und Taubheit in geschätzten 8000 Neugeborenen jährlich.

(28,29)

Die kongenitale ZMV Infektion ist eine der TORCH Infektionen (Toxoplasmose, "other" infections, inkludierend Syphilis, Röteln, ZMV und HSV) welches das Risiko einer signifikanten symptomatischen Erkrankungsverlauf in Neugeborenen zeigt.

Die klinischen Syndrome einer kongenitalen zytomegalischen Einschlusserkrankung inkludiert Gelbsucht, Splenomegalie, Thrombozytopenie, intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrocephalus und Retinitis.

Die meistbeschriebenen Befunde von kongenitaler ZMV Infektionen inkludieren Petechien (71%), Gelbsucht (67%), Mikrocephalus (53%) und small size for gestational age(50%). Häufige laborchemische Abnormalitäten inkludieren Hyperbilirubinämie (81%) , erhöhte Anzahl hepatozellulärer Enzyme (83%), Thrombozytopenie (77%) und erhöhte CSF Proteinlevels (77%).

Studien haben belegt, dass asymptomatische Kinder mit neurologischen Befunden eher dazu neigen ZMV IgM Antikörper zu besitzen.

Viele Fälle mit Hörverlusten bei Kindern könnte durch eine ZMV Infektion verursacht sein.

Eine ZMV Exkretion ist bei Kindern mit kongenitaler Infektion häufig und kann ein Reservoir für Infektionen bei anderen Kindern repräsentieren.

Der ZMV Immunstatus von Frauen ist sehr wichtig für die Bestimmung des Risikos einer plazentaren Infektion und nachfolgender symptomatischer Erkrankung bei Kindern oder Feten.

Die symptomatische kongenitale ZMV Erkrankung ist weniger wahrscheinlich bei Frauen mit präexistenter Immunantwort zu ZMV als zu ZMV naiven Individuen.

Es wird geschätzt, dass einer von 10 Fällen mit akuter ZMV Infektion während der Schwangerschaft in eine kongenitale ZMV Erkrankung resultiert.

Eine kongenitale symptomatische ZMV Erkrankung kommt bei Frauen mit präexistenter Immunantwort weniger häufig vor als in ZMV-naiven Individuen.(30)

.

3.1.6 Klinische Manifestationen (31)

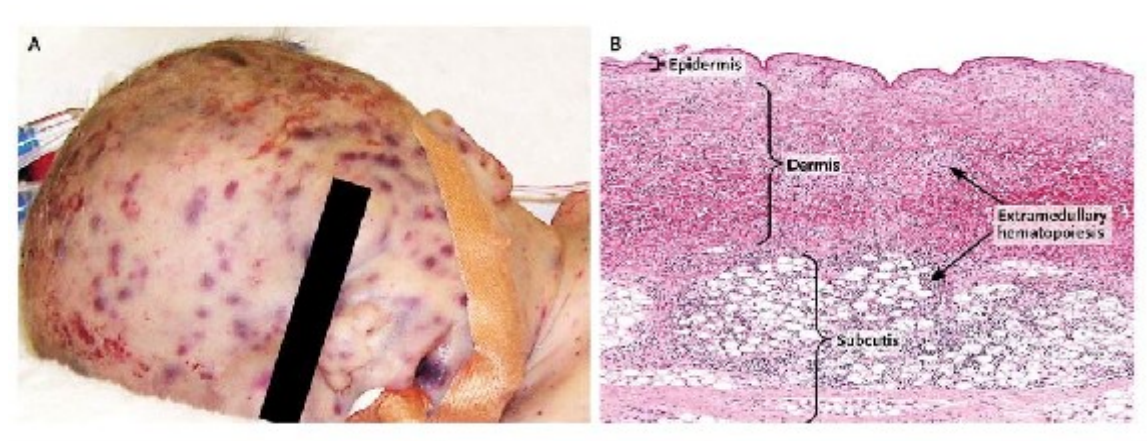


Abbildung 3 Kongenitale Zytomegalovirus Infektion(31)

Mögliche klinische Symptome einer kongenitalen ZMV Infektion werden in dieser Arbeit anhand folgenden Fallbeispiels dargelegt:

Abbildung 3 zeigt ein weibliches Frühgeborenes, in der 30. Gestationswoche, welches durch eine Notfallssectio zur Welt kam, da es Dezelerationen im fetalen Herzmonitoring zeigte.

Dabei konnten ebenso eine intrauterine Wachstumsretardierung, ein Oligohydramnion und eine erhöhte maximale Geschwindigkeit der A. cerebialis media in der Dopplersonographie festgestellt werden.

Die 39-jährige Mutter (Gravida 7, Para 5) war während der Schwangerschaft in gutem Allgemeinzustand.

Bei der klinischen Untersuchung stellte sich heraus, dass das Frühgeborene unter respiratorischen Distress, einem ausgedehnten Ausschlag (Panel A) und einer Hepatomegalie litt.

Der Hautauschlag zeigte einen violetten, nicht bleichende Makula, welche 0,5-1,0 cm im Durchmesser waren, sowie Papeln und Petechien an der gesamten Körperoberfläche.

Laboruntersuchungen ergaben eine Anämie (Hämoglobin Wert: 25 g pro Liter: normaler Referenzbereich: 121-191) und eine Thrombozytopenie (Thrombozytenanzahl 13×10^9 pro Liter: normaler Referenzbereich: 195- 434).

Der IgM und IgG Nachweis auf ZMV sowie Serum und Plasma DNA Polymerase-Ketten-Reaktion waren positiv.

Die Testung auf Parvovirus B19 und Röteln IgM –Antikörper waren negativ.

Trotz aggressiver Therapie, konnte das Kind nicht überleben.

Die Obduktion bestätigte die disseminierte ZMV Infektion.

Eine extramedulläre Hämatopoiese war durchgehend präsent, auch in der Haut (Panel B). Eine dermale Hämatopoiese kann in utero erscheinen in der Folge einer akuten Anämie, einer kongenitalen Rötelninfektion, einer Parvovirus Infektion oder eben einer ZMV Infektion.



Abbildung 4 CT Scan: bei kongenitaler CMV Infektion (32)

Kranieller CT Scan eines Neugeborenen mit symptomatischer kongenitaler Cytomegalie Infektion. Die neurologische Beteiligung ist offensichtlich: Es zeigen sich eine Ventrikelvergrößerung mit periventrikulären Verkalkungen.

3.1.7 Diagnostik

Der erste Schritt in der Pränataldiagnostik von kongenitaler ZMV Infektion ist die Bestimmung einer mütterlichen Primär- oder Sekundärinfektion durch serologische Testungen. Bei Frauen mit bestätigter ZMV Infektion ist der zweite Schritt die Identifikation einer fetalen Infektion mittels nicht invasiver (Ultraschall-Untersuchung) und invasiver (Amniozentese) pränataler Testung. (33)

Tabelle 5 Sonographische Befunde bei einer kongenitalen ZMV Infektion (34-36)

IUGR

Cerebrale Ventrikulomegalie

Mikrocephalie

Intrakranielle Kalzifikationen

Aszites/ Pleuraerguss

Hydrops fetalis

Oligohydramnion/Polyhydramnion

Hyperechogentischer Darm

Leberkalzifikationen

3.1.8 Differentialdiagnosen (27)

Tabelle 6: Differentialdiagnosen

Autoimmunhepatitis

Früh symptomatische HIV Infektionen

Enteroviren

Fieber unklarer Genese

Virale Hepatitis

HIV

Humanes Herpesvirus Typ 6

Infektiöse Mononukleose

Toxoplasmose

3.1.9 Therapie (37)

Die jedes Jahr geschätzten 27.000 neu aufgetretenen ZMV Infektionen bei schwangeren Müttern in den USA motivieren zur Erfindung einer ZMV Vakzine.

(38)

Die ZMV Persistenz in der Bevölkerung ist besonders durch mütterliches Stillen gesichert worden. Kinder, die nicht durch diesen Weg infiziert wurde, sind wahrscheinlich durch hohe infektiöse virale Titer, bei unbemerkten infizierten Kindern in der Gesellschaft infiziert worden.

Da das Stillen dem eigenständigen Wunsch der Mutter überlassen worden ist und da die Familien kleiner geworden sind, sind zumindest nur noch 50% der Frauen in höheren sozioökonomischen Schichten für ZMV infektionsanfällig.

Unter diesen Umständen, wird ZMV sexuell übertragen oder anfällige Schwangere können im Kontakt mit jungen Kindern infiziert werden.(39,40)

Ziel der ZMV Vakzination ist Konditionen unter denen Frauen beim Eintreten einer Schwangerschaft bereits eine präexistierende Immunität vorweisen können, zu etablieren.

Wie bei allen Herpesviren, persistiert das ZMV auch wenn der Wirt das adaptive Immunsystem als Antwort auf das Virus steigert.

Diese Antwort des Wirten reduziert die Inzidenz einer ZMV Transmission auf den Fetus bei einer bereits bekannten bzw. bestehenden Infektion. Fetaler Schutz ist durch eine niedrigere virale Last in der mütterlichen Zirkulation gegeben und auch durch den transplazentaren Transfer reifer hochaktiver ZMV IgG's und neutralisierender Antikörper, welche den viralen Eintritt in fetale Zellen blockieren.(41)

Die Nachfrage einer ZMV Vakzine ist auch durch die Abwesenheit guter alternativer Strategien gegeben.

Anfällige Frauen können durch serologische Testungen vor ihrer Schwangerschaft identifiziert werden. Eine gänzliche Vermeidung einer ZMV Exposition ist sehr schwierig, da Frauen auch sexuelle Partner mit einer ZMV Infektion haben können, oder sie während ihrer Schwangerschaft kleinen mit ZMV infizierten Kindern ausgesetzt sein können.

Die Möglichkeit für medizinische Interventionen sind limitiert, da eine Erstmanifestation mit ZMV gewöhnlich still verläuft, was eine Studie von *Pass et al.* zeigt und laborchemische Diagnosen von ZMV während der Schwangerschaft besitzen viele Tücken.(42)

Valganciclovir und andere antivirale Medikamente welche ZMV hemmen, haben toxische Effekte, welche den Einsatz unter der Schwangerschaft sehr schwierig machen.

Postnatale antivirale Therapie betroffener Kinder kann die schwerwiegenden Manifestationen einer kongenitalen ZMV Infektion nicht rückgängig machen.

Die Reduzierung der Rate mütterlicher Infektionen, wie es die Studie von *Pass et al.* demonstriert, steht erwartungsgemäß im Zusammenhang mit einem niedrigeren Risiko einer fetalen Infektion.

Durchbruchinfektionen konnten bei 19 Frauen, die eine ZMV Impfung erhielten beobachtet werden. Eine geimpfte Mutter und 3 Frauen, die ein Placebo erhielten, gebaren Kinder mit kongenitaler ZMV Infektion.

Ein Kind, welches von einer Mutter mit geimpftem Placebo ausgetragen wurde, hatte schwerwiegende Symptome.

Jedoch hat die Studie keine Aussagekraft über die Wirksamkeit auf der Basis einer Infektion in der Neugeborenenrate und diese Beobachtungen sind übereinstimmend mit dem zu erwartenden Outcome in einer Kohorte von Frauen mit neu aufgetretenen ZMV Infektionen während der Schwangerschaft.

Deshalb konnte diese Studie nicht belegen, ob eine Vakzin-induzierte ZMV Immunität einer natürlichen Immunität äquivalent ist in Bezug auf den Effekt des Fetus.

3.1.10 Prävention

Im Vordergrund steht hierbei die Kontaktmeidung von Kindern mit bekannter ZMV Infektion, sowie des Sexualpartners mit bekannter ZMV Infektion.

Ein neuer Impfstoff enthält ein rekombinantes ZMV Glykoprotein B Untereinheit Antigen das mit einem MF 59 Adjuvanz zusammengesetzt ist. Es dient zur Prävention von ZMV Infektionen bei seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter.

In der Studie konnte eine 50% Impfstoffwirksamkeit (95% Konfidenzintervall, 7 zu 73) belegt werden und stellt damit ein vielversprechendes Ergebnis in der Bekämpfung einer ZMF Infektion in der Schwangerschaft dar.

Therapie mit Hyperimmunglobuline (43):

(= passive Immunisierung) : nicht so effektiv wie aktive Immunisierung : Obwohl die ZMV spezifische Hyperimmunglobulin Therapie sicher ist und eine effektiven Therapie und Prävention für kongenitale ZMV Infektionen darstellt, ist diese passive Immunisation eine optimale Lösung. Studienergebnisse belegen, dass die aktive Immunisierung umsetzbarer ist.

Außerdem erscheint die Hyperimmunglobulintherapie weniger effektiv in der Prävention von fetalen Infektionen als in der Therapie von bereits infizierten Feten.

Die Behandlung mit Hyperimmunglobulin vermindert die Anzahl und den Prozentsatz von natürlichen Killerzellen und HLA-DR + Zellen im Vergleich zu unbehandelten Frauen mit aktiver ZMV Infektion. Dieser Effekt könnte im Zusammenhang mit der Fähigkeit zur Hemmung der Replikation von ZMV stehen, da zu Beginn der Primärinfektion, die Anzahl von natürlichen Killerzellen und HLA-DR + Zellen erhöht ist. (44,45)

Jedoch ist die erhöhte Anzahl und Aktivität von diesen Immunzellen mit einer erhöhten Produktion von Zytokinen assoziiert, wie z.B. $\text{TNF } \alpha$, und diese wiederum können zur immunmodulierten fetalen Schädigung beitragen.

Demgemäß verringert Hyperimmunglobulin die pathogenetischen Effekte von ZMV, entweder durch Neutralisation oder durch immunmodulierte Effekte.

3.2 HIV

3.2.1 Einführung (46)

In den letzten Jahren konnte ein enormer Erfolg in der Prävention von Mutter-Kind-Transmissionen des HIV-1 erzielt werden.

Dieser Erfolg hat sich jedoch nur in jenen Ländern eingestellt, in welchen der größte Zugang zu Ressourcen und der niedrigsten Rate an HIV Infektionen unter Frauen und Kindern herrscht.

Täglich werden geschätzte 2000 Säuglinge mit dem HIV Virus infiziert, und das vor allem in Entwicklungsländern.

3.2.2 Epidemiologie

Geschätzte 200.000 Säuglinge weltweit werden jährlich mit HIV-1 durch Stillen infiziert. (47)(48)

Ohne Behandlung, würde die Hälfte von ihnen vor dem zweiten Lebensjahr sterben. (49)

Obwohl die mütterliche Milchernährung das Risiko einer postnatalen HIV Transmission senkt, ist sie mit einer erhöhten Rate an frühem Tod assoziiert.(50,51)

Deshalb wird das Stillen von der WHO bei Säuglingen von HIV-1 positiven Müttern, die in Entwicklungsländern leben, nur in den ersten 6 Lebensmonaten empfohlen. (52,53)

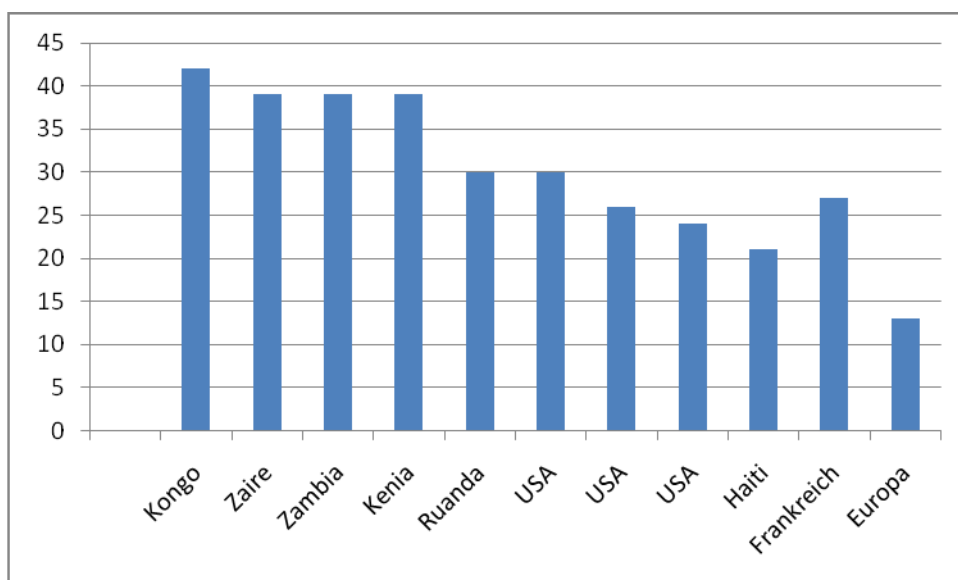
Die weltweite Rate der Mutter-Kind Transmission bei HIV seropositiven Müttern, welche keine antiretrovirale Therapie unter der Geburt und während der Schwangerschaft erhielten, rangiert von 13 bis zu 39 %.(54)(55)

Bei vaginalen Entbindungen von Zwillingen ist das Erstgeborene einem höheren Risiko ausgesetzt als das Zweitgeborene. Dies gilt jedoch nicht für Zwillinge aus Entwicklungsländern. (56-58)

Eine Prävention durch einen Kaiserschnitt hat sich für viele, aber nicht allen Studien befürworten lassen. (59-62)

Es ist aber belegt, dass die antiretrovirale Therapie bei schwangeren Frauen und ihren neugeborenen Kindern signifikant reduziert wird.(63-65)

Abbildung 5 Mutter - Kind - Transmissionsraten von HIV (Prozent) ; Afrika, Nordamerika, Karibik, Europa:(66)



3.2.3 Pathophysiologie

Immunologische Veränderungen bei HIV-1 Infektionen inkludieren einen Abfall der CD4+Zellen, einen vorübergehenden Anstieg von CD8+ und Lymphozytens und eine Inversion der CD 4/CD 8 Ratio. (67,68)

Beim Fortschreiten einer HIV Infektion, kommt es zu einem weiteren Abfall der CD4+ Zellen, während es bei den CD8+ Zellen, welche für lange Zeit auf einem hohen Level bleiben können, eventuell abfallen, jedoch nie zum Ausgangswert zurückkehren.

Da bei gesunden Kindern der Betrag von CD4+ und CD8+ Zellen bei 60 % und für T-Lymphozyten bei 30 % liegt, sollte eine CD4/ CD8 Ratio normalerweise immer über 1.0 liegen.

Da es jedoch bei HIV- 1 Infektionen zu einem Abfall der CD4+ Zellen und einem Anstieg von CD8+ Zellen kommt, findet man in diesem Fall eine Umkehrung dieses Faktors, sprich die CD4/CD8 Ratio liegt hier unter 1.0. Dies ist somit ein nützlicher und hilfreicher Indikator in der Diagnose von HIV-1 Infektionen.

3.2.4 Transmission

Neuste Studien haben ergeben, dass die Mehrzahl der Kinder während der unmittelbaren perinatalen Periode mit HIV infiziert werden. In den Vereinigten Staaten, liegt die Transmissionsrate ohne jeglicher Interventionen zwischen 25 - 30%. In Europa ist sie niedriger und liegt bei 13-20%, während sie in Afrika bei 40 % angekommen ist.(69,70)

Diese Unterschiede im Hinblick auf die Transmissionsraten sind sehr schwierig zu erklären. Der mütterliche Krankheitsstatus, speziell eine niedrige Anzahl von CD4

Zellen (unter 200 Zellen/mm³), oder ein hoher viraler Load korrelieren direkt mit dem Risiko einer vertikalen Transmission.(69,71)

1994, führten Studien des AIDS Clinical Trials Group Protokolls, die sich mit der Therapie von Zidovudin während der Schwangerschaft befasst, zu neuen Guidelines die von der CDC veröffentlicht wurden.(63,72,73)

Diese klinische Studie führte zu einer 67% Reduktionsrate der perinatalen Transmission und ist heute Goldstandard für den Vergleich von Zukunftsstrategien in der Prävention von perinatalen Transmissionen.

Intrauterine Transmission

Das weibliche Drüsenepithel kann HIV zwischen hochprismatischen und squamösen Zellen der Cervix enthalten, während Epithelzellen der Vagina eine geringe Viruspartikelaufnahme besitzen.(74,75)

Spermien können keine CD4 Rezeptoren exprimieren und sind deshalb nicht in der Lage sich mit HIV direkt zu infizieren. Jedoch kann das Virus in den weißen Zellen und im Plasma der Samenflüssigkeit detektiert werden. (75)

Das Virus konnte in abortierten Feten zwischen der 8.-20. Schwangerschaftswoche und in der Amnionflüssigkeit festgestellt werden.(76-79)

Mütterliche deziduale Leukozyten, villöse Makrophagen(Hofbauer Zellen) und Endothelzellen färben sich positiv für gp 41 Antigene und HIV Nukleinsäuren.(80)

Die Plazenta kann durch CD4+ Trophoblasten oder durch das gelegentliche Auftreten einer Chorioamnionitis infiziert werden.(81,82)

Bemerkenswerterweise gibt es keinen prädiktiven Wert der im direkten Zusammenhang mit der Identifikation von HIV in der Plazenta steht.(83)

Vielmehr sind es die technischen Limitierungen, im Studium des fetalen oder plazentaren Gewebes, welche speziell im Zusammenhang mit der Schwierigkeit des Vermeidens der Kontamination mit mütterlichem Blut stehen.

Eine Vielzahl von Faktoren die mit einem hohen Transmissionsrisiko einhergehen konnten belegt werden. Darunter fallen die mütterliche virale Last, spezifische virale Phänotypen oder Genotypen, das Erkrankungsstadium der Mutter, ihre Immunantwort auf die HIV Infektion, plazentare Einrisse die mit anderen Infektionen verbunden sind, die fetale Empfangsbereitschaft(die durch genetische Faktoren beeinflusst werden kann).(69,71,84-89)

In der Abwesenheit einer prophylaktischen Zidovudin Therapie, haben HIV-positive Mütter ein signifikant höheres Risiko auf eine Transmission vor allem wenn sie eine Präsenz des p24 Antigens im Blut besitzen, eine CD4 Anzahl unter 400 Zellen/ mm³, und ein erhöhtes HIV RNA Level besitzen.(71,89,90)

Eine erhöhte Transmissionsrate konnte mit einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium in Verbindung gebracht werden:

In der CDC Klasse IV(=symptomatisch) kam es bei der Untersuchung von 10 Patienten zu einer 100 % Transmission.

In der CDC Klasse II (=asymptomatisch)+III(=Lymphadenopathie als einziges Symptom) konnte bei der Untersuchung von 56 Patienten eine 13% Transmissionsrate festgestellt werden.(91)

Infektion unter der Geburt

Ein Neugeborenes wird dann als „ in utero infiziert“ angesehen wenn das HIV-1 Genom mittels PCR oder mittels Blutkultur innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt detektiert werden kann.

Im Gegensatz dazu, wird ein Neugeborenes dann als „intrapartal infiziert“ bezeichnet, wenn diagnostische Untersuchungen wie z.B.: PCR und p 24 Serum Antigen in Blutproben der ersten Lebenswoche und dann aber in der Periode vom 7.-90. Lebenstag positiv werden und kein Stillen vorliegt.(92)

In einer Studie der French Collaborative Study Group, konnte der Zeitpunkt der Transmission in einem mathematischem Model dargestellt werden.

Die Daten stammten von 95 infizierten Säuglingen, darunter:

- 1.) 18 Monate alte HIV seropositive Säuglinge
- 2.) Säuglinge, die an HIV vor dem 18.Lebensmonat starben
- 3.) Säuglinge, die exklusiv mit Flasche gestillt wurden.

Das Modell führte zu dem Ergebnis, dass ein Drittel, dieser Säuglinge, im Uterus infiziert wurden, weniger als 2 Monate vor dem Geburtstermin.

Bei etwa 65%, war das Datum der Infektion am Tag der Geburt.(93)

Eine Studie, welche in Afrika durchgeführt wurde, konnte ebenso belegen, dass eine Reinigung des Geburtskanals mit Chlorhexidin, die Hospitalisierungsrate des Neugeborenen sowie mütterliche postpartale infektiöse Probleme reduziert.(94,95)

Obwohl ein Kaiserschnitt, die Transmissionsrate auf 32-18% reduziert, kann er sie dennoch nicht verhindern.(85,96)

Jedoch konnte belegt werden, dass eine verzögerte Membranruptur über 4 Stunden, das Transmissionsrisiko bedenklich erhöht. Dies ist unabhängig von der Geburtsart.(60)

Postpartale Infektion

Das Stillen gilt hier als vorrangige Ursache der Mutter-Kind Transmissionsrate von HIV.(97,98)

HIV-1 konnte mittels PCR in mehr als 73% in der Brustmilch von HIV-1 seropositiven Müttern festgestellt werden.(99,100)

Die Prävalenz von zellfreiem HIV-1 liegt dabei höher in der reifen Milch (47%) als im Kolostrom(27%).(101)

Desweiteren konnten vielfache großangelegte Studien belegt werden, dass ein Risiko einer Transmission des Zusammenlebens im täglichen Haushalt nicht vorhanden ist.(102-105)

3.2.5 Symptome

Die HIV Infektion bei Säuglingen und Kindern hat präsentiert sich unterschiedlich zu denen bei Erwachsenen. Sie werden vom CDC erfasst.

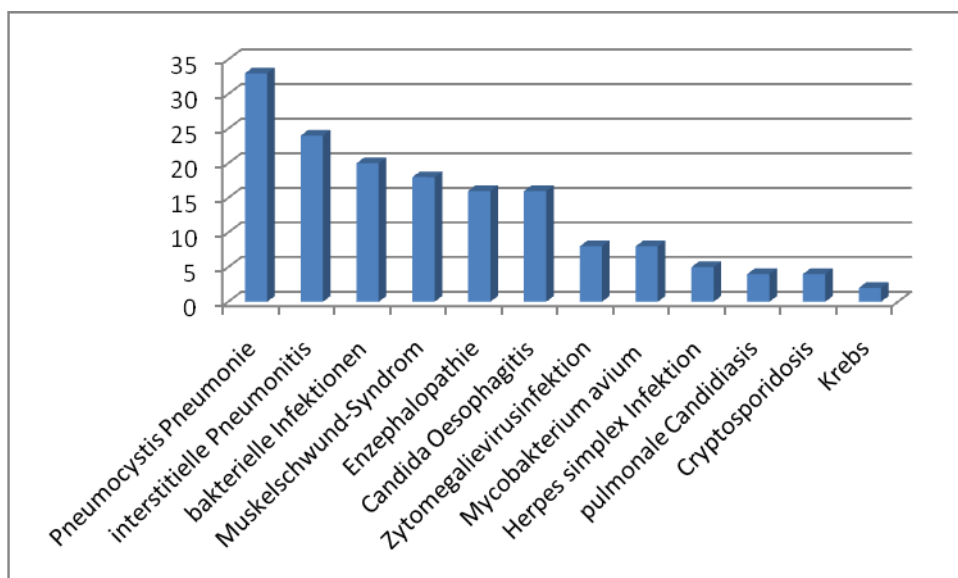
Wachstumsretardierung ist ein häufiger Befund einer nichttherapierten HIV Infektion. Kinder sind außerdem viel anfälliger als Erwachsene um bakterielle Infektionen und lymphozytische interstitielle Pneumonien zu entwickeln, und sind demnach hauptsächlich bei pädiatrischen Fällen von HIV vorzufinden. Jedoch sind Toxoplasmose, Cryptokokken Infektionen und das Auftreten von Krebs weniger häufig in HIV infizierten Kindern.

Die initialen Symptome können subtil erscheinen und manchmal schwer von Manifestationen die bei Drogenabusus einer Schwangeren auftreten, Probleme mit frühkindlicher Unreife, oder von kongenitalen Infektionen, unterschieden werden. Frühgeburt trat bei 19% aller Kinder auf, mit keinem Unterschied zu Kindern, die von drogenabhängigen Müttern infiziert wurden.

Jedoch hatten Kinder von drogenabhängigen Müttern ein signifikant vermindertes Geburtsgewicht und einen kleineren Kopfumfang.

Andere wesentliche Merkmale im Verlauf einer HIV Infektion sind: Lymphadenopathie, Fieber, Unwohlsein, Energieverlust, Hepatosplenomegalie, Infektionen des Respirationstraktes und wiederkehrende chronische Otitiden und Sinuitiden. Andere häufige charakteristische Eigenschaften sind: Gedeihstörungen, die Präsenz von mucokutanöser Candidiasis und viele andere unspezifische Hautmanifestationen.

Abbildung 6 Krankheitsspezifische Erkrankungen beim erworbenen Immundefizienzsyndrom, welche in 8086 Kindern unter 13 Jahren vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) diagnostiziert wurden.(106)



3.2.6 Diagnose

Eine Bestätigung, dass das Neugeborene nicht infiziert wurde, beinhaltet drei negative Tests auf das virale Antigen/ oder Genom (DNA PCR); Antikörper Tests können hierbei nicht verwendet werden, da mütterliche Antikörper bis zum 18. Lebensmonat im Blut des Neugeborenen zirkulieren.(107)

3.2.7 Therapie und Prävention

Infektionen bei HIV infizierten Neugeborenen oder Säugling können sehr gravierend oder lebensbedrohlich verlaufen.

Die Schwierigkeit diese infektiöse Episode, ihre Chronizität und ihre Neigung zur Wiederkehrung zu therapieren, unterscheidet sie von normalen Infektionen bei Kleinkindern. (29)

Die WHO empfiehlt mit dem sofortigen Beginn einer HAART für HIV- seropositive Säuglinge in Entwicklungsländern, welche unter 18 Monaten alt sind und einen CD 4 Prozentzahl unter 20% haben. In Entwicklungsländern sind CD 4 Messungen möglich, jedoch können virologische Bestätigungstests wie z.B.> (DNA PCR, RT-PCR oder Immunkomplex getrennte p 24 Antigentestung) nicht durchgeführt werden.(108)

Der Benefit für Säuglinge in denen sowohl eine HIV Infektion als auch eine Verminderung der CD4 Lymphozyten festgestellt werden kann, ist ein Benefit für eine HAART sehr wahrscheinlich.

Derzeitiger Stand des aktuellen Therapieschemas in der Behandlung von HIV-exponierten Neugeborenen an der gynäkologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz.

Die wichtigste Prophylaxe liegt in der Sectio-Entbindung und in der Vermeidung des Stillens.

Versorgung des HIV- exponierten Neugeborenen im Kreißsaal:

Während einer Spontangeburt als auch unter einer Sectio kommt es durch die Fruchtblaseneröffnung zur Kontamination des Fruchtwassers mit HIV-1.

Virushaltiges Vaginalsekret oder mütterliches Blut kann bei einer Spontangeburt in die Körperöffnung des Kindes gelangen.(109,110)

Da der anazide Magensaft beim Neugeborenen zur ungenügender Virusinaktivierung führt, stellt die Schleimhaut des GIT keine Barriere dar, dasselbe gilt für den Respirationstrakt.(111)

Die vertikale Transmission zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass bei der oralen Aufnahme virushaltiger Flüssigkeiten durch Stillen, bei Kindern HIV – positiver Mütter, höhere Transmissionsraten bestehen.(112)

S C H E M A: (113)

Niedriges HIV-1-Transmissionsrisiko:

Def.: Komplikationslose Schwangerschaft (auch Mehrlings-) und Viruslast kurz vor der Geburt < 3000 Kopien/ml

Prophylaxe: Zidovudin (Retrovir®) Sirup 4 x 2 mg/kgKG oral für 4 Wochen, Beginn innerhalb von 6 Stunden

Erhöhtes HIV-1-Transmissionsrisiko:

Def.: vorzeitige Wehen, Frühgeburt von <38 + 0 SSW bis ≥33 + 0 SSW

Bei reifen NG: Viruslast kurz vor der Geburt: 3000-10.000 HIV-Kopien/ ml

Prophylaxe:

Reife NG + FG ≥ 36 + 0 SSW:

Zidovudin (Retrovir®) Sirup 4 x 2 mg/kgKG oral für 6 Wochen, Beginn innerhalb von 6 Stunden postpartal.

FG < 36 + 0 SSW bis ≥ 33 + 0 SSW:

Zidovudin (Retrovir®) Sirup 2 x 2 mg/kg oral (oder 2 x 1, 5 mg/kgKG i.v.)

Für 6 Wochen, Beginn innerhalb von 6 Stunden postpartal

Sehr hohes HIV-1 Transmissionsrisiko:

Def.: Viruslast kurz vor Geburt über 10.000 HIV-Kopien/ml (z.B.: wegen fehlender präpartaler Prophylaxe)

Amnioninfektionssyndrom

FG < 33 + 0 SSW

Schnittverletzung des Kindes

Absaugen von blutigem Magen- bzw. Trachealsekret beim Kind

Prophylaxe:(insgesamt für 6 Wochen)

Reife NG und FG ≥ 33 + 0 SSW: sofortige Gabe(1-2 Stunden postpartal) von

Zidovudin (Retrovir®) Sirup 4 x 2 mg/kgKG oral (oder 2 x 1,5 mg/kgKG iv.)

UND sofortige Gabe von Lamivudin (Epivir®) 10 mg/ ml-Lösung 2x2 mg/kgKG oral UND Nevirapin (Viramune®) orale Suspension 2 mg/kgKG oral;

Wenn die Mutter präpartal kein Nevirapin erhalten hat: 1. Gabe sofort nach der Geburt + 2. Gabe am 3. Lebenstag. Wenn die Mutter spätestens 2 Stunden vor der Geburt Nevirapin erhalten hat: nur eine Gabe am 3. Lebenstag nötig.

FG < 33 + 0 SSW: sofortiger postpartaler Beginn, Prophylaxe für 6 Wochen:

Zidovudin (Retrovir®) 2 x 2 mg/kgKG oral (oder 2 x 1,5 mg iv.)

Dosiserhöhung:

FG ≥ 30 + 0 SSW: ab 2. Lebenswoche: Zidovudin 3 x 2 mg/kgKG oral

FG < 33 + 0 SSW: ab 4. Lebenswoche: Zidovudin 3 x 2 mg/kgKG und 10 mg/ml – Lösung Lamivudin 2 x 2 mg/kgKG oral (6 Wochen) und Nevirapin eine oder zwei Gaben von 2 mg/kgKG oral

Praktisches Vorgehen bei der Erstversorgung und im Wochenbett:(111)

- Verwendung von Einmalhandschuhen und Schutzbrille.
- Mundhöhle und Naseneingang mit sterilen, in 0,9%-iger NaCl-Lösung getränkten Tupfern von Fruchtwasser reinigen.
- Zartes Absaugen aus Mundhöhle (Verletzungen vermeiden), bei blutigem Fruchtwasser auch aus Magen absaugen.
- Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen alle Körperöffnungen (Ohren, Augen, Anus, Genitale) mit in 0,9 %-NaCl getränkten Tupfern reinigen.
- Vor der endgültigen Versorgung der Nabelschnur (Hebamme) sind die Handschuhe zu wechseln, um eine Kontamination zu vermeiden.
- Diagnostik-Blutabnahmen
- Je nach Transmissionsrisiko sofortiger Beginn mit antiretroviraler Prophylaxe (s.o.)
- Bei unauffälligem, gut adaptierten reifen Neugeborenen kann das Kind zur Mutter ins Kreißzimmer verlegt werden, kein Stillen(100,114,115)
- Die antiretrovirale Prophylaxe wird im Wochenbett fortgesetzt (s.o.)
- Keine Isolierung von Mutter-Kind und anderen Wöchnerinnen notwendig.
- Die Entlassung nach Hause erfolgt nach Durchführung der Mutter-Kind-Pass Untersuchungen in der ersten Lebenswoche. Kontrolltermin vereinbaren.

4 Diskussion

Frage nach einem serologischen Screening auf ZMV Infektion:

Das serologische Screening auf eine ZMV Infektion war und ist nach wie vor umstritten. Routinemäßiges serologisches Screening für schwangere Frauen wurde von keiner Gesundheitsbehörde jemals empfohlen.(116)

Das Screening, sollte wenn überhaupt am Beginn der Schwangerschaft durchgeführt werden oder wenn möglich einer geplanten Schwangerschaft vorausgehen.

Wenn eine Frau bei klinischem Verdacht seronegativ ist, sollten wiederholte Untersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Dagegen sind Screening-Untersuchungen vor der Schwangerschaft auf Erkrankungen wie Rubella und Varizellen üblich, da hier eine Immunisierung dargeboten werden kann. Leider gibt es momentan keine effektive und sichere Immunisierung gegen ZMV.

Dazu kommt, dass effektive pränatale Behandlungsoptionen derzeit nicht möglich sind, und somit die Entscheidungsfällung zu einem elektiven Schwangerschaftsabbruch oder einer abzuwartenden Beobachtungsphase, einer Mutter mit einem ZMV infizierten Baby bis zur Geburt, limitiert sind.

Pränatale Testungen jedoch, bieten eine Gelegenheit Frauen über ihr Verhalten aufzuklären und Vorsichtsmaßnahmen können seronegativen Frauen empfohlen werden.(117)

Darüber hinaus, können routinemäßige Antikörpertestungen, speziell vor der Schwangerschaft, bei der Differenzierung zwischen Primär-und

Sekundärinfektionen in Fällen von Verdacht auf ZMV während der Schwangerschaft helfen. (118)

Naessens et al. evaluierten ein Screening Programm für ZMV, in welchem serologische Tests bei der ersten pränatalen Untersuchung durchgeführt wurden: diese Studie zeigte, dass solche Screenings die Detektion von 82% aller kongenitalen ZMV Infektionen feststellen kann.(119)

Dennoch sind routinemäßige serologische Testungen auf ZMV, um jene schwangeren Frauen zu identifizieren(detektieren), welche ZMV während der Schwangerschaft erworben haben, derzeit nicht empfohlen.

Deshalb sollten serologische Tests auf ZMV nur bei Frauen erfolgen, welche Influenza-ähnliche Symptome während der Schwangerschaft entwickeln bzw. bei Frauen bei denen sonographische Befunde für eine ZMV Detektion sprechen, und welche nicht durch eine andere Ursache erklärbar sind (Plazentainsuffizienz im Falle einer IUGR oder Oligohydramnion und fetaler Anämie im Falle eines Aszites, etc..), erfolgen.

Außerdem konnte in einer Studie vom April 2010 belegt werden, dass das Screening mit real-time PCR von getrockneten Blutflecken einen limitierten Wert hat.

Empfehlungen die zusätzliche Forschungsmethoden betreffen ergaben, dass neben der Speichel PCR, auch die Urin PCR und etwaige andere Technologien vermehrter Forschung bedürfen.

Die Beachtung folgender Faktoren sollten in zukünftigen Studien inkludiert werden:

- Kosten-Nutzen/ Kosten-Benefit Analysen beim Screening von Neugeborenen verglichen mit frühdiagnostisch einsetzbaren Maßnahmen mit verdächtigem kongenitalen ZMV.
- Bestimmung des potenziell negativen Effekts vom kongenitalen ZMV Screening
- Entwicklung von Techniken, die in der pränatalen Diagnostik und in der in utero Therapie Beständigkeit vorweisen können.
- Forschung von präventiven Strategien, solche wie Interventionen im Verhalten, hygienische Vorsichtsmaßnahmen, ZMV Vakzine.
- Forschung an Langzeiteffekten von ZMV in der Bevölkerung, darunter Todesraten, Langzeiteffekte in der Weiterbildung und Arbeitsleistung und der Lebensqualität.

Das Screening Neugeborener würde das Problem zu Tage bringen, die frühe Detektion von Hörverlusten und die dazugehörigen nötigen Interventionen für ein gutes Entwicklungs,- Bildungs,- und Sprach-Outcome erlauben. Es würde ebenso ein Bewusstsein für die kongenitale ZMV Infektion schaffen und einen vermehrten Druck auf effektive präventive Strategien ausüben.

Ein universelles ZMV Screening könnte in der Identifikation von Neugeborenen, welche ein Risiko zum ZMV induzierten Hörverlust vorweisen, von Wert sein. Jedoch würde es keine Rolle spielen in der Elimination der neurologischen Entwicklungsmorbidität, welche mit ZMV assoziiert ist. (120)

5 Literaturverzeichnis

- (1) Dietrich Reinhardt. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8.. ed.
Deutschland: VerlagSpringer; 2007.
- (2) Stoll BJ, Glass RI. Potential antitussive effects of a computer antivirus program. Lancet
1997 Jan 11;349(9045):140.
- (3) Waldemar A. Carlo, M.D., Shivaprasad S. Goudar M.D., M.H.P.E., Imtiaz Jehan,
F.C.P.S., M.Sc., Elwyn Chomba, M.D., Antoinette Tshefu. Newborn-Care Training and
Perinatal Mortality in Developing Countries
The New England journal of medicine 2010 18. Februar;Nr. 7(Vol. 362):614-623.
- (4) Supplement on neonatal infection. Pediatric Infectious Disease Journal 2009;28(1
Supplement).
- (5) Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an
international perspective. Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed. 2005 May;90(3):F220-4.
- (6) Kalanda B, Verhoeff F, le Cessie S, Brabin J. Low birth weight and fetal anaemia as
risk factors for infant morbidity in rural Malawi. Malawi Med.J. 2009 Jun;21(2):69-74.
- (7) Ulrich Wahn, Reinhard Seger, Volker Wahn editor. Pädiatrische Allergologie und
Immunologie. 4. Auflage ed.: Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2005.
- (8) Levy O, Suter EE, Miller RL, Wessels MR. Unique efficacy of Toll-like receptor 8
agonists in activating human neonatal antigen-presenting cells. Blood 2006 Aug
15;108(4):1284-1290.

- (9) Ertan Mayatepek editor. Pädiatrie mit Studentconsult-zugang. 1. Auflage ed. Deutschland: Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2007.
- (10) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases editor. Red Book. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
- (11) Heribert Cypionka editor. Grundlagen der Mirkobiologie. 4.th ed. Deutschland: Springer Verlag; 2010.
- (12) Herbert Höf RD editor. Medizinische Mikrobiologie. 4.th ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
- (13) Heizmann WR editor. Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1999.
- (14) Florian Horn, Isabelle Moc, Nadine Schneider, Christian Grillhösl, Silke Berghold, Gerd Lindenmeier. editor. Biochemie des Menschen. 3. grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
- (15) Bryant BG. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th Edition: Edited by Jack S Remington MD, Jerome O Klein MD, Christopher B Wilson MD, Carol J Baker MD. Published by Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006. ISBN 0-7216-0537-0. Clothbound, xiv + 1313 pp. (28.5 x 22 cm) \$229. www.elsevierhealth.com. Ann.Pharmacother. 2006 April 1;40(4):788.
- (16) R. Kerbl, R. Kurz, R. Roos., L. Wessel editor. Checkliste Pädiatrie. 3.. ed.: Georg Thieme Verlag; 2007.

- (17) Birgid Neumeister IB editor. Klinikleitfaden Labordiagnostik. 4. Auflage ed. München: Elsevier, Urban&Fischer; 2008.
- (18) Darmstadt GL, Lawn JE, Costello A. Advancing the state of the world's newborns. Bull. World Health Organ. 2003;81(3):224-225.
- (19) Weller TH. The cytomegalieviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. N.Engl.J.Med. 1971;285:203-214.
- (20) Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. 15:945-948 1904.
- (21) Weller TH, Hanshaw JB, Scott DE. editor. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. : Virology 12:130-132; 1960.
- (22) Krech U, Jung M, Jung F editor. Cytomegalovirus Infections of Man. p 28 ed. Basel: S Karger; 1971.
- (23) Alford CA, Stagno S, Pass RF, et al. editor. Epidemiology of cytomegalovirus. In Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R (eds). The human Herpesviruses: An interdisciplinary Perspective. pp 159-171 ed. New York: Elsevier; 1981.
- (24) Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007;17:355-363.
- (25) Kenneson A CM. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007(17):253-276.

- (26) Fowler KB, 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.
- (27) Kauser Akther M. Cytomegalovirus: Differential Diagnoses & Workup. 2010; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/215702-diagnosis>. Accessed May.
- (28) Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986 Oct 10;256(14):1904-8.
- (29) Remington JS KJ editor. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant..* Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- (30) Kauser Akhter M, Todd S Wills M. Cytomegalovirus Overview. 2010; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/215702-overview>. Accessed May/12.
- (31) Abdel-Latif M, Sugo E. Congenital Cytomegalovirus Infection *N.Engl.J.Med.*, 362, 9, 833-833 2010.
- (32) Mark R Schleiss M. Cytomegalovirus Infection. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/963090-overview>. Accessed April/19, 2010.
- (33) Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2000;137:90-5.
- (34) Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet.Gynecol.* 2002;100:428-33.

- (35) Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection. *Obstet.Gynecol.* 1999;42:71-80; quiz 174-5.
- (36) Malinger G, Lev D, Zahalka N, ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:28-32.
- (37) Dekker CL, Arvin AM. One Step Closer to a CMV Vaccine. *N.Engl.J.Med.* 2009 03/19;360(12):1250-1252.
- (38) Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 2007;7:71-71.
- (39) Murph JR, Souza IE, Dawson JD, et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. *. Am J Epidemiol* 1998(147):940-947.
- (40) Pass RF, Hutto C, Ricks R, Cloud GA. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers. *N.Engl.J.Med.* 1986(314):1414-1418.
- (41) Boppana SB BW. Antiviral antibody responses and intrauterine transmission after primary maternal cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1995(171):1115.
- (42) Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1191-1199.

- (43) Giovanni Nigro, M.D., Stuart P. Adler, M.D., Renato La Torre, M.D., and Al M. Best, Ph.D. for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. *N Engl J Med* 2005(353):1350-1362.
- (44) Rook AH. Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev Infect Dis* 1988;10: Suppl 3:S460-S467.
- (45) Dokun AO, Kim S, Smith HR, Kang HS, Chu DT, Yokoyama WM. Specific and nonspecific NK cell activation during virus infection. *Nat Immunol* 2001(2):951-956.
- (46) UNAIDS. AIDS Epidemic Update. December, 2003; Available at: <http://www.unaids.org>.
- (47) Geneva: World Health Organization. HIV transmission through breastfeeding: a review of available evidence. 2007.
- (48) Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update. 2007.
- (49) Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010 May 11.
- (50) Thior I, Lockman S, Smeaton LM, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006;296:794-805.

- (51) WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet Infect.Dis.* 2000;355:451-455.
- (52) Geneva: World Health Organization. HIV and infant feeding: revised principles and recommendations: rapid advice. 2009 .
- (53) Charles S. Chasela, Ph.D., et al.
Maternal or Infant Antiretroviral Drugs to Reduce HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2010;362:2271-2281.
- (54) Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Services Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2003:available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed June 14, 2004.
- (55) Tudor-Williams G LE. Perinatal transmission of HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 1997;10:239-245.
- (56) Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-Exposed Twins. *Lancet* 1991;338:1471.
- (57) Duliege AM, Amos CI, Felton S, et al. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of HIV-1 from mother to twins. *J. Pediatr.* 1995;126:625-632.
- (58) Biggar RJ, Cassol S, Kumwenda N, et al. The risk of human immunodeficiency virus-1 infection in twin pairs born to infected mothers in Africa. *J Infect Dis* 2003;188:850-855.

(59) European Mode of Delivery Collaboration. Elective Caesarian section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 infection: A randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1053-1039.

(60) Landesman SH, Kalish CA, Burns DN, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996;334:1617-1623.

(61) Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission: Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.

(62) The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-987.

(63) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.

(64) Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Services Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2003; Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed June/14, 2004.

(65) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep. 1994;43:1-21.

(66) Steven Zeichner JR editor. Textbook of pediatric HIV care. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.

(67) Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, Imrie AA, Penny R. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1988;157:889-96.

(68) Pedersen C, Dickmeiss E, Gaub J, Ryder LP, Platz P, Lindhardt BO, Lundrgren JD. T-cell subset alteration and lymphocyte responsiveness to mitogen and antigen during severe primary infection with HIV: a case series of seven consecutive HIV seroconverters. . AIDS 1990;4:523-526.

(69) The European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1:maternal immune status and obstetric factors. AIDS 1996;10:1675-1681.

(70) The Working group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;8:506-510.

(71) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.

Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1996;335:1621-1629.

(72) Connor EM ML. Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076--results and treatment recommendations. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1995;14:536-541.

(73) Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 1994;43:1-20.

(74) Nuovo GJ, Forde A, MacConnell P, Fahrenwald R. In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical tissues. *Am J Pathol* 1993;143:40-48.

(75) Royce RA, Sena A, Cates W, Xohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-1078.

(76) Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degueudre M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet* 1986;2:288.

(77) Jovaisas E, Koch MA, Schäfer A, et al. LAV/HTLV-III in 20-week fetus. *Lancet* 1985;2:1129.

(78) Mano H CJ. Fetal human immunodeficiency virus type 1 infection of different organs in the second trimester. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991;7:83-88.

(79) Mundy DC, Schinazi RF, Gerber AR, et a. Human immunodeficiency virus isolated from amniotic fluid. *Lancet* 1987;2:459-460.

- (80) Lewis SH, Reynolds-Kohler C, Fox HE, Nelson JA. HIV-1 in trophoblastic and villos Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet* 1990;335:565-568.
- (81) Amirhessami-Aghili N SS. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placenta: Potential route for fetal infection. *J. Virol* 1991;65:2231-2236.
- (82) Zachar V, Thomas RA, Jones T, Goustin AS,. Vertical transmission of HIV: detection of proviral DNA in placental trophoblasts. *AIDS* 1994;8:129-130.
- (83) Mattern CFT, Murray K, Jensen A, Farzadegan H, Pang J, Modlin JF. Localization of human immunodeficiency virus core antigen in term human placentas. *Pediatrics* 1992;89:207-209.
- (84) St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 1993;269:2853-2859.
- (85) Thomas PA, Weedon J, Krasinski K, et al. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:489-495.
- (86) Borkowsky W, krasinski K, Cao Y, et al. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994;125:345-351.
- (87) Fang G, Burger H, Grimson R, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: A determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:12100-12104.

- (88) Mayaux MJ, blanche S, Rouzioux C, et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:188-194.
- (89) Cao Y, Krogstad P, korber BT, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nature Med* 1997;3:549-552.
- (90) Lambert G, Thea DM, Pliner V, et al. Effect of maternal CD4+ cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Pediatr* 1997;130:890-897.
- (91) D'Arminio Monforte A, Ravizza M, Muggiasca ML, et al. HIV-infected pregnant women: possible predictors of vertical transmission. Presented before the 7 th International Conference on AIDS, Florence, Italy, 1991. .
- (92) Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definition for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992;327:1246-1247.
- (93) Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 1995;142:1330-1337.
- (94) Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996;347:1647-1650.

- (95) Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, et al. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ* 1997;315:216-219.
- (96) Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. *Lancet* 1991;338:1471-1475.
- (97) Van de Perre P, Simonon A, Hitimana D-G, et al. Infective and anti-infective properties of breast milk from HIV-1 infected women. *Lancet* 1993;341:914-918.
- (98) Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1991;325:593-598.
- (99) Ruff AJ, Halsey NA, Coberly J, Boulos R. Breast-feeding and maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1992;121:325-329.
- (100) Thiry L, Spencer-Goldberger S, Jonckheer T et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breastmilk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985:891-892.
- (101) Lewis P, Nduati R, Kreiss JK, et al. Cell-free human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *J Infect Dis* 1998;177:34-39.
- (102) Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. *N Engl J Med* 1986;314:334-339.
- (103) Mann JM, Quinn TC, Francis H, et al. Prevalence of HTLV-III/LAV in household contacts of patients with confirmed AIDS and controls in Kinshasa, Zaire. *JAMA* 1986;256:721-724.

- (104) Centers for Disease Control and Prevention. Human immunodeficiency virus transmission in household settings-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43:347-356.
- (105) Lobato MN, Oxtoby MJ, Augustyniak L, et al. Infection control practices in the home: a survey of households of HIV-infected persons with hemophilia. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:721-725.
- (106) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1997. HIV/AIDS Surveillance report: year- end edition. MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep. 1997;9:1-44.
- (107) Tom Lissauer AF editor. Neonatology at a Glance. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006.
- (108) World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings: guidelines for a public health approach. Geneva 2003.
- (109) Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. 2000;14:2341-2348.
- (110) Mandelbrot L, Burgard M, Teglas J-P et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. AIDS 1999;13:2143-2149.
- (111) Franz Kainer editor. Facharzt Geburtsmedizin . Düsseldorf: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2005.
- (112) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on ttransmission of HIV-1. JAMA 2000;283:1167-1174.

- (113) Deutsche Gesellschaft f. Paediatrische Infektiologie editor. DGPI-Handbuch. 5th ed.: DGPI, 292-306; 2009.
- (114) Van de Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breastfeeding: how can it be prevented? *J Infect Dis* 1999;179 Suppl3:405-7.
- (115) Nduati RW, John GC, Richardson BA et al. Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk. *Infect Dis* 1995;172:1461-1174.
- (116) Revello MG GG. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:680-715.
- (117) Demmler GJ. Screening for congenital cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies. *J. Pediatr.* 2005;146:162.
- (118) Ornoy A DO. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:399-409.
- (119) Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2005;146:194.
- (120) Suresh B. Boppana, Shannon A. Ross, Zdenek Novak et. al. Dried Blood Spot Real-time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborns for Congenital Cytomegalovirus Infection *JAMA* 2010;303:1375-1426.