

Fetoneonatale Infektiologie

Herausgegeben von
Gerhard Jorch
Dirk Schlüter

 Online-Version in der eRef



 **Thieme**

Fetoneonatale Infektiologie

Herausgegeben von
Gerhard Jorch, Dirk Schlüter

Unter Mitarbeit von
Stefan Avenarius
Ralf Böttger
Monika C. Brunner-Weinzierl
Samfira Cornean
Uta Drexler
Jacqueline Färber
Stefan Fest
Gernot Geginat

Nele Howold
Sebastian Lüss
Nancy Marx
Katrin May
Angelika Rabsilber
Anke Redlich
Katharina Schubert
Susanne Stephan

1. Auflage

76 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Impressum

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: BITmap, Mannheim
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfotos: © Tobilander – Fotolia.com, © psdesign – Fotolia.com,
© Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com
Redaktion: Gabriele Gaßmann, Stuttgart
Satz: L42 AG, Berlin
Druck: aprinta druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b-004-140257

ISBN 978-3-13-174891-1

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-174901-7
eISBN (epub) 978-3-13-199741-8

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Dieses Buch soll Ärztinnen und Ärzten, die Schwangere oder Neugeborene behandeln, die für Diagnostik, Therapie und Beratung im Berufsalltag erforderlichen Informationen bereitstellen. Dieses geschieht maßgeblich in den beiden umfangreichsten Kapiteln 6 und 7.

In Kapitel 6 stellen Ärztinnen und Ärzten, die sich in neonatologischer Schwerpunktweiterbildung befinden, aus der Routine heraus alle Infektionen mit Relevanz für Feten und Neugeborene dar. Dabei beschränken sie sich nicht auf die fetoneonatalen Teilaspekte, sondern umreißen zusätzlich das gesamte Krankheitsspektrum der jeweiligen Erreger, weil erfahrungsgemäß Kenntnisse dazu im Beratungsgespräch mit Schwangeren und Eltern benötigt werden. Um einen einheitlichen Standard zu gewährleisten, haben sich die Autoren an den jeweils aktuellsten Verlautbarungen des US-amerikanischen CDC (Red Book), des deutschen RKI (Epidemiologisches Bulletin) und den AWMF-Leitlinien orientiert. Für Medikamentenangaben wurden außerdem die Herstellerhinweise (Rote Liste) verwendet.

Das Kapitel 7 enthält die Infektionen, die bereits pränatal im Focus der Diagnostik und Behandlung stehen. Erfahrene Oberärztinnen der Geburtshilfe haben die Autorenschaft zusammen mit neonatologischen Fachärztinnen und -ärzten übernommen.

Die Kap. 1 und 2 liefern wissenschaftliche Basisangaben zu fetoneonatalen Infektionen und zum unreifen Immunsystem. Sie sollen somit keine konkreten Handlungsanweisungen im klinischen Alltag liefern, sondern Informationen zum Verständnis der Hintergründe und der Zusammenhänge sowie Anregungen für die zukünftige Forschung.

In den Kap. 3 und 4 werden die Grundlagen und Grundsätze in Diagnostik und Therapie aus neonatologischer und mikrobiologischer Sicht dargestellt. Das Kap. 5 widmet sich dem zunehmend aktuellen Thema Krankenhaushygiene und seinen allgemein und speziellen Aspekten. Auch dieses Kapitel wurde interdisziplinär auf der Grundlage mikrobiologischer und neonatologischer Expertise verfasst.

Der Herausgeber D. Schlüter ist Direktor eines universitären mikrobiologischen Instituts mit Verantwortung auch für die Krankenhaushygiene, der Herausgeber G. Jorch ist Direktor einer Universitätskinderklinik mit Perinatalzentrum Level 1.

Magdeburg, Juni 2017

Abkürzungen

AAP	American Academy of Pediatrics	GOT/ASAT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/ Aspartat-Aminotransferase
aEEG	amplitudenintegriertes EEG	GPT/ALAT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat- Pyruvat-Transaminase
AIS	Amnioninfektionssyndrom	HA	Healthcare associated
aPC	aktiviertes Protein C	HAART	Highly active antiretroviral Therapy
APZ	Antigen präsentierende Zelle	HAV	Hepatitis-A-Virus
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome	HBeAG	Hepatitis E Virus Antigen
ASD	Atriumseptumdefekt	HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
AUC	Area under the Concentration Time Curve	HBV	Hepatitis-B-Virus
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli- chen Medizinischen Fachgesellschaften	HCC	hepatozelluläres Karzinom
BAL	bronchoalveoläre Lavage	HCS	hämatopoetische Stammzellen
BDP	bronchopulmonale Dysplasie	HiG	Hämolyse-in-Gel-Test
BEERA	Brainstem evoked Response Audiometry	HIV	humanes Immundefizienz-Virus
BPD	bronchopulmonale Dysplasie	HLA	Human Leucocyte System
BZR	B-Zellrezeptor	HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	HPV	Humane Papillom Viren
CIDP	chronisch inflammatorische distale Polyneuropathie	HSPCs	Haematopoetic stem-progenitor Cells
CMV	Zytomegalievirus	HSV	Herpes-simplex-Viren
CoNS	Coagulase negative Staphylococci	HWZ	Halbwertszeit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	IFSG	Infektionsschutzgesetz
CPAP	Continuous positive Airway Pressure	IFT	Immunfluoreszenztest
CrP	C-reaktives Protein	IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
CRS	Congenital Rubella Syndrome	Ig	Immunglobuline
CSF	Cerebrospinal Fluid	IgA	Immunglobulin A
CT	Computertomografie	IgG	Immunglobulin G
CTG	Kardiotokografie	IGRA	Interferon-Gamma Release Assay
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	IPV	inaktivierte Poliovakzine
DNA	Desoxyribonukleinsäure	IVIG's	Intravenöse Immunglobuline
DTaP	Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis	i.G.	im Gegensatz
DTaP-IPV-Hib	Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio und Hämophilus influ- enzae B	i. m.	intramuskulär
DZ	dendritische Zellen	i. v.	intravenös
EA	Early Antigen	KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance- System
EBNA	Epstein-Barr Nuklear-Antigen	KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carpanemase
EBV	Epstein-Barr-Virus	KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
ED	Einzelosis	KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
EEG	Elektroenzephalografie	LBP	lipopolysaccharidbindendes Protein
EGF	Epidermal growth factor	LCMV	lymphozytäres Choriomeningitis-Virus
EIAs	Enzymimmunteste	LCR	Ligasekettenreaktion
EKG	Elektrokardiografie	LGV	Lymphogranuloma venereum
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assay	LOS	Late-Onset-Sepsis
EOS	Early-Onset Sepsis	LP	Lamina Propria
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase	LPS	Lipopolysaccharid
FFP	Fresh frozen Plasma	LSR	Lues-Suchreaktion
FHA	filamentöses Hämagglutinin	MAS	Mekoniumaspiration
FUO	Fever of unknown Origin	MBC	Minimal bactericidal Concentration
FVS	fetales Varizellensyndrom	MDR	Multi Drug Resistant
GA	Gestationsalter	MD2	Myeloid Differentiation Factor
GBS	Gram-positive B Streptococcus	MHC	Major Histocompatibility Complex
GenDG	Gendiagnostikgesetz	MHK	Minimale Hemmkonzentration
		MIBE	Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis
		MIC	Minimal inhibitory Concentration

MMR	Masern-Mumps-Röteln	RNA	Ribonukleinsäure
MMR-V	Masern-Mumps-Röteln-Varizellen	ROP	Retinopathia praematurorum
MOTT	Mycobacterium other than Tuberculosis	RPR	Rapid Plasma Reagin Test
MRE	multiresistente Erreger	RSV	Respiratory Syncytial Virus
MRGN	multiresistente gramnegativ	RV	Rotaviren
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus	s. c.	subkutan
MSCRAMM	Microbial Surface Components recognizing adhesive Matrix Molecules	SchKG	Schwangerschaftskonfliktgesetz
MSSA	methicillinsensibler Staphylococcus aureus	SCID	Severe combined Immunodeficiency
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechniken	SIRS	Systemic inflammatory Response Syndrome
NEC	nekrotisierende Enterokolitis	SSSS	Staphylococcal scalded Skin Syndrome
NET	Neutrophil extracellular Traps	SSW	Schwangerschaftswoche
NF	Nuclear Factor	STIKO	Ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts
NGF	Nerve Growth Factor	TD	Tagesdosis
NICU	Neonatal intensive care unit	TdaP	Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis
NK-Zellen	natürliche Killer-Zellen	TdaP-IPV	Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Polio
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance System	Tfh	follikuläre Th-Zellen
NNT	Numbers needed to Treat	THT	Tuberkulin-Hauttest
NPV	negativer Vorhersagewert	Th-Zellen	reife T-Helfer-Zellen
NRZ	Nationales Referenzzentrum	TLR	Toll-like Receptors
NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien	TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
OPV	orale Polio-(Lebend-)Vakzine	TORCH-Komplex	Toxoplasmose, andere (others), Röteln, CMV, Herpesinfektionen
ORSA	oxacillinresistenter S. aureus	TPHA	Treponema pallidum-Hämagglutinationstest
PAMP	pathogen-assoziierte molekulare Muster	TPPA	Treponema pallidum-Partikel-Agglutinationstest
PBB	Plasmaproteinbindung	TSS	Toxic Shock Syndrome
PCR	Polymerasekettenreaktion	TZR	T-Zell-Rezeptor
PCT	Procalcitonin	VCA	virales Kapsidantigen
PDA	persistierender Duktus arteriosus	Vd	Verteilungsvolumen
PFO	persistierendes Foramen ovale	VDRL	Veneral Disease Research Laboratory Test
PID	Pelvic inflammatory Disease	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
PK-PD-Prinzip	Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Prinzip	VISA	vancomycinintermediater sensibler Staphylococcus aureus
p.m.	post menstruationem	VLBW	Very low Birth Weight
p.n.	postnatal	VRE	vancomycinresistente Enterokokken
p. o.	per os	VRSA	vancomycinresistenter S. aureus
PP	Peyer's Patches	VSD	Ventrikelseptumdefekt
p. p.	post partum	VZV	Varizella-Zoster-Virus
PPB	Plasmaproteinbindung	VZVIG	Varizella-Zoster-Virus-Immunglobuline
PPV	positiver Vorhersagewert	WHO	World Health Organization
PRRs	Pattern-Recognition Receptors	ZIKV	Zikavirus
PT	Pertussis-Toxin		
PVL	Pantone-Valentine Leukozidin		
PVL	Periventriculäre Leukomalazie		
RKI	Robert Koch-Institut		

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung				16
	<i>G. Jorch</i>				
1.1	Bedeutung von Schwangerschafts- und neonatalen Infektionen.	16	1.5	Schwangereninfektion als ursächlicher Faktor für Frühgeburt	18
1.2	Neonatale Early-Onset-Infektionen in entwickelten Ländern	16	1.6	Infektiös verursachte Fehl- und Totgeburten	18
1.3	Nosokomiale (Late-Onset-)Infektionen	16	1.7	Fetale oder perinatale Infektion als Ursache einer neurologischen Langzeitschädigung	19
1.4	Schwangereninfektion und fetale Infektionen	17			
2	Unreifes Immunsystem				22
2.1	Leihimmunität, Nestschutz	22	2.3	Adaptives Immunsystem	27
	<i>G. Jorch</i>			<i>M. C. Brunner-Weinzierl</i>	
2.2	Angeborenes Immunsystem von Fötus, Neonaten und Kleinkind	23	2.3.1	T-Zellen	28
	<i>M. C. Brunner-Weinzierl</i>		2.3.2	B-Zellen	30
2.2.1	Toll-like Receptors	24	2.3.3	Fetoneonatale T-Zellen	31
2.2.2	Komplementsystem	25	2.3.4	Fetoneonatale B-Zellen	33
2.2.3	Granulozyten	25	2.3.5	Immunsystem des Darms	33
2.2.4	Natural Killer Cells	26	2.4	Hygienehypothese	34
				<i>M. C. Brunner-Weinzierl</i>	
			2.5	Eingeschränkte Immunabwehr gegen bekapselte Bakterien	36
				<i>M. C. Brunner-Weinzierl</i>	
3	Diagnostik				38
3.1	Klinische Infektionszeichen	38	3.4	Hinweise zu allgemeiner mikrobiologischer Diagnostik und speziellen Infektionen	44
	<i>S. Avenarius</i>			<i>D. Schlüter, J. Färber</i>	
3.2	Entzündliche Reaktionen auf zellulärer Ebene	40	3.4.1	Allgemeine Hinweise zum mikrobiologischen Erregernachweis	44
	<i>S. Avenarius</i>		3.4.2	Direkter Erregernachweis	45
3.3	Infektionsmarker	42	3.4.3	Indirekter Erregernachweis	46
	<i>S. Avenarius</i>		3.4.4	Spezielle Hinweise zu ausgewählten Krankheitsbildern	46
3.3.1	Grundsätze der Labordiagnostik neonataler Infektionen	43	3.4.5	Mikrobiologische Diagnostik in der Schwangerschaft	49
			3.4.6	Hinweise zur Lagerung und zum Versand der Proben zur mikrobiologischen Diagnostik	49

4	Therapeutische Grundsätze	52			
4.1	Impfempfehlungen und -dokumentation	52	4.3	Antibiotische Therapie	61
	<i>G. Jorch</i>			<i>S. Fest</i>	
4.1.1	Impfungen vor geplanter Schwangerschaft	52	4.3.1	Infektiologische Grundbegriffe	61
4.1.2	Impfungen und Immunisierungen während der Schwangerschaft	53	4.3.2	Allgemeine Wirkprinzipien und Grundbegriffe der Antibiotikatherapie	62
4.1.3	Impfungen und Immunisierungen während der Stillzeit	54	4.3.3	Risikobeurteilung und Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie	63
4.1.4	Impfungen und Immunisierungen von Neugeborenen	54	4.3.4	Wichtige Diagnostik vor Therapiebeginn	64
4.1.5	In Deutschland zugelassene Impfpräparate	55	4.3.5	Paraklinisch relevante Entzündungs- und Blutparameter	65
4.2	Passive Immunisierung und andere Methoden zur Unterstützung der Abwehrkraft gegenüber Infektionen	56	4.3.6	Kalkulierte antibiotische Therapie	66
	<i>G. Jorch</i>		4.3.7	Antibiotika	68
4.2.1	In der Praxis angewendet oder mindestens in Studien untersucht wurden folgende Strategien	56	4.4	Supportive Intensivtherapie	79
				<i>G. Jorch</i>	
			4.4.1	Sicherung des pulmonalen Gasaustausches	80
			4.4.2	Sicherung der Organperfusion	80
			4.4.3	Sicherung der Stoffwechsellhomöostase. . .	82
			4.4.4	Vermeidung zerebraler Komplikationen . .	82
			4.4.5	Vermeidung von therapiebedingten Komplikationen	82
5	Hygienemaßnahmen in der Neonatologie	86			
5.1	Gesetzliche Regelungen, Verordnungen, Meldepflicht, Bauvorschriften	86	5.6	Krankenhaushygienische Problemkeime	90
	<i>G. Geginat</i>			<i>G. Geginat</i>	
5.2	Klinische Überwachungskonzepte	86	5.6.1	MRSA	91
	<i>S. Avenarius</i>		5.6.2	VRE	91
5.3	Mikrobiologische Überwachungskonzepte	88	5.6.3	Klebsiella pneumoniae und K. oxytoca . . .	91
	<i>G. Geginat</i>		5.6.4	Enterobacter cloacae und E. aerogenes . . .	91
5.4	Barrieremaßnahmen	89	5.6.5	Serratia marcescens	91
	<i>G. Geginat</i>		5.6.6	Pseudomonas aeruginosa	91
5.5	Desinfektionsmaßnahmen	90	5.6.7	Acinetobacter baumannii	92
	<i>G. Geginat</i>		5.7	Frauenmilchfütterung	92
				<i>R. Böttger</i>	
			5.7.1	Vorteile der Muttermilch versus Formulanahrung	92
			5.7.2	Aufbau und Betrieb einer Frauenmilchbank	93
6	Infektionen in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen	102			
6.1	Aspergillose	102	6.2	Borreliose	104
	<i>K. Schubert</i>			<i>N. Howold</i>	
6.1.1	Erreger und Epidemiologie	102	6.2.1	Erreger und Epidemiologie	104
6.1.2	Klinik	102	6.2.2	Klinik	105
6.1.3	Diagnostik	102	6.2.3	Diagnostik	105
6.1.4	Therapie	103	6.2.4	Therapie	106
6.1.5	Prophylaxe	104	6.2.5	Prophylaxe	108
6.1.6	Meldepflicht	104	6.2.6	Meldepflicht	108

6.3	Candidose	108	6.9	Gonorrhö	129
	<i>K. Schubert</i>			<i>N. Marx</i>	
6.3.1	Erreger und Epidemiologie	108	6.9.1	Erreger und Epidemiologie	129
6.3.2	Klinik	109	6.9.2	Klinik	130
6.3.3	Diagnostik	110	6.9.3	Diagnostik	130
6.3.4	Therapie	111	6.9.4	Therapie	131
6.3.5	Prophylaxe	112	6.9.5	Prophylaxe	132
6.3.6	Meldepflicht	112	6.9.6	Meldepflicht	132
6.4	Chlamydia trachomatis-Infektionen ...	113	6.10	Humanes Papillomavirus	132
	<i>N. Marx</i>			<i>N. Marx</i>	
6.4.1	Erreger und Epidemiologie	113	6.10.1	Erreger und Epidemiologie	132
6.4.2	Klinik	113	6.10.2	Klinik	133
6.4.3	Diagnostik	114	6.10.3	Diagnostik	133
6.4.4	Therapie	114	6.10.4	Therapie	134
6.4.5	Prophylaxe	115	6.10.5	Prophylaxe	135
6.4.6	Meldepflicht	115	6.10.6	Meldepflicht	136
6.5	Choriomeningitis	115	6.11	Lues (Syphilis)	136
	<i>N. Howold</i>			<i>N. Marx</i>	
6.5.1	Erreger und Epidemiologie	115	6.11.1	Erreger und Epidemiologie	136
6.5.2	Klinik	115	6.11.2	Klinik	136
6.5.3	Diagnostik	116	6.11.3	Diagnostik	137
6.5.4	Therapie	116	6.11.4	Therapie	138
6.5.5	Prophylaxe	117	6.11.5	Prophylaxe	139
			6.11.6	Meldepflicht	139
6.6	Enterobacteriaceae und Pseudomonadaceae (Pseudomonas aeruginosa unter anderen)	117	6.12	Malaria	140
	<i>S. Lüss</i>			<i>N. Howold</i>	
6.6.1	Erreger und Epidemiologie	117	6.12.1	Erreger und Epidemiologie	140
6.6.2	Klinik	119	6.12.2	Klinik	140
6.6.3	Diagnostik	120	6.12.3	Diagnostik	141
6.6.4	Therapie	120	6.12.4	Therapie	142
6.6.5	Prophylaxe	122	6.12.5	Prophylaxe	142
6.6.6	Meldepflicht	122	6.12.6	Meldepflicht	143
6.7	Enterokokken	124	6.13	Masern	143
	<i>S. Lüss</i>			<i>S. Cornean</i>	
6.7.1	Erreger und Epidemiologie	124	6.13.1	Erreger und Epidemiologie	143
6.7.2	Klinik	125	6.13.2	Klinik	143
6.7.3	Diagnostik	125	6.13.3	Diagnostik	144
6.7.4	Therapie	125	6.13.4	Therapie	144
6.7.5	Prophylaxe	126	6.13.5	Prophylaxe	144
6.7.6	Meldepflicht	127	6.13.6	Meldepflicht	145
6.8	Enterovirusinfektion (Coxsackie-, Echo-, Polioviren)	127	6.14	Mononukleose (Ebstein-Barr-Virus) ...	145
	<i>S. Cornean</i>			<i>S. Stephan</i>	
6.8.1	Erreger und Epidemiologie	127	6.14.1	Erreger und Epidemiologie	145
6.8.2	Klinik	127	6.14.2	Klinik	146
6.8.3	Diagnostik	128	6.14.3	Diagnostik	147
6.8.4	Therapie	128	6.14.4	Therapie	148
6.8.5	Prophylaxe	128	6.14.5	Prophylaxe	148
6.8.6	Meldepflicht	129	6.14.6	Meldepflicht	148

6.15	Mumps (Parotitis epidemica, Ziegenpeter)	149	6.19.4	Therapie	160
	<i>S. Cornean</i>		6.19.5	Prophylaxe	160
6.15.1	Erreger und Epidemiologie	149	6.19.6	Meldepflicht	162
6.15.2	Klinik	149	6.20	Staphylokokkeninfektion (koagulasenegative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus)	162
6.15.3	Diagnostik	149		<i>S. Lüß</i>	
6.15.4	Therapie	150	6.20.1	Erreger und Epidemiologie	162
6.15.5	Prophylaxe	150	6.20.2	Klinik	164
6.15.6	Meldepflicht	150	6.20.3	Diagnostik	166
6.16	Mykoplasmeninfektion	150	6.20.4	Therapie	166
	<i>K. Schubert</i>		6.20.5	Prophylaxe	167
6.16.1	Erreger und Epidemiologie	150	6.20.6	Meldepflicht	168
6.16.2	Klinik	151	6.21	Tuberkulose	168
6.16.3	Diagnostik	151		<i>N. Howold</i>	
6.16.4	Therapie	152	6.21.1	Erreger und Epidemiologie	168
6.16.5	Prophylaxe	152	6.21.2	Klinik	169
6.16.6	Meldepflicht	152	6.21.3	Diagnostik	170
6.17	Pertussis (Keuchhusten)	153	6.21.4	Therapie	171
	<i>U. Drexler</i>		6.21.5	Prophylaxe	172
6.17.1	Erreger und Epidemiologie	153	6.21.6	Meldepflicht	172
6.17.2	Klinik	153	6.22	Influenza (Influenza-A-, -B- und -C-Viren)	173
6.17.3	Diagnostik	154		<i>K. May</i>	
6.17.4	Therapie	154	6.22.1	Erreger und Epidemiologie	173
6.17.5	Prophylaxe	155	6.22.2	Klinik	173
6.17.6	Meldepflicht	156	6.22.3	Diagnostik	174
6.18	Rotaviren	157	6.22.4	Therapie	174
	<i>U. Drexler</i>		6.22.5	Prophylaxe	174
6.18.1	Erreger und Epidemiologie	157	6.22.6	Meldepflicht	175
6.18.2	Klinik	157	6.23	Zikavirus	175
6.18.3	Diagnostik	157		<i>D. Schlüter</i>	
6.18.4	Therapie	157	6.23.1	Erreger und Epidemiologie	175
6.18.5	Prophylaxe	157	6.23.2	Klinik	176
6.18.6	Meldepflicht	158	6.23.3	Diagnose	176
6.19	Respiratory Syncytial Virus	159	6.23.4	Therapie	177
	<i>U. Drexler</i>		6.23.5	Prophylaxe	177
6.19.1	Erreger und Epidemiologie	159	6.23.6	Meldepflicht	177
6.19.2	Klinik	159			
6.19.3	Diagnostik	160			
7	Prävention, Diagnostik und Therapie während der Schwangerschaft und Geburt	180			
7.1	Allgemeine Prävention und Diagnostik in der Schwangerenvorsorge und ihre gesetzlichen Grundlagen	180	7.2	Spezielle geburtshilfliche Aspekte ausgewählter Infektionen	183
	<i>A. Rabsilber</i>		7.2.1	B-Streptokokken	183
7.1.1	Schwangerenvorsorge	181		<i>A. Rabsilber, S. Lüß</i>	
7.1.2	Diagnostik	182	7.2.2	CMV (Zytomegalievirus)	188
				<i>A. Redlich, S. Stephan</i>	

Inhaltsverzeichnis

7.2.3	Hepatitisvirus A, B, C, D und E.	196	7.2.9	Toxoplasma gondii	224
	<i>A. Redlich, K. Schubert</i>			<i>A. Rabsilber, N. Howold</i>	
7.2.4	Herpes simplex-Viren	204	7.2.10	Varizella-Zoster-Virus	230
	<i>A. Redlich, S. Stephan</i>			<i>A. Redlich, S. Stephan</i>	
7.2.5	Humanes Immundefizienz-Virus	207	7.3	Amnioninfektionssyndrom	238
	<i>A. Rabsilber, N. Marx</i>			<i>A. Rabsilber</i>	
7.2.6	Listerien	213	7.3.1	Pathogenese	238
	<i>A. Rabsilber, S. Stephan</i>		7.3.2	Klinik	238
7.2.7	Parvovirus B19-Virus	218	7.3.3	Diagnostik	239
	<i>A. Rabsilber, S. Cornean</i>		7.3.4	Geburtshilfliches Vorgehen	239
7.2.8	Rötelnvirus	221	7.3.5	Prophylaxe	240
	<i>A. Redlich, S. Cornean</i>		7.3.6	Meldepflicht	240
	Sachverzeichnis				241

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. med. Gerhard **Jorch**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Dirk **Schlüter**
Otto-von-Guericke-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Mitarbeiter

Dr. med. Stefan **Avenarius**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Ralf **Böttger**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Monika C. **Brunner-Weinzierl**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Samfira **Cornean**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Uta Drexler
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Jacqueline **Färber**
Otto-von-Guericke-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

PD Dr. med. Stefan **Fest**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Gernot **Geginat**
Otto-von-Guericke-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Nele **Howold**
Klinikum der Stadt Wolfsburg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Psychosomatik
Sauerbruchstr. 7
38440 Wolfsburg

Sebastian **Lüss**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. Nancy **Marx**
Kinderzentrum Magdeburg
Sozialpädiatrisches Zentrum
Adolf-Jentzen-Str. 2
39116 Magdeburg

Katrin **May**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Angelika **Rabsilber**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätsfrauenklinik
Gerhart-Hauptmann-Str. 35
39108 Magdeburg

Anschriften

Dr. med. Anke **Redlich**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätsfrauenklinik
Gerhart-Hauptmann-Str. 35
39108 Magdeburg

Dr. med. Katharina **Schubert**
Otto-von-Guericke-Universität
Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Susanne **Stephan**
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Eythstr. 24
89075 Ulm

Kapitel 1

Einführung

1.1	Bedeutung von Schwangerschafts- und neonatalen Infektionen	16
1.2	Neonatale Early-Onset-Infektionen in entwickelten Ländern	16
1.3	Nosokomiale (Late-Onset-)Infektionen	16
1.4	Schwangereninfektion und fetale Infektionen	17
1.5	Schwangereninfektion als ursächlicher Faktor für Frühgeburt	18
1.6	Infektiös verursachte Fehl- und Totgeburten	18
1.7	Fetale oder perinatale Infektion als Ursache einer neurologischen Langzeitschädigung	19

1 Einführung

G. Jorch

1.1 Bedeutung von Schwangerschafts- und neonatalen Infektionen

Infektionen von Neugeborenen und jungen Säuglingen waren früher in Mitteleuropa neben Ernährungsstörungen die Hauptursache für Neugeborenen- und Säuglingstodesfälle. Eine ähnliche Situation besteht derzeit noch in vielen Entwicklungsländern, sodass man davon ausgeht, dass mindestens 1 Drittel der weltweit 4 Millionen Todesfälle im 1. Lebensmonat (davon 99% in den Entwicklungsländern) durch Infektionen verursacht wird [8]. In Mitteleuropa sind Todesfälle durch Infektionen bei Reifgeborenen und Frühgeborenen > 34 SSW (Schwangerschaftswochen) – absolut betrachtet – selten. Sie verursachen aber dennoch im Vergleich zu anderen Ursachen direkt und indirekt einen nicht zu unterschätzenden Teil der Todesfälle und insbesondere einen größeren Teil der späteren zerebralen Behinderungen.

Einen besonderen Stellenwert haben aber Infektionen bei der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen von der 22–32 SSW. Diese mehr als 1% aller Neugeborenen, d. h. etwa 10 000 Kinder pro Jahr allein in Deutschland, überleben dank der modernen neonatalen Intensivtherapie als Gesamtgruppe im Gegensatz zu noch vor 40 Jahren zu fast 90%, wobei die Überlebenschancen von 50% mit 500 g Geburtsgewicht auf über 95% ab 1000 g Geburtsgewicht ansteigen. In dieser Gruppe spielen Infektionen insofern eine Rolle, als sie einerseits nicht selten der Auslöser der Frühgeburt sind und andererseits als nosokomiale Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen erheblich zur Ergebnisqualität eines Perinatalzentrums beitragen.

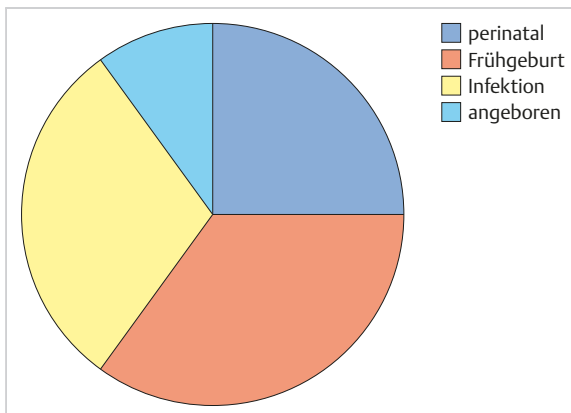


Abb. 1.1 Ursachen neonataler Mortalität weltweit. Da auch Frühgeburtlichkeit nicht selten durch Infektionen verursacht wird, sind Infektionen für fast die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich.

Infektionen können nicht nur durch Unreife oder Sepsis direkt zum Tod führen, sondern auch indirekt durch Komplikationen wie Meningitis, Hirnblutung, Hydrozephalus, Pneumonie und nekrotisierende Enterokolitis. Noch wichtiger ist aber, dass diese Komplikationen einer Infektion im Überlebensfall zu lebenslangen zerebralen Behinderungen beitragen können.

Merke

M!

Infektionsvermeidung, rasche Infektionsdiagnostik und wirksame Infektionsbehandlung sind auch in Mitteleuropa bei hohem Standard der neonatalen Intensivtherapie der wichtigste Schlüssel zu einer guten Ergebnisqualität hinsichtlich Mortalität und Langzeitmorbidity.

1.2 Neonatale Early-Onset-Infektionen in entwickelten Ländern

Die Angabe von Häufigkeiten, d. h. Zahl der Erkrankungen (Zähler) dividiert durch die Zahl der betrachteten Neugeborenenpopulation (Nenner) ist erheblich beeinflusst von der Definition beider Größen. Häufig wird die Early-Onset-neonatal-Sepsis als relativ gut abgrenzbare nosologische Entität als Zähler verwendet und die Gesamtneugeborenenpopulation einer Region als Nenner. Eine Metaanalyse von 22 Studien ergab, dass in entwickelten Ländern die Rate von durch Blutkultur bestätigten Early-Onset-Sepsisfällen zwischen 0,36 und 19,3 auf 1000 Lebendgeburten lag [3]. Bei diesen Angaben muss berücksichtigt werden, dass Early-Onset unterschiedlich, nämlich mit Auftreten der Sepsis am 1.–3. Lebenstag oder am 1.–7. Lebenstag definiert wird, eine positive Blutkultur ein standortabhängiges und restriktives Kriterium ist und die Erfassungsrate aller Sepsisfälle in einer Region sicher nicht vollständig ist.

1.3 Nosokomiale (Late-Onset-) Infektionen

Als während einer Behandlung im Krankenhaus erworbene Infektionen gelten solche, die frühestens nach dem 3. Krankenhaustag auftreten. Dies ist aber eine eher pragmatische Definition, denn natürlich sind auch Krankenhausinfektionen mit kürzerer Inkubationszeit denkbar wie auch peripartal übertragene Infektionen, die erst Wochen später ausbrechen, obwohl der Patient schon früher

Tab. 1.1 Maßnahmen zur Eindämmung von nosokomialen Infektionen. Potential in der Vergangenheit und in der Zukunft (nach Einschätzung des Autors).

Maßnahmen/Potential	Vergangenheit	Zukunft
bessere Antibiotika	+++	+
raschere und zuverlässigere Diagnostik	+	++
Optimierung der Hygienekonzepte	+	++
Optimierung der Vitalfunktionen	++	++
Stärkung der Immunabwehr	-	+++
nichtinvasive-Intensivtherapie	+	++
verbesserte Antibiotikagabe bei allen Patienten	+	++
Restriktion von Antibiotika in der Tierhaltung	+	+++

+++ = sehr effektive Maßnahme, ++ = effektive Maßnahme, + = eingeschränkte Wirksamkeit, - = nicht anwendbar

mit dem Erreger besiedelt wurde. Typisch für nosokomiale Erreger ist, dass sie beim Krankenhauspersonal gewöhnlich keine Infektion auslösen, wohl aber beim Patienten und dies aus 3 Gründen [2]:

- Der Patient ist immunologisch abwehrschwach und in seinen Vitalfunktionen bereits aus anderen Gründen eingeschränkt.
- Der Patient erfährt eine invasive Therapie, bei der die natürlichen Infektionsschutzbarrieren ständig durch Katheter, Sonden und Hautwunden durchbrochen werden.
- Der Patient wird mit Bakterien konfrontiert, deren Antibiotikaresistenz durch Breitspektrum-Antibiotikaawendung bei Patienten und in der Tierhaltung selektiert wurde (► Tab. 1.2).

Daraus folgt, dass mit den bisher im Vordergrund stehenden Mitteln wie hochpotente Antibiotika und verbesserte Hygiene allein das Rennen nicht gewonnen werden kann, sondern neue Ansätze wie Stärkung der Immunabwehr, wenig invasive Intensivmedizin und zurückhaltende und kalkulierte Antibiotikaawendung in der Gesamtbevölkerung und in der Tierhaltung in Forschung und Anwendung fokussiert werden müssen (► Tab. 1.1). Somit ist eine Stärkung der Krankenhaushygiene sehr wichtig, aber allein nicht ausreichend.

Merke

M!

Zur Eindämmung von nosokomialen Infektionen müssen neue Konzepte genutzt werden. Bessere Antibiotika und konsequentere Hygienestrategie allein sind zu wenig.

Tab. 1.2 Typisches Keimspektrum aus Patientenproben einer neonatologischen Intensivstation, wie es im Rahmen der mikrobiologischen Surveillance in regelmäßigen Abständen berichtet wird. Die quantitative Verteilung ist stark vom Patientenkollektiv, der Probenauswahl, der mikrobiologischen Analytik und dem Antibiotikaregime abhängig.

Erreger	Verteilung
koagulasenegative Staphylokokken	46 %
Staphylococcus aureus	4 %
Enterokokken	15 %
Streptokokken	16 %
E. coli	4 %
Klebsiella	1 %
Enterobacter	2 %
Pseudomonas	3 %
andere	9 %

1.4 Schwangereninfektion und fetale Infektionen

Die Mehrzahl der Infektionen bei Schwangeren sind auf die Atemwege oder den Gastrointestinaltrakt lokalisiert und stellen keine Gefahr für den Feten dar. Einigen Erregern gelingt es jedoch in den Blutstrom zu invadieren und damit steigt das Risiko erheblich, dass sich eine Infektion der Plazenta und/oder des Feten entwickelt. Zu den wichtigsten Erregern, die über eine Blutstrominfektion der Schwangeren zu einer intrauterinen Infektion führen zählen:

- Toxoplasma gondii,
- Rötelnvirus,
- Zytomegalievirus,
- Herpes simplex-Virus,
- Enteroviren,
- Treponema pallidum (Syphilis),
- Varizella-Zoster-Virus,
- Listeria monocytogenes,
- Borrelia burgdorferi (Borreliose),
- Humanes Immundefizienz-Virus,
- Parvovirus B19.

Eine weitere Gruppe von Infektionen wird typischerweise perinatal erworben. So besteht ein Risiko, dass Schwangere mit aktiver, insbesondere akuter Hepatitis B und C, Viren perinatal auf das Kind übertragen. Ebenso kann eine Besiedlung der Geburtswege fetale Infektionen auslösen. Neben einer Infektion des Feten unter der Geburt stellt auch die Aszension der Erreger und die Infektion der Fruchtblase eine Gefahr dar.

Die Folgen einer intrauterinen Infektion reichen von Tod des Embryos, Abort und Totgeburt, Frühgeburt bis zu zeitgerecht geborenen Feten. Ebenso breit ist das klinische Spektrum, das von schweren kongenitalen Infekt-

syndromen bis hin zu Kindern ohne klinische Symptome reicht. Die entscheidenden Faktoren für den Ausgang einer intrauterinen Infektion sind die unterschiedlichen Eigenschaften und Virulenzfaktoren der zugrundeliegenden Erreger und der Zeitpunkt der Infektion.

Einige wenige Erreger stellen weniger eine Gefahr für den Feten, sondern für die Schwangere dar. Dies gilt vor allem für die Hepatitis E, die am häufigsten in Entwicklungsländern aber auch in Deutschland zunehmend auftritt. Die Mortalitätsraten liegen zwischen 30 und 100 %!

1.5 Schwangereninfektion als ursächlicher Faktor für Frühgeburt

Systemische und auf die Fruchthöhle und Geburtswege beschränkte Infektionen der Schwangeren tragen erheblich zum Frühgeburtsrisiko bei. Im klassischen Falle kommt es zum vorzeitigen Blasensprung, wobei dieses Ereignis nur eine – wenngleich besonders markante – Infektionsfolge ist. Etwa 1 Drittel aller Frühgeburten gehen mit einem vorzeitigen Blasensprung einher [10]. Der exakte kausale Stellenwert von Infektionen bei der Auslösung eines vorzeitigen Blasensprungs kann nicht zuverlässig angegeben werden, da dieser mit einer ganzen Reihe von anderen Risikofaktoren assoziiert ist, die nicht alle notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit einer Infektion stehen:

- Zigarettenrauchen,
- Sozialstatus,
- Untergewicht,
- Mehrlingsschwangerschaft,
- habituelle Zervixinsuffizienz.

Leider haben Konzepte zur Senkung der Frühgeburtslichkeit, die auf einer Infektionsprophylaxe oder Frühtherapie beruhen, bislang weniger bewirkt als aufgrund theoretischer Überlegungen und regionaler und zeitlich begrenzter Studien erwartet wurde. Dieses beruht sicher zum erheblichen Teil auf der multifaktoriellen Verursachung einer Frühgeburt wie auch eines vorzeitigen Blasensprungs. Andere Gründe sind diagnostische Unsicherheiten bei der frühzeitigen Erkennung einer Infektion der Fruchthöhle und des Fetus, der Ablauf von zur Frühgeburt führenden pathophysiologischen Prozessen bereits vor markanter klinischer Symptomatik, die häufig unzureichende Bioverfügbarkeit von verabreichten Antibiotika in der Fruchthöhle und im Fetus und individuelle genetische Faktoren [5]. Als Erreger im Zusammenhang mit infektiionsassoziiertes Frühgeburt werden u. a. genannt:

- B-Streptokokken,
- Listerien,
- Ureaplasma,
- Mycoplasma,
- Gardanella,

- Mobiluncus,
- Bacteroides.

Mit antibiotischer Behandlung allein gelingen weder eine anhaltende Entfernung dieser Erreger noch eine Senkung der Frühgeburtslichkeit. Eher schon sind Ansätze Erfolg versprechend, bei denen durch Veränderung des Schleimhautmilieus die physiologische Besiedlung mit Laktobazillen regeneriert wird.

Die infektassoziierte Frühgeburt ist nicht nur wegen der damit einhergehenden Unreife, sondern auch durch zusätzliche potenzielle fetale Schädigung durch die Infektion an sich gefährlich. Der Grund ist wahrscheinlich, dass eine Entzündungskaskade mit Zytokinausschüttung in Gang gesetzt wird, die den Feten bzw. das Frühgeborene schädigt. Die Erforschung dieser Entzündungskaskade verspricht nicht nur das Verständnis für die komplexen Zusammenhänge zu steigern, sondern Ansätze zur Diagnostik, Prävention und Therapie zu liefern.

Letztlich kann man die infektassoziierte Frühgeburt auch als sinnvollen Mechanismus begreifen, der es dem Fetus erlaubt, einer gefährlichen Umgebung zu entkommen [6].

Merke

M!

Infektionen sind ein wichtiger Risikofaktor für Frühgeburtslichkeit mit hohem Präventionspotenzial, aber auch noch großem Forschungsbedarf.

1.6 Infektiös verursachte Fehl- und Totgeburten

20% aller Schwangerschaften enden bereits in den ersten 12 SSW als Fehlgeburt. Infektionen wie Röteln, HIV oder Lues können die Ursache sein, sind es insgesamt aber selten, da die weit überwiegende Zahl der Fehlgeburten auf Störungen der Eientwicklung inklusive Chromosomenanomalien beruht. Fehlgeburten zwischen der 13. und 20. SSW sind mit insgesamt 2% aller Schwangerschaften seltener, betreffen aber meistens genetisch normal entwickelte Feten. Aufgrund epidemiologischer und mikrobiologischer Daten und Befunde kann angenommen werden, dass Infektionen kausal eine maßgebliche Rolle spielen [5]. Totgeburten mit einem Geburtsgewicht von 500 g und mehr (meistens jenseits von 20 SSW) betreffen in den USA 0,7 Lebendgeborene, in Deutschland 0,35 auf 1000 Geburten [8], [9]. Aufgrund von plazentahistologischen Befunden beruhen möglicherweise etwa 20% der Totgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g auf einer Infektion, während die Totgeborenen am Termin nur in 2% Hinweise auf eine zugrunde liegende Infektion haben [8].

1.7 Fetale oder perinatale Infektion als Ursache einer neurologischen Langzeitschädigung

Die 3 derzeit häufigsten kongenitalen Infektionen mit neurologischer Langzeitschädigung sind die Zytomegalie mit ca. einem zerebral geschädigten Kind auf 1000 Lebendgeborene, die Toxoplasmose mit etwa 0,3 auf 1000 und die Lues mit etwa 0,1 auf 1000 [1]. Neurologische Langzeitschäden durch andere Infektionen sind weitaus seltener, wenngleich in Einzelfällen möglich:

- Herpes simplex,
- Varizellen,
- Masern,
- Mumps,
- LCM-Virus,
- Enteroviren,
- Listerien.

Auch eine Rötelnembryofetopathie ist heute dank der eingeführten Impfung sehr selten geworden, während sie noch vor 40 Jahren die Hauptursache für eine ZNS-Schädigung durch pränatale Infektion war.

Die Folgen kongenitaler Infektionen sind Mikrozephalus, Hydrozephalus, Epilepsie, Zerebralparese, mentale Subnormalität bis hin zur Demenz, Innenohrschwerhörigkeit und retinale Blindheit, aber auch schulische Teilleistungsschwächen, Verhaltensstörungen und psychiatrische Erkrankungen [5]. Manchmal werden solche Schädigungen erst jenseits der Neonatalperiode diagnostiziert und leichtfertig einer Geburtsasphyxie zugeordnet, welche mit pränatalen Infektionen als deren Folge nicht selten assoziiert ist (► Tab. 1.3), [7].

Tab. 1.3 Erreger, die fetale oder perinatale Infektionen mit neurologischen Langzeitschädigungen verursachen können.

Erreger	Impfung	Antibiose	Expositionsschutz
Röteln	++	-	+
Zytomegalie	-	+	+
Toxoplasmose	-	+	+
Lues	-	++	++
Herpes simplex	-	+	+
Varizellen	++	-	+
Masernvirus	++	-	+
Mumpsvirus	++	-	+
Enteroviren (Echo, Coxsackie)	-	-	+
Listerien	-	++	+
E. coli u. a. Darmbakterien	-	++	-

++ = effektive Maßnahme, + = eingeschränkte Wirksamkeit, - = nicht anwendbar.

In der Neonatalperiode lässt sich eine solche Infektion durch Erregernachweis im Liquor mit Kultur oder PCR in Verbindung mit Liquoreiweiß- und/oder Zellzahlerhöhung feststellen, die Infektion als solche mit Entzündungsmarkern im Blut, Erregernachweis in anderen Körperflüssigkeiten und spezifischer IgM-Erhöhung. Jenseits der Neonatalperiode ist der spezifische mikrobiologische oder immunologische Nachweis selten möglich. Der Nachweis einer infektiologisch verursachten Hirnschädigung kann nur als Indizienbeweis mit Verwertung der pränatalen, perinatalen und neonatalen Daten, dem klinischen Schädigungsbild und dem in der Bildgebung nachweisbaren Schädigungsmuster geführt werden. Dabei sind viele Befunde nur wenig erregerspezifisch.

Zusatzinfo

Mechanismen der Hirnschädigung im Rahmen einer fetoneonatalen Infektion [10].

- ZNS-Beteiligung bei Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalie, Herpes simplex
- Neonatale Meningitis bei bakteriellen Infektionen
- Frühgeburt bei Chorioamnionitis, bakterieller Vaginose, mütterlicher systemischer oder Organ-Infektion, mütterlicher Zahnfleischinfektion
- Peri-/postnatale Hypoxie im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms oder neonataler Pneumonie
- Periventriculäre Hirnblutung und/oder Leukomalazie durch Zytokinausschüttung und/oder kardiorespiratorische Destabilisierung
- Hirnschädigung bei septischem Schock und/oder disseminierter intravasaler Koagulopathie

Literatur


- [1] Bale JF. Fetal infections and brain development. Clin Perinatol 2009; 36: 639–653
- [2] Carey AJ, Polin RA, Saiman L. Hospital-acquired infections in the NICU: Epidemiology for the new millennium. Clin Perinatol 2008; 35: 223–249
- [3] Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International perspective on early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol 2010; 37: 501–523
- [4] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (vom 16.12.2013): www.gbe-bund.de
- [5] Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcome. Clin Perinatol 2005; 32: 523–559
- [6] Gotsch F, Erez O, Hassan SS et al. The fetal inflammatory response syndrome. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 652–683
- [7] Hermansen MC, Hermansen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. Clin Perinatol 2006; 33: 315–333
- [8] Lawn JE, Cousens SN, Wilczynska-Ketende K. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. Int J Epidemiol 2006; 35: 706–718
- [9] Liu L, Black RE, Cousens S et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet 2015; 385: 430–440
- [10] Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. Clin Perinatol 2004; 31: 765–782
- [11] Randis TM. Progress toward improved understanding of infection-related birth. Clin Perinatol 2010; 37: 677–688



Kapitel 2

Unreifes Immunsystem

2.1	Leihimmunität, Nestschutz	22
2.2	Angeborenes Immunsystem von Fötus, Neonaten und Kleinkind	23
2.3	Adaptives Immunsystem	27
2.4	Hygienehypothese	34
2.5	Eingeschränkte Immunabwehr gegen bekapselte Bakterien	36



2 Unreifes Immunsystem

2.1 Leihimmunität, Nestschutz

2

G. Jorch

Ab der 20. SSW werden in zunehmenden Mengen Immunglobuline vom Typ IgG plazentär von der Schwangeren auf den Fetus übertragen. Immunglobuline vom Typ IgM, IgA und IgD werden nicht plazentär auf den Fetus übertragen. Nach der Geburt wird dieser Transfer über die Muttermilch fortgesetzt, wobei insbesondere das Kolostrum immunglobulinhaltig ist [3]. Diese Immunglobuline enthalten das Antikörperspektrum, welches die Mutter bis zur Schwangerschaft ausgebildet hat und schützen somit das Neugeborene sinnvollerweise insbesondere gegen Infektionserreger aus dem Lebensumfeld der Mutter, verhindern aber auch den Erfolg einer Impfung gegen eine solche Infektion, solange die Antikörper im mütterlichen Blut zirkulieren.

Beim Frühgeborenen sind die Immunglobulinspiegel bei der Geburt umso niedriger, je unreifer das Kind ist. Dies gilt insbesondere für die Subklassen IgG1 und IgG2 [7].

Reifgeborene ab der 37. SSW haben etwa 90% des Erwachsenenspiegels, Frühgeborene zwischen der 28. und 36. SSW 40% und sehr unreife Frühgeborene von der 22. bis 27. SSW noch weniger [9], [4], [2] (► Tab. 2.1).

Es wurde bei Frühgeborenen nachgewiesen, dass die Infektionsgefahr bei IgG-Werten unter 4 g/l erhöht ist und umso stärker erhöht ist, je niedriger der IgG-Spiegel ist. Diese erhöhte Infektionsgefahr kann aber nicht einfach durch Substitution mit Fremdimmungglobulinen ausgeglichen werden [8].

Die Dauer des Nestschutzes hängt von einer Reihe von bekannten und unbekanntem Faktoren ab. Die bekannten sind:

- Höhe des mütterlichen Antikörperspiegels gegen ein bestimmtes Erregerantigen,
- Dauer der Schwangerschaft und damit plazentarem Transfer,
- Dauer und Intensität des Stillens und damit postnataler Antikörperzufuhr,
- Stellenwert des Nestschutzes bei der Abwehr eines bestimmten Erregers.

Tab. 2.1 Untere Grenzwerte der Immunglobuline im Serum in Abhängigkeit von Reife und Alter, zusammengestellt nach publizierten Referenzwertangaben [3], [9], [4], [2], [7].

Serumspiegel in g/l	IgG	IgA	IgM
FG 22.–27. SSW	1	KA	KA
FG 28.–36. SSW	2	KA	KA
NG 37.–41. SSW	6	0,01	0,06
3 Monate	2	0,05	0,02
> 12 Jahre	7	0,6	0,5

FG: Frühgeborene, KA: Keine zuverlässigen Angaben in der Literatur, aber jedenfalls sehr niedrig, NG: Neugeborene.

Die Bedeutung der Menge der plazentär übertragenen Antikörper kann am Beispiel der Masern erläutert werden. So ging man zu Zeiten einer noch unzureichenden Durchimpfung aufgrund der natürlichen Exposition gegenüber Masern und damit hohem Antikörpertiter bei Schwangeren davon aus, dass im Einzelfall bis zum Alter von 10 Lebensmonaten bei Säuglingen der Masernantikörperspiegel noch so hoch sein konnte, dass die Masernlebensimpfung nicht wirksam war. Das Gleiche gilt für ausreichend gegen Masern geimpfte Frauen. Deshalb wurde ein Alter von 11 Monaten für die Erstimpfung gegen Masern festgelegt. Bei erhöhter Bedrohung durch Masernkontakt durch z. B. frühe Betreuung in einer Kinderkrippe kann die Impfung des Kindes mit 9 Monaten erfolgen, sollte aber gerade in diesen Fällen spätestens nach 6 Monaten von einer absichernden 2. Masernimpfung gefolgt sein. Andererseits sind Masernfälle bei Neugeborenen und jungen Säuglingen berichtet worden, wenn deren Mütter keine Masernerkrankung durchgemacht und nicht geimpft worden waren [5]. Da aufgrund der Masernregelimpfung derzeit die natürliche Auffrischung durch Krankheitsexposition nicht mehr stattfindet, ist es umso wichtiger, dafür Sorge zu tragen, dass vor geplanter Schwangerschaft die werdende Mutter einen vollen Impfschutz mit 2 Masernimpfungen bekommen hat.

Eine aktuelle japanische Publikation kam aufgrund von Antikörpermessungen an schwangeren Frauen zu dem Schluss, dass sie einen unzureichenden Schutz gegenüber Masern in 27,6%, Röteln in 16,1%, Windpocken in 3,9% und Mumps in 23,8% hatten. Obwohl die seit 2004 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) eingeführte Windpockenimpfung die Zahl seronegativer Frauen mit Kinderwunsch reduziert, ist es wichtig bei Frauen mit Kinderwunsch den Varizellenimpfstatus zu überprüfen und fehlende Varizellenimpfungen vor der Schwangerschaft nachzuholen (► Abb. 2.1).

Aber auch gegen perinatale Infektionen durch endemische Erreger kann der Nestschutz unzuverlässig sein. So ist zwar das Risiko einer Herpesübertragung mit 25–60% bei Erstinfektion der Schwangeren und somit fehlenden Antikörpern besonders hoch, aber mit bis zu 2% bei rezidivierendem Herpes genitalis durchaus noch vorhanden [1].

Frühgeborene haben deshalb einen niedrigeren Immunglobulinspiegel, weil der plazentäre Transfer erst zur Mitte der Schwangerschaft beginnt und dann bis zum errechneten Termin ansteigt. Ein Reifgeborenes hat so nach der Geburt einen Immunglobulinspiegel, der sogar noch etwas höher als der seiner Mutter ist.

Der übertragene („geliehene“) Schutz durch die Muttermilch geschieht überwiegend durch IgA-Immunglobuline, Makrophagen und Proteine der unspezifischen Immunabwehr wie Lactoferrin. Der dadurch gegebene



Abb. 2.1 Windpocken beim Neugeborenen.

Schutz ist zu Beginn des Stillens mit dem Kolostrum am größten und nimmt dann ab. Es macht Sinn, mindestens das „Immunitätstal“ bei Säuglingen mit 3 Monaten (danach steigt der Immunglobulinspiegel im Blut des Säuglings wieder an) mit Stillen zu überbrücken. Der Nestschutz durch Muttermilch schützt insbesondere vor Darminfektionen, die bei unzureichendem Hygienestandard (wie derzeit in Ländern der Dritten Welt und noch vor 100 Jahren in Deutschland) die Hauptursache für Todesfälle bei Neugeborenen und Säuglingen sind.

Der erregerspezifische Stellenwert des Nestschutzes kann am Beispiel der Pertussis dargestellt werden. Bei dieser Erkrankung ist die durch natürliche Erkrankung und Impfung erreichte Immunität schlechter und kürzer als bei anderen Erregern. Deshalb müssen bei geplanter Schwangerschaft insbesondere der Impfschutz gegen Pertussis geschaffen bzw. aufgefrischt und dabei die engsten Familienangehörigen mit einbezogen werden, wenn die letzte Impfung mehr als 10 Jahre zurückliegt. Da es keinen monovalenten Pertussisimpfstoff in Deutschland gibt, erfolgt die (Auffrischungs-)Impfung mit einem Kombinationsimpfstoff, der auch Komponenten gegen Tetanus und gegebenenfalls Polioviren enthält.

Literatur

- [1] American Academy of Pediatrics. Summaries of infectious diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW et al. eds. Red Book 29th Edition 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012; 400
- [2] Ballow M, Cates KL, Desbonnet C et al. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986; 20: 899–904
- [3] Chucri TM, Lima AR, Miglino MA et al. A review of immune transfer by the placenta. *J Reprod Immunol* 2010; 87:14–20
- [4] Conway SP, Dear PR, Smith I. Immunoglobulin profile of the preterm baby. *Arch Dis Child* 1985; 60: 208–212
- [5] Giusti D, Andreoletti L, Burette J et al. Virological diagnosis and management of two cases of congenital measles. *J Med Virol* 2013; 85: 2136–2138
- [6] Hanaoka M, Hisano M, Kambe Y et al. Changes in the prevalence of the measles, rubella, varicella-zoster, and mumps virus antibody titers in Japanese pregnant women. *Vaccine* 2013; 31: 2343–2347
- [7] Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 8–14
- [8] Sandberg K, Berger A, Eibl M et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000; 137: 623–628
- [9] Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 307–337

2.2 Angeborenes Immunsystem von Fötus, Neonaten und Kleinkind

M. C. Brunner-Weinzierl

Das angeborene Immunsystem zeichnet sich dadurch aus, dass es schnell, innerhalb von Stunden, Pathogene und Fremdstoffe abwehren kann, die die Epithelschicht überwunden haben und in den Körper eingedrungen sind. Dies ist insbesondere für Feten, Neugeborene und Kleinkinder wichtig, da das adaptive Immunsystem noch keine Spezifitätsreifung und Gedächtnisbildung gegen Pathogene aufgebaut hat, um sie schnell mittels des adaptiven Immunsystems abwehren zu können [12]. Die angeborene Immunantwort verfügt sowohl über zelluläre als auch humorale Komponenten. Es reagiert bei erneutem Kontakt mit dem Pathogen in gleicher Weise, lernt nicht dazu. So bleibt die Spezifität und Effektivität, mit der es reagiert, bei jedem weiteren Kontakt gleich. Die Hauptaufgaben des angeborenen Immunsystems sind:

- chemische Abwehr von infektiösen Eindringlingen,
- Rekrutierung von Zellen zum Entzündungsherd,
- Aktivierung des Komplementsystems (s. u.) und
- die Aktivierung der adaptiven Immunantwort durch Antigenpräsentation.

Erstaunlich ist nun, dass sich das angeborene Immunsystem mit seiner Hauptfunktion, direkt und schnell Pathogene abwehren zu können, mit dem Alter des Kindes verändert.

Phagozyten sind Bestandteil des zellulären, angeborenen Immunsystems. Es sind Zellen, die den Körper schützen, indem sie Pathogene, tote Zellen, Bakterien und Fremdstoffe phagozytieren, d. h. aufnehmen und verdauen. Hierzu umschließen sie das Pathogen mit Membran, bis es aufgenommen ist. Dort kommt es in Endosomen, die dann mit Lysosomen verschmelzen. Lysosomen enthalten Enzyme und Säuren, die das Pathogen abtöten und verdauen. Zu den Phagozyten mit hohem Phagozytose-Potenzial (professionellen Phagozyten) zählen:

- Monozyten,
- Makrophagen,
- Granulozyten (Neutrophile) und
- dendritische Zellen.

Zu den nichtprofessionellen Phagozyten, deren Hauptaufgabe nicht Phagozytose ist, zählen:

- Epithelzellen,
- Endothelzellen,
- Mastzellen und
- Fibroblasten.

Phagozyten sind bei Früh- und Neugeborenen gleichermaßen befähigt zu phagozytieren. Eine weitere wichtige Zellgruppe des angeborenen Immunsystems sind die natürlichen Killer-(NK)-Zellen.

Nach Eindringen in den Organismus erkennen die Zellen des angeborenen Immunsystems mithilfe von PRRs (Pattern-Recognition Receptors) Pathogene. Ihre Erkennung erfolgt durch Bindung von charakteristischen Strukturen (PAMP, pathogen-assoziierte molekulare Muster). Die PAMPs sind spezifische Muster, die für das Pathogen überlebenswichtig sind, sodass sie nicht verändert werden können. Sobald PRRs über pathogene Strukturen (PAMPs) aktiviert werden, erkennt das Immunsystem, dass es sich hier um „fremd“ handelt. Nach Bindung werden die PRRs aktiviert, was den Zellen ermöglicht, Abwehrreaktionen auszuführen.

Die angeborene Immunantwort spielt bei Sepsis eine große Rolle. Sepsis fasst alle Infektionszustände zusammen, bei denen von einem Herd aus Pathogene oder ihre toxischen Produkte in den Blutkreislauf abgegeben werden und Krankheitssymptome auslösen. Die Sepsis tritt erst nach einer Primärinfektion, meist eine lokale Infektion, auf. Ein Beispiel ist eine Wundinfektion von der eine Staphylokokkensepsis ausgeht. Viren können keine Sepsis auslösen.

2.2.1 Toll-like Receptors

Die TLR-Familie gehört zu den PRRs (s. o.). Sie tragen entscheidend zur Pathogenerkennung bei, die für Kinder relevant sind, wie Streptokokken, *Listeria monocytogenes* und Respiratory Syncytial Virus (RSV). Beim Menschen gibt es 10 verschiedene TLRs, die in Membranen verankert sind. Die Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen, dendritische Zellen (DZ), Mastzellen, Granulozyten exprimieren TLRs. Die TLRs binden verschiedene Bestandteile (PAMPs) von Bakterien, Pilzen, Viren und Parasiten, die ausschließlich auf ihnen vorkommen. TLRs werden sowohl auf der Zelloberfläche als auch intrazellulär exprimiert. Die verschiedenen TLRs können unterschiedliche Strukturen der Pathogene erkennen und binden, sogar direkt an intakten Membranen der Pathogene. PAMPs sind Strukturen wie nichtmethylierte DNA, Endotoxine u. a. LPS (Lipopolysaccharid) und Flagelline. Die Bindung von PAMPs an die TLRs löst in der Zelle eine Signalkaskade aus, die die Zelle funktionell in die Lage versetzt Pathogene abzuwehren. Die Signalweiterleitung in der Zelle benötigt je nach TLR entweder das Signaltransduktionsmolekül MyD88 oder TRIF. Letztendlich werden Transkriptionsfaktoren wie Nuclear Factor (NF)- κ B in den Zellkern transloziert und die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen initiiert, je nach Zelle TNF α , IFN γ , IL-1 und/oder IL-12. Insbesondere die Zytokinproduktion ist altersabhängig. Bis zum 2. Lebensjahr erreicht sie Erwachsenenwerte. IL-12 ist das späteste Zytokin, das sich angleicht. Es wird angenommen, dass sich diese Veränderungen der TLR-Antwort bis zum 1. Lebensjahr auf Impfungen auswirken. So ergibt eine BCG-Impfung bei Geburt eine Th17-Antwort; wenn sie für einige Monate verzögert wurde, eher eine Th1-Antwort [14]; s. a. Kap. 2.2). TLR2 erkennt Bestandteile von grampositiven Bakterien, TLR4 von gramnegativen. Die TLRs 3, 7, 8 und 9 erkennen intrazellulär pathogene DNA. Im Folgenden sind die wichtigsten TLRs und ihre Liganden zur Aktivierung beschrieben.

- TLR2 erkennt Lipoarabinomannan und Lipoproteine von Bakterien (Bsp. Mykobakterien). Es erkennt zudem, wenn es zur Bindung Heterodimere mit TLR1 oder TLR6 formt, Peptidoglykane, die charakteristisch für grampositive Bakterien sind, und Zymosan, das von Hefepilzen (*Candida ssp.*) exprimiert wird.
- TLR3 erkennt intrazellulär doppelsträngige RNA, ein typisches Muster von Viren und poly I:C (Polyinosinic-Polycytidyl-Säure).
- TLR4 bindet das Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS), wenn es MD2 (Myeloid Differentiation Factor) gebunden hat. Hierbei bilden 2 TLR4-MD2-LPS aneinander und formen ein Homodimer. LPS wird von gramnegativen Bakterien gebildet und ist maßgeblich an dem septischen Schock beteiligt.
- TLR5 erkennt bakterielles Flagellin, ein charakteristisches Muster von geißeltragenden Bakterien in der La-