

ÜBERSICHT

Varizellen und Herpes zoster

Teil 1: Virologie, Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik

Miriam Wittek, Hans Wilhelm Doerr, Regina Allwinn¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) gehört zu den acht bisher bekannten Herpesviren des Menschen, zeigt ein ubiquitäres Vorkommen und verursacht die akute exanthematische Kinderkrankheit „Windpocken“. Typisch ist der hohe Kontagiositätsindex. Die Hauptübertragung erfolgt über Aerosole, seltener über direkten Kontakt mit Bläschenflüssigkeit. Eine Eigenschaft aller Herpesviren ist ihre Latenz. Nach der Primärinfektion wandert das Virus retrograd mit dem Zytoplasmastrom der Neurone zum Spinalganglion. Das Virusgenom verbleibt dort latent, weitgehend inaktiv im Kern der Spinalganglienzelle. Reaktivierungen sind bei allen latent Infizierten möglich. Gewöhnlich werden Reaktivierungen im höheren Alter (> 50 Jahre) sowie bei Abfall der Gedächtniszellen für die T-Lymphozyten beobachtet. Gerade bei älteren Menschen und Risikogruppen (Immunsupprimierte) werden im Zusammenhang mit Reaktivierungen schwere Krankheitsverläufe beschrieben. Eine häufig auftretende und schwer behandelbare Komplikation stellt die postzosterische Neuralgie (PZN) dar, ein neuropathischer Schmerz, der definitionsgemäß > 6 Wochen nach dem akuten Infekt persistiert und eine adäquate antivirale Therapie und Schmerzbehandlung erfordert.

Schlüsselwörter: VZV-Epidemiologie · Postzosterische Neuralgie · VZV-Diagnostik

Med Klin 2010;105:334–8.
DOI 10.1007/s00063-010-1061-3

ABSTRACT

Varicella and Herpes Zoster. Part 1: Virology, Epidemiology, Clinical Picture, Laboratory Diagnostics

□ Varicella-zoster virus (VZV), known as one of the eight human herpesviridae, shows a ubiquitous distribution and is the cause for acute exanthema in childhood (chickenpox). VZV is highly infectious, spread by respiratory droplets and direct contact with fluid in vesicles. As a characteristic of the α -herpesviridae, VZV establishes latency in the nucleus of the paraspinal cells. Reactivation of VZV (zoster) is possible in all infected persons, but becomes more common with increasing age and a decline of VZV-specific cell-mediated immunity. Immunocompromised patients and older people (> 50 years) have an increased risk for a severe course of disease. The postherpetic neuralgia (PHN), as one of the most common and feared complications, is defined

Einleitung und virologische Grundlagen

1943 beschrieb Helmut Ruska mit seinem Bruder, dem Nobelpreisträger Ernst Ruska (Erfinder des Elektronenmikroskops), die identische Morphologie von Windpocken und Zosterviren [1]. 10 Jahre später, 1953, gelang durch Weller und Stoddard die Isolierung des Virus auf Zellkulturen [2].

Die schon lang bestehende These, dass der Zoster eine Rezidivkrankung der Windpocken sei, wurde erst 1984 durch Straus et al. mit Hilfe der DNA-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-(RFLP-)Analyse bestätigt [3].

Das Varicella-Virus gehört taxonomisch zu den α -Herpesviren. Eine gemeinsame Eigenschaft aller Herpesviren ist ihre Persistenz/Latenz im Wirt. Varicella-Zoster-Viren (VZV) gelangen nach erfolgter Primärinfektion (Windpocken), meist im Kindes- und Jugendalter, mit dem Zytoplasmastrom der sensorischen Neurone zum Spinalganglion. Dort persistiert die virale DNA in zirkulärer Form weitgehend inaktiv in den Kernen der Neurone. Man nimmt an, dass im Latenzstadium rekurrierend eine durch das Immunsystem kontrollierte minimal produktive replikative Virusvermehrung stattfindet. Bei Abnahme der zellvermittelten Immunität kann es zu einer Infektreaktivierung (Zoster) kommen. Jeder latent Infizierte (Antikörperträger) ist dem Risiko ausgesetzt, an einem Zoster zu erkranken.

Der Herpes zoster (synonym Gürtelrose bzw. Zoster) ist eine lokalisiert auftretende, schmerzhafte neurokutane Infektionskrankheit mit einem bunten, zunächst makulopapulösen, später vesikulopapulösen Exanthem und tritt vorwiegend im höheren Lebensalter

Teil 2 dieses Beitrags erscheint in Heft 6/2010.

¹Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

Eingang des Manuskripts: 18. 2. 2010.

Annahme des Manuskripts: 24. 2. 2010.

auf. Es werden sehr unterschiedliche klinische Verläufe beobachtet. Eine gefürchtete Komplikation stellt die postzosterische Neuralgie (PZN) dar, die als häufigste Zosterkomplika-tion beobachtet wird. Vor allem Risiko-patienten und Patienten mit dringen-der Indikation sollten absolut zeitnah (< 72 h) eine antivirale Therapie sowie bei Schmerzsymptomatik eine kombi-nierte Schmerztherapie erhalten. Trotz optimaler Therapie werden nicht selten chronische Schmerzverläufe (PZN) über Monate bis hin zu Jahren be-schrieben.

Epidemiologie

Das VZV ist weltweit verbreitet. Bei Erwachsenen, die in Europa bzw. den USA geboren wurden, wird eine Sero-prävalenz von > 90% beobachtet [4]. In Abwesenheit von VZV-Impfpro-grammen wird in gemäßigten Klima-zonen ein Anstieg der VZV-Infektio-nen im Winter und im Frühling be-obachtet. Über 90% der dort lebenden Kinder weisen bis zum 15. Lebensjahr Antikörper auf. In tropischen Ländern wird VZV weniger häufig und zu einem späteren Zeitpunkt (Erwachse-ne) erworben. Diese geographischen Unterschiede sind noch nicht vollstän-dig geklärt; vermutet werden verschie-dene Virusstämme, unterschiedliche genetische Faktoren des Wirts sowie Umweltbedingungen, die das Überle-ben des hitzelabilen Virus nicht ermög-lichen [5].

Varizellen sind hochkontagiös und werden meist aerogen (durch Tröpf-cheninfektion) übertragen. Die größte Ansteckungsgefahr findet sich etwa 1–2 Tage vor Auftreten der typischen Windpockeneffloreszenzen. Die Infi-zierten sind über Speichel und später über die Bläschenflüssigkeit infektiös.

Klinik der Primärinfektion: Varizellen

Die Inkubationszeit liegt bei 14–16 Tagen, kann aber auch zwischen 10 und 21 Tagen variieren. Zunächst brei-tet sich das Virus über die Schleimhäu-te aus und repliziert im lokalen lym-phatischen Gewebe des Nasen-Ra-chen-Raums. Die VZV-Infektion ist durch zwei virämische Phasen (1. Wo-che p.i. und 2. Woche p.i.) gekenn-zeichnet. Während in der ersten Phase

as a neuropathic pain (burning character), which persists for > 6 weeks after onset of disease and needs adequate antiviral and pain treatment.

Key Words: VZV epidemiology · Postherpetic neuralgia · VZV diagnostics

Med Klin 2010;105:334–8.

DOI 10.1007/s00063-010-1061-3

subklinisch eine Reihe von viszerale-n Organen infiziert wird, gelangen in der zweiten virämischen Phase die Viren zu ihrem Hauptzielort, der Haut, und führen dort zu einer lokalen Entzün-dungsreaktion.

Meist ohne Prodromi entwickelt sich ein juckendes Exanthem (steckna-delkopf- bis linsengroß), das sich über Papeln zu Vesikeln entwickelt. Fieber bis 39,5 °C kann begleitend auftreten. Aus den Vesikeln bilden sich Pusteln, die allmählich abheilen und verkrusten. Typisch für Windpocken ist das Ne-beneinander verschiedener Efflores-zenzstadien, das auch als Heubner-Sternkarte bezeichnet wird. Während eine Windpockeninfektion im Kindes-alter zumeist eine milde, selbstlimitie-rende Erkrankung ist, können gerade bei Jugendlichen, Erwachsenen und Immunsupprimierten schwere Ver-laufsförmigkeiten beobachtet werden, be-dingt durch bakterielle Superinfektio-nen, Pneumonien und auch Enzepha-litiden.

Bei einer VZV-Primärinfektion (seronegative Frauen) in der Schwan-gerschaft ist das „fetale Varzellensyn-drom“ (1.–2. Trimenon) gefürchtet. Dieses geht mit schweren Fehlbil-dungen des Kindes einher. Eine Vari-zellenpneumonie der Mutter kann während des gesamten Verlaufs der Schwangerschaft (besonders im 3. Tri-menon) auftreten. Auch die VZV-In-fektion um den Geburtstermin ist mit erhöhten Letalitätsraten des Neugebo-renen assoziiert.

In Deutschland weisen etwa 96% der Frauen im gebärfähigen Alter An-tikörper gegen das VZV auf [6]. Trotz der niedrigen Inzidenz einer Varizel-leninfektion in der Schwangerschaft (0,7–3/1 000) sind die möglichen schweren Folgen für Mutter und Kind zu beachten [7]. Die diaplazentare

Übertragung kann über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft erfol-gen. Aszendierende Infektionen über das Epithel der Cervix uteri werden diskutiert. Der Schädigungsgrad des Kindes hängt vom Zeitpunkt der In-fektion ab. In der ganz frühen Phase der Schwangerschaft geht eine Infek-tion häufig mit einem Abort einher. Die Wahrscheinlichkeit für ein kon-genitales Varzellensyndrom (CVS), erstmals beschrieben 1947 [8], ist zwi-schen der 13. und 20. Schwanger-schaftswoche (SSW) [9] bzw. der 24. SSW am größten [10], wobei in den ersten 20 SSW mit einer Embryo- bzw. Fetopathie in 1–2% der Fälle zu rech-nen ist [9, 11]. Tan & Koren berichten aus neun Kohortenstudien Gesamtin-zidenzen von 0,55% im 1. Trimenon, 1,4% im 2. Trimenon sowie 0% im 3. Trimenon für das CVS [12]. Kli-nische Symptome des CVS, im deut-schen Sprachgebrauch häufig fetales Varzellensyndrom (FVS) genannt, sind *neurologische Erkrankungen* (Hirnatro-phie, Extremitätenpareesen, Rücken-markatrophy, Mikrozephalie, Enzepha-litis, Schluckstörungen, mentale Re-tardierung, Krampfanfälle), *segmentale Hautveränderungen* (Narben, Hypopig-mentierung, Hautdefekte), *Augenschä-digen* (Chorioretinitis, Katarakt, Mi-krophthalmie, Enophthalmie, Nystag-mus, Anisokorie, Optikusatrophy), *Skelettanomalien* (hypoplastische Ex-tremitäten) sowie *Erkrankungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts* (gastrointestinaler Reflux, Dilatation des Ösophagus, Hydroureter, Hydro-nephrosis) [8, 13–15].

Bei Kindern, deren Mütter wäh-rend der Schwangerschaft an einer Pri-märinfektion mit Varizellen erkrank-ten, wird in etwa 20% der Fälle im 1. bzw. 2. Lebensjahr ein Zoster beob-achtet. Bei positivem Nachweis von

ÜBERSICHT

VZV-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in der Amnionflüssigkeit berichtete eine Studie über ein 3,8%iges Risiko des Kindes, an post-natalem Herpes zoster zu erkranken [16]. Der enge Zeitabstand zwischen der Primär- und Sekundärinfektion erklärt sich aus dem noch unreifen Immunsystem der Kinder.

Die maternale Varizellenpneumonie, die meist 2–5 Tage nach Erscheinen der VZV-typischen Effloreszenzen auftritt, ist eine schwerwiegende Komplikation mit der Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz und bakterieller Superinfektionen [17]. Die Varizellenpneumonie kann während der gesamten Schwangerschaft auftreten, wird aber insbesondere im 3. Trimenon beobachtet und stellt für Mutter und Kind eine große Gefahr dar.

Varizellen in der Spätschwangerschaft und deren Komplikationen hängen vom Zeitpunkt der Infektion ab. Während Infektionen > 5 Tage vor Geburt ggf. mit einer neonatalen VZV-Infektion des Fetus einhergehen, aber bei Auftreten meist einen milden Verlauf nehmen und keiner antiviralen Therapie bedürfen, besteht im Zeitraum 5 Tage ante und 2 Tage post partum das Risiko einer schwer, evtl. letal verlaufenden Varizelleninfektion des Kindes innerhalb der ersten 12 Lebenstage. Bei vielen dieser Kinder verbleiben Restschäden, speziell im zentralen Nervensystem (ZNS; mentale Retardierung). Nach Möglichkeit sollte der Geburtstermin durch rechtzeitige Tokolyse verzögert werden, um eine noch transplazentare Übertragung von schützenden maternalen Antikörpern auf das Kind zu ermöglichen.

Virusnachweis und Therapie bei Infektionen während der Schwangerschaft

Die Diagnose „Windpocken“ ergibt sich meist aus dem klinischen Bild sowie der Anamnese der Patientin (oft wird eine Infektion in unmittelbarer Umgebung/im häuslichen Umfeld berichtet). Bei negativer bzw. anamnestisch nicht erinnerlicher Varizellenanamnese in der Kindheit sollte mittels „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA)/Immunfluoreszenztest (IFT) oder Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigentest (FAMA) die Bestim-

mung VZV-spezifischer Immunglobuline zur Klärung der Immunitätslage erfolgen. Der Nachweis von virusspezifischen IgG korreliert meist mit der zellulären Immunität.

Da bei Routinestandard-ELISAs häufig falsch positive IgM-Testresultate auftreten, ist bei Unklarheiten auf die PCR als sensitivste und spezifischste Methode zum Nachweis der Varizellen zurückzugreifen. Mittels IFT ist ein schneller und spezifischer Antigen-nachweis über Bläschenmaterial möglich (abhängig von der Gewebegewinnung, tiefer Bläschengrund notwendig).

Eine VZV-Isolierung in Zellkulturen wird aufgrund der langen Dauer und der schlechten Virusisolierung (Instabilität des Virus) meist nur als Bestätigung der Diagnose (mittels Schnellverfahren „shell vial“) genutzt.

Klinik der Infektreaktivierung: Zoster

In etwa 80% der Fälle geht dem akuten Zoster eine ca. 1–5 Tage (selten bis zu 3 Wochen) andauernde Prodromalphase voraus. Diese ist durch in einem oder mehreren Dermatomen auftretende charakteristische Schmerzen (oft brennender Charakter), gelegentlich Sensibilitätsstörungen und selten auftretenden Juckreiz gekennzeichnet [18]. Begleitend finden sich uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Lymphknotenschwellung. Der Zoster betrifft in der Regel nur ein Dermatom, dessen Spinalganglion bei den früher durchgemachten Varizellen besonders „aufgeladen“ worden ist. Bei Immunsuppression können auch zwei oder mehr Dermatome betroffen sein (Zoster duplex oder multiplex, Zoster varicelliformis). Im Allgemeinen reicht die Immunstimulation des zuerst betroffenen Spinalganglions aus, um den Zoster zu einem singulären Ereignis zu machen.

Der Prodromalphase folgen charakteristische Hauteffloreszenzen. Beginnend mit einem unilateralen Erythem im betroffenen Areal, schließen sich gruppiert angeordnete Papeln an, die sich innerhalb weniger Stunden in Bläschen umwandeln und nach einiger Zeit konfluieren können. Zosterareale werden oft unilateral im Brust- und Kopfbereich beschrieben. Die Bläs-

chenbildung erfolgt über 1–7 Tage. In seltenen Fällen kann es zum bilateralen Auftreten eines Zoster kommen (< 1%) [19]. Bei immunkompetenten Patienten ist ein Zoster im Allgemeinen nach 2–4 Wochen abgeheilt; chronische Verläufe werden bei immunsupprimierten Patienten beobachtet, bei denen es häufig zu immer wiederkehrenden Hauteffloreszenzen kommen kann.

Differentialdiagnostik

Die Schmerzsymptome vor Auftreten der typischen Zostereffloreszenzen lassen differentialdiagnostisch an einen Bandscheibenvorfall, ein akutes Koronarsyndrom, Koliken (Leber/Niere), Appendizitis, Lumboischialgie bzw. im Bereich des Auges an ein Glaukom denken. Hinsichtlich der Zostereffloreszenzen sollten stets der zosteriforme Herpes simplex sowie das Erysipel differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Insektenstiche (Pruritus), die Kontaktdermatitis, bullöse Dermatosen (bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris) sowie die Phlegmone und Pannikulitis (selten) können eine ähnliche Klinik wie der Zoster zeigen.

Komplikationen

Die am häufigsten beobachtete Komplikation ist die PZN, die als neuropathischer Schmerz definiert ist, der > 30 Tage nach Abheilung der Zostereffloreszenzen persistiert [20]. Die PZN ist meist therapierefraktär und kann über mehrere Monate bis hin zu Jahren persistieren [21]. Aufgrund unterschiedlichster Definitionen der PZN wird über verschiedene Inzidenzraten berichtet. Festzuhalten bleibt, dass die Inzidenz der PZN altersabhängig ist. Während bei < 40-jährigen Zosterpatienten kaum PZN beschrieben werden, finden sich bei älteren Patienten Manifestationsraten von 27% bei > 55-Jährigen, 47% bei > 60-Jährigen und 73% bei > 70-Jährigen [22]. Risikofaktoren neben dem Alter (> 50 Jahre) scheinen Prodromalsymptome, ein initial starker Schmerz, weibliches Geschlecht sowie ein Zoster im Kranialbereich zu sein [22–25]. Der postzosterische Schmerz kann sich durch einen beißenden, tiefbohrenden, bren-

nenden Charakter äußern und mit Hyperästhesien bzw. Allodynien assoziiert sein. Der neuropathische Schmerz ist häufig mit starken psychischen und physischen Einschränkungen wie Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Depressionen und einer allgemeinen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert.

Herpes zoster bei Immunsupprimierten

Die Zosterinzidenz ist gerade bei zellulärer Immundefizienz (HIV-Infektion, Transplantierte) erhöht [26, 27]. Immunsupprimierte Patienten weisen häufig schwere Hautveränderungen auf und haben ein deutlich erhöhtes Risiko, einen disseminierten Zoster sowie Komplikationen innerer Organe (Pneumonie, Myokarditis, Enterokolitis, Pankreatitis, Meningitis, Enzephalitis) zu entwickeln.

Herpes zoster bei Kindern

Die Inzidenz eines Zoster bei Kindern erhöht sich bei VZV-Infektion „in utero“ und innerhalb des 1. Lebensjahrs, was sich durch das noch nicht (voll) entwickelte zelluläre und humorale Immunsystem erklärt [28]. Häufig wird bei Kindern eine milde Fieber- und Schmerzsymptomatik beobachtet, und der Zoster (meist im thorakalen Bereich) heilt spontan innerhalb von 8 Tagen ab. Im Gegensatz zu Erwachsenen tritt die PZN bei Kindern ganz selten auf. Bei Befall des Trigemini kann es aber zu Komplikationen im Bereich des Auges, vergleichbar denen bei Erwachsenen, kommen. Bei neurologischen Blasen-funktionsstörungen sowie Ileus sollte bei Kindern auch an einen Zoster im Lumbosakralbereich gedacht werden. Leukämie und Hodgkin-Lymphom sind häufig mit Zoster im Kindesalter assoziiert.

Zoster ophthalmicus

Komplikationen im Bereich des Auges werden in > 50% der Fälle trotz optimaler Therapie beobachtet [29]. Auch bei jungen immunkompetenten Patienten stellt der Herpes zoster ophthalmicus eine klare Indikation für eine frühzeitige systemische antivirale The-

rapie dar [30]. Klinisch können neben der okulären Beteiligung (Keratitis, Chorioretinitis, Skleritis, Iridozyklitis) gefürchtete Komplikationen wie Optikusneuritiden mit möglicher Optikusatrophie, eine Beteiligung der Augenmuskeln (Paresen bis hin zur Ophthalmoplegie), eine periphere Fazialisparese, begleitende kraniale Arteriitis sowie Meningitiden bzw. Enzephalitiden beobachtet werden [18, 31].

Herpes zoster in der Schwangerschaft

Enders et al. [9] konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass Herpes zoster während der Schwangerschaft kein Risiko für das ungeborene Kind darstellt. Bei Zosterinfektionen während der Perinatalperiode schützen maternale Antikörper das Neugeborene vor einer Infektion.

Labordiagnostik von Windpocken und Zoster

Meist sind das charakteristische klinische Bild des Zoster sowie die Anamnese des Patienten wegweisend für die Diagnostik. Bei Vorhandensein vesikulärer Effloreszenzen ist eine Punktion der Vesikel bzw. ein Abstrich des Bläschengrunds zu empfehlen, um die direkten virologischen Nachweismethoden zu nutzen. Die PCR ist die sensitivste und spezifischste Methode und gilt gerade bei Verdacht auf eine ZNS-Infektion, bei ophthalmologischen VZV-Infektionen und VZV-Vaskulopathien als Methode der Wahl [32–34]. Zu beachten ist jedoch, dass der Virusgenomnachweis immer in Bezug zur Klinik gesetzt werden muss.

Mittels IFT ist ein schneller und spezifischer Antigennachweis über Bläschenmaterial möglich (abhängig von der Gewebegewinnung, Abstrich vom tiefen Bläschengrund notwendig).

Eine VZV-Isolierung aus Zellkulturen wird aufgrund der langen Dauer und schwierigen Virusisolierung aus Zellkultur (Instabilität des Virus) meist nur als Bestätigung der Diagnose genutzt (mittels Schnellverfahren „shell vial“) oder kann bei vermuteter Therapieresistenz zur Resistenztestung dienen [35]. In letzter Zeit wurde die Methodik erheblich verbessert. Die Genotypisierung ermöglicht die Un-

tersuchung auf Infektketten und den Nachweis von neu importierten Virusstämmen [36].

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität werden indirekte serologische Testverfahren wie der ELISA und IFT routinemäßig zum Nachweis akuter Windpocken und des Zoster angewendet. Für eine Primärinfektion sprechen das Auftreten von spezifischen IgM-Antikörpern und eine IgG-Serokonversion, wobei als Sonderfall bei Varizellen häufig zuerst die Immunglobulinklasse G auftritt. Bei Reaktivierungen (Zoster) ist der IgA-Wert sensitiver als der IgM-Wert. Signifikante Titeranstiege des IgA- und IgG-Werts sind typisch für eine Infektreaktivierung. Jedoch sollten alle Testresultate im Zusammenhang mit der Klinik des Patienten beurteilt werden, da in einigen Fällen polyklonale bzw. kreuzreaktive Stimulierungen beobachtet werden (HSV-[Herpes-simplex-Virus-]IgG und VZV-IgG zeigen gleichzeitig signifikante Titerbewegungen), die durch weitere Testmethoden spezifiziert werden müssen.

Literatur

1. Ruska H. Über das Virus der Varizellen und des Zoster. Wien Klin Wochenschr 1943;228:336–7.
2. Weller T. The propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. Proc Soc Exp Biol Med 1953;83:340–6.
3. Straus SE, Reinhold W, Smith HA, et al. Endonuclease analysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infection in the same patient. N Engl J Med 1984;311:1362–4.
4. Buxbaum S, Doerr HW, Allwinn R. Untersuchung zur Immunitätslage der impfpräventablen Kinderkrankheiten Röteln, Masern, Mumps und Windpocken. Dtsch Med Wochenschr 2001;126:1289–93.
5. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:209–17.
6. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, et al. Seroprevalence of varicella zoster virus in the German population. Vaccine 2001;20:121–4.
7. Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. Varicella-zoster virus. Virology and clinical management. Cambridge: University Press, 2000:317–47.
8. LaForet EG, Lynch CL Jr. Multiple congenital defects following maternal varicella. N Engl J Med 1947;236:534–7.
9. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994;343:1548–51.
10. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. J Perinatol 2000;20:548–54.
11. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med 1994;330:901–5.
12. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol 2006;21:410–20.
13. Gershon AA. Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington J, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds.

ÜBERSICHT

- Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 693.
14. Birthistle K, Carrington D. Fetal varicella syndrome – a reappraisal of the literature. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998;36:25–9.
 15. Ussery XT, Annunziato P, Gershon AA, et al. Congenital varicella-zoster-virus infection and Barrett's esophagus. *J Infect Dis* 1998;178:539–43.
 16. Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:894–8.
 17. Chandra PC, Patel H, Schiavello HJ, Briggs SL. Successful pregnancy outcome after complicated varicella-pneumonia. *Obstet Gynecol* 1998;92: 680–2.
 18. Gross G. Clinical picture and complications of herpes zoster: the view of dermatologist. In: Gross G, Doerr HW, eds. Herpes zoster. Recent aspects of diagnosis and control. Basel: Karger, 2006:20–36.
 19. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310–6.
 20. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352: 2271–84.
 21. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877–82.
 22. Gross G, Schöfer H, Wassilew SW, et al. Herpes zoster guidelines of the German Dermatology Society (DGG). *J Clin Virol* 2003;26:277–89.
 23. Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545–51.
 24. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19:471–5.
 25. Meister W, Neiß A, Gross G, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998;26:6.
 26. Reusser P. Infections in the immunocompromised host. Opportunistic viral infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious diseases. London: Mosby, 2004:1169–81.
 27. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10: 86–124.
 28. Feder HM Jr, Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:451–7.
 29. Colin J, Prisant O, Cochener B, et al. Comparison of efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000;107:1507–11.
 30. Tyring S, Engst R, Corriveau C, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:576–81.
 31. Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 42–5.
 32. Kleinschmidt-De Masters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infection of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:770–80.
 33. Madhavan HN, Priya K. The diagnostic significance of enzyme linked immuno-sorbent assay for herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus retinitis. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:71–5.
 34. Gargiulo F, De Francesco MA, Nascimbeni G, et al. Polymerase chain reaction as a rapid diagnostic tool for therapy of acute retinal necrosis syndrome. *J Med Virol* 2003;69:397–400.
 35. Ludwig B, Buxbaum S, Doerr HW. Laboratory confirmation of herpes zoster. In: Gross G, Doerr HW, eds. Herpes zoster. Monographs in Virology, vol 26. Basel: Karger, 2006:13–9.
 36. Schmidt-Chanasit J, Olschläger S, Bialonski A, et al. Novel approach to differentiate subclades of varicella-zoster virus genotypes E1 and E2 in Germany. *Virus Res* 2009;145:347–9.

Weiterführende Literatur

- Doerr HW, Scholz H. Varizella Zoster Virus (VZV). In: Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H, Hrsg. Die Infektiologie. Berlin–Heidelberg: Springer, 2004:775–9 (Klinik der Varizellen).
- Meister W, Neiss A, Gross G, et al. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology* 1998;41:272–7.

Korrespondenzanschrift

Dr. Dipl.-Biol. Regina Allwinn
Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Paul-Ehrlich-Straße 40
60596 Frankfurt/Main
Telefon (+49/69) 6301-5150
Fax -6477
E-Mail: allwinn@em.uni-frankfurt.de