

Infektiöse und obstruktive Krankheiten des Respirationstraktes

8

- 8.1 Infekte der oberen Atemwege 679
 - 8.1.1 Pharyngitis, Tonsillitis 682
 - 8.1.2 Peritonsilläre, retrotonsilläre und parapharyngeale Abszesse 687
 - 8.1.3 Otitis media 689
 - 8.1.4 Otitis externa 696
 - 8.1.5 Mastoiditis 696
 - 8.1.6 Sinusitis 699
 - 8.1.7 Weitere akute Infektionen der oberen Atemwege 703
- 8.2 Kruppsyndrom 707
 - 8.2.1 Klassifikation, Symptomatik und Häufigkeit 707
 - 8.2.2 Differentialdiagnosen 709
 - 8.2.3 Schweregradeinteilung des Krupps 711
 - 8.2.4 Therapie 713
- 8.3 Bronchitis, obstruktive Bronchitis und Bronchiolitis 718
 - 8.3.1 Akute Bronchitis 718
 - 8.3.2 Komplizierte und chronische Bronchitis 719
 - 8.3.3 Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis in den ersten Lebensjahren 721
- 8.4 Bronchitis fibroplastica 725
- 8.5 Bronchiolitis obliterans 727
 - 8.5.1 Histologie 727
 - 8.5.2 Ätiologie und Pathogenese 727
 - 8.5.3 Klinik 729
 - 8.5.4 Diagnostik 729
 - 8.5.5 Prävention und Therapie 731
- 8.6 Asthma bronchiale 733
 - 8.6.1 Epidemiologie 733
 - 8.6.2 Ätiologie 734
 - 8.6.3 Pathogenese 738
 - 8.6.4 Diagnostik 742
 - 8.6.5 Differentialdiagnose 745
 - 8.6.6 Klinik des Asthmas 747
 - 8.6.7 Therapie 751
 - 8.6.8 Säuglings- und Kleinkindasthma 765
 - 8.6.9 Natürlicher Verlauf und Prognose 766
- 8.7 Schulungsprogramme
und andere Compliance-unterstützende Maßnahmen 768
 - 8.7.1 Compliance – Probleme der Definition und Erfassung 768
 - 8.7.2 Einflüsse auf die Compliance bzw. Non-Compliance 771
 - 8.7.3 Asthaschulung 773
 - 8.7.4 Grenzen der Compliance-Intervention 780
- 8.8 Fremdkörperaspiration 782
 - 8.8.1 Ätiologie und Klinik 782

- 8.8.2 Diagnose und Differentialdiagnose 783
- 8.8.3 Komplikationen 784
- 8.8.4 Therapie, Verlauf und Prognose 784
- 8.8.5 Sonderformen und spezielle Probleme 784
- 8.9 Gastroösophagealer Reflux 787
 - 8.9.1 Klinik 787
 - 8.9.2 Physiologie/Pathophysiologie 787
 - 8.9.3 Gastroösophageale Refluxkrankheit 788
 - 8.9.4 Therapie 790
- 8.10 Bakterielle Pneumonien 793
 - 8.10.1 Epidemiologie und Ätiologie 793
 - 8.10.2 Pathogenese und Pathologie 795
 - 8.10.3 Klinische Symptomatik 796
 - 8.10.4 Diagnostik 796
 - 8.10.5 Differentialdiagnose 798
 - 8.10.6 Therapie und Prognose 798
 - 8.10.7 Prävention 801
- 8.11 Virale und atypische Pneumonien 802
 - 8.11.1 Epidemiologie 802
 - 8.11.2 Klinik 803
 - 8.11.3 Virale oder bakterielle Erreger? 806
 - 8.11.4 Virale Pneumonien 806
 - 8.11.5 Atypische Pneumonien 814
- 8.12 Pilzpneumonien 822
 - 8.12.1 Ätiologie und Pathogenese 822
 - 8.12.2 Klinik 822
 - 8.12.3 Diagnostik 823
 - 8.12.4 Grundzüge der Prophylaxe und Therapie 824
- 8.13 Parasitosen der Lunge 827
 - 8.13.1 Paragonimiasis (Lungenegel) 827
 - 8.13.2 Echinokokkose (Hydatidose) durch *E. granulosus* und *E. multilocularis* 828
 - 8.13.3 Eosinophiles Lungeninfiltrat (Löffler) 830
 - 8.13.4 Tropische pulmonale Eosinophilie 832
- 8.14 Pleuritis und Empyem 834
 - 8.14.1 Pathophysiologie 834
 - 8.14.2 Klinik 835
 - 8.14.3 Diagnostik 835
 - 8.14.4 Pleuritis tuberculosa 836
 - 8.14.5 Therapie 836
 - 8.14.6 Komplikationen 837
- 8.15 Tuberkulose 839
 - 8.15.1 Ätiologie 839
 - 8.15.2 Historie 840
 - 8.15.3 Epidemiologie 840
 - 8.15.4 Immunologie und Immunreaktion 842
 - 8.15.5 Infektionsweg 847
 - 8.15.6 Asymptomatische tuberkulöse Primärinfektion, Tuberkulinkonversion 848
 - 8.15.7 Klinik 848
 - 8.15.8 Diagnose 856
 - 8.15.9 Therapie 863
 - 8.15.10 Prävention der Tuberkulose 870

Tabelle 8.1. Erreger von Infektionen der oberen Atemwege

Erreger	Relative Bedeutung	Jahreszeitliche Häufung
Rhinovirus	++++	Alle Jahreszeiten
Influenzavirus A, B	+++	Winter
Coronavirus	++	Winter
Respiratorisches Synzytialvirus	++	Winter
Parainfluenzavirus 1, 2, 3	++	Herbst und Frühling
Enterovirus	+	Sommer
Adenovirus	+	Alle Jahreszeiten
Mycoplasma pneumoniae	+	Alle Jahreszeiten

auch Speichel enthalten wenig Virus und kommen als Infektionsquellen kaum in Frage. Beim Sprechen gelangt nur wenig Virus an die umgebende Luft. Die größte Virusmenge für die Umgebung gibt ein Infizierter beim Niesen, Nase säubern und Kontamination von Oberflächen (auch Hände des Infizierten) mit Nasensekret ab. Erworben wird das Virus über die Nase, manchmal über die Bindehaut. Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Tage.

Auch in Gegenden mit milder kalter Jahreszeit und in den Tropen sind IOA im Winter bzw. während der Regenzeit gehäuft. Knaben erkranken häufiger als Mädchen. Konstitutionelle Faktoren beeinflussen Frequenz und Ausprägung der Erkrankung (erhöht bei Atopikern).

Ätiopathogenese

Das klinische Syndrom der IOA kann sich bei Primär- oder Reinfektion mit über 100 verschiedenen Virustypen ergeben. Die Pathogenese ist in Abb. 8.2 dargestellt. Das durch Inhalation oder Selbstinokulation in die Nasenschleimhaut erworbene Virus haftet mittels Oberflächenmolekülen an die Wirtszelle, deren Zilien oder Mikrovilli, dringt in die Epithelzelle ein und hat, je nach Erreger verschieden, ausgeprägte zytopathologische Effekte. Die Infektion breitet sich lokal aus. Nasale Sekretion und deren Eiweißkonzentration nehmen zu. Verlegte Nase, gereizter Rachen und Niesen setzen nach 2–3 Tagen ein und sind durch Zelltod und Entzündung bedingt. Die Virusausscheidung erreicht ihr Maximum nach 2–7 Tagen und dauert bis zu 2 Wochen. Lokal ausgeschüttete Entzündungsmediatoren locken Granulozyten an und sind hauptsächlich für die Symptome verantwortlich. Das Nasensekret wird eitrig. Die Dysfunktion des mukoziliären Apparates kann mehrere Wochen dauern. Virämie ist selten. Lokal produziertes Interferon spielt für die Kontrolle der Infektion eine Hauptrolle. Serum- und sekretorische Antikörper werden ausgeschüttet und können vor Reinfektion schützen. Die Rolle zellulärer Faktoren

für Immunität und Pathogenese ist nicht bekannt. Klinisch abortive Infektionen sind möglicherweise Reinfektionen mit einem Virus, gegen das bereits eine Immunantwort besteht.

Klinik

Die Symptomatik bei Säuglingen unterscheidet sich von jener älterer Kinder. Diese zeigen wie Erwachsene Rhinorrhö, Obstruktion der Nase und Rachenschmerzen; rund 80% der Kinder weisen Unwohlsein, postnasalen Sekretfluß, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Husten auf. Nahezu 50% der Kinder fiebern und frösteln und 25% klagen über brennende Augen und Nase sowie Muskelschmerzen. Nach 1–3 Tagen wird das Nasensekret dickflüssig und purulent. Rhinorrhö und wiederholtes Putzen der Nase führen zu Exkoriation der Haut um die Nase. Mundatmung bedingt Austrocknen und kratzendes Gefühl des Rachens. Die Erkrankung dauert rund 7 Tage, Husten und Rhinorrhö aber bei 5–10% der Kinder bis zu 10 Tage oder länger.

Bei Säuglingen sind die Manifestationen vielfältiger. Der Beginn ist häufig mit Fieber (bis 38–39°C) und Reizbarkeit verbunden. Die Nasensymptome können jenen älterer Kinder gleichen, wobei Rhinorrhö selten einziges Symptom ist. Nasale Obstruktion kann Nahrungsaufnahme und Schlaf erschweren. Erbrechen und Durchfall sind auch möglich.

Diagnose

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Laboruntersuchungen sind nicht nötig. Für die spezifische Diagnose sind klinische und besonders epidemiologische Kriterien bedeutsam. Häufig bestehen anamnestische Kontakte mit Individuen mit ähnlicher Erkrankung. Bei schwerkranken Kindern ist es wichtig zu wissen, daß Virusinfekte nur geringfügige Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP); meist

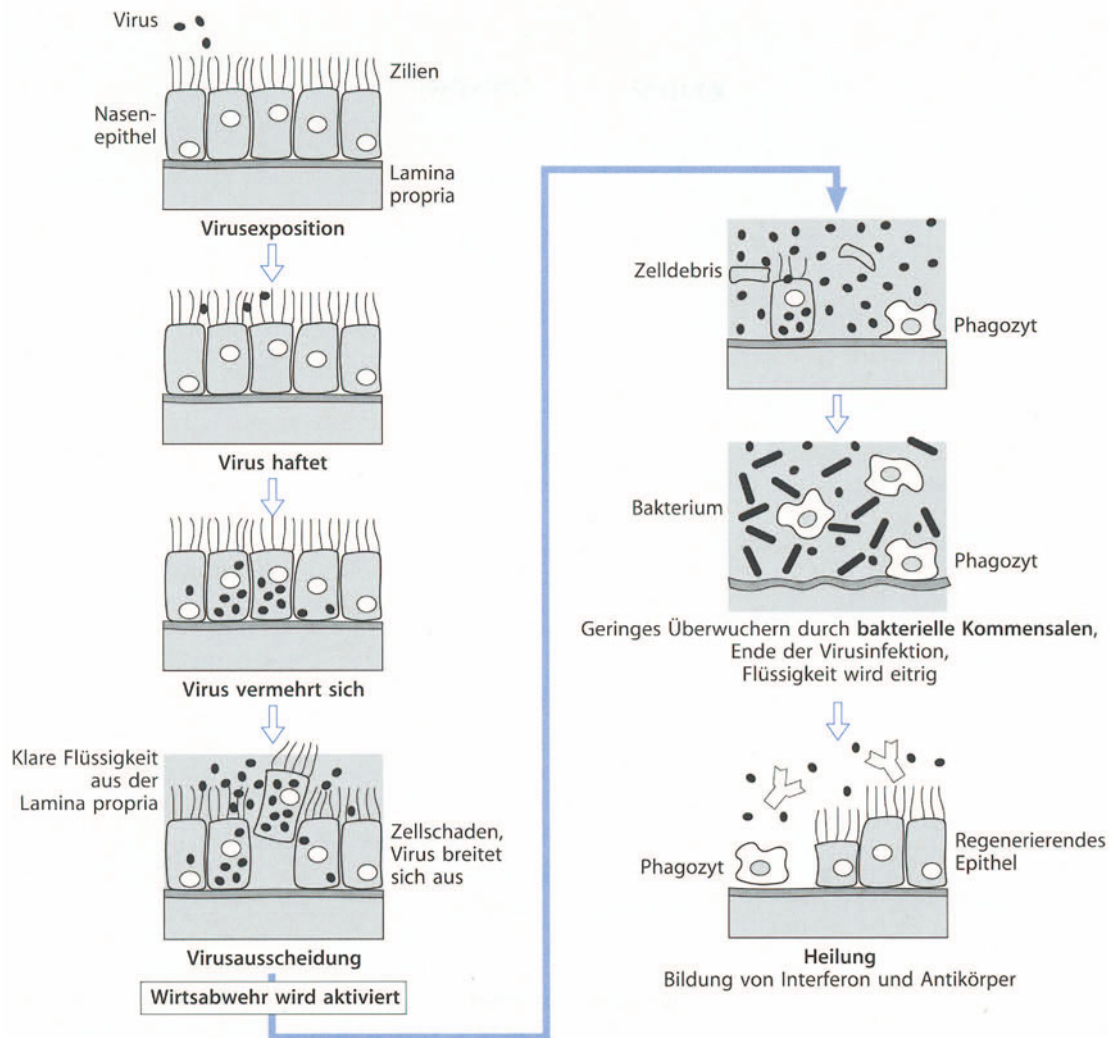


Abb. 8.2. Pathogenese viraler Infektionen der oberen Atemwege

<40 mg/l) oder der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und keine oder nur geringe Blutbildveränderung bedingen. Die große Ausnahme sind Adenoviren: sie können sehr hohes, anhaltendes Fieber sowie hohe Werte von CRP (bis >80 mg/l), BSG (bis >60 mm/h) und Leukozytenzahlen (bis 25000/l) wie bei bakteriellen Infekten und klinisch eitrig Tonsillitiden verursachen. Die ätiologische Diagnose kann durch Virusnachweis (Kultur, Antigen-test) im Nasensekret gestellt werden.

Differentialdiagnose

IOA sind akut und selbstlimitiert und sollten bei länger dauernder Rhinorrhöe oder Symptomen nicht als Diagnose erwogen werden. Übersicht 8.1

listet Ursachen der mukopurulenten Rhinorrhöe auf. Eine subakute oder chronische Erkrankung sollte an Adenoiditis oder Sinusitis denken lassen.

Nichtinfektiöse Ätiologien wie allergische Rhinitis sind bei Rezidiven auszuschließen. Sorgfältige Familienanamnese, Fehlen oder Vorhandensein von Eosinophilen im Nasensekret oder der Serum-IgE-Spiegel sind hilfreich zum Ausschluß oder zur Bestätigung allergischer Affektionen. Obwohl bei Kindern nicht berichtet, kann psychischer Stress zu vasomotorischer Reaktion und Rhinitis führen. Chemische Reizstoffe können ähnliche Symptome induzieren. Keuchhusten, Epiglottitis, Masern und Diphtherie präsentieren sich anfänglich als IOA bis die krankheitsspezifischen Symptome auftreten.

Therapie

Die Behandlung ist symptomatisch. Ob Antihistaminika, Aspirin, nichtsteroidale anti-inflammatorische

Übersicht 8.1. Ursachen der mukopurulenten Rhinorrhöe

- Akute Rhinorrhöe:
 - Virale Nasopharyngitis
 - Bakterielle Sinusitis
 - Streptokokkennasopharyngitis
 - Adenoiditis
 - Syphilis
 - Pertussis
 - Fremdkörper (einseitige Rhinorrhöe; Anaerobier)
- Chronische oder rezidivierende Rhinorrhöe:
 - Grundkrankheit:
 - Allergie
 - Medikamente (α_1 -adrenerge Antagonisten)
 - zystische Fibrose
 - primäre Ziliendyskinesie
 - Antikörpermangel
 - Hypothyreose
 - HIV-Infektion
 - Obstruktive Läsion:
 - Polypen
 - kongenitale Nasenanomalie
 - Neuroembryonale Maße, (Dermoid, Enzephalozele, Gliom, Teratom)
 - Tumor (Hämangiom etc.)
 - Neoplasie (Lymphom, Karzinom, juveniles Nasenrachenfibrom, Rhabdomyosarkom)

Substanzen, Antitussiva oder Vitamin C einen Vorteil erbringen, bleibt unklar. Placebo hilft bei über 40% der Fälle.

Komplikationen

Der Verlauf ist meist gutartig. Komplikationen wie Otitis media, eitrige Sinusitis, bakterielle Adenoiditis oder Pharyngitis und Infekte der unteren Atemwege können vorkommen.

Prophylaxe

Expositionsprophylaxe ist kaum erfolgreich, da Vermeiden von Kontakt mit infektiösem Sekret von Infizierten im Alltag schlecht praktikabel ist. Kinder mit Risiko für Komplikationen sollten größere Menschenansammlungen oder Kontakt mit infizierten Erwachsenen meiden. Da Viren durch Austrocknen inaktiviert werden, könnte Anpassung der Raumfeuchtigkeit das Überleben von Viren in der Luft und

auf Oberflächen mindern. Anwendung viruzider Taschentücher kann die Übertragung von Rhinoviren reduzieren. Gegen Influenzavirus kann aktiv geimpft werden.

8.1.1 Pharyngitis, Tonsillitis

Die Pharyngitis ist definiert als Entzündung irgendeiner Struktur des Pharynx. Am häufigsten sind – falls vorhanden – die Tonsillen mit Mesopharynxschleimhaut betroffen.

Ätiologie

Viele Viren und gewisse Bakterien können Pharyngitis verursachen (Tabelle 8.2). Diphtherie wird durch toxische Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* hervorgerufen. Pharyngitiden durch Chlamydien oder Mykoplasmen kommen bei jungen Erwachsenen vor.

Epidemiologie

Virale Pharyngitis wird – mit Ausnahme jener durch Entero-, Herpes-simplex- und Epstein-Barr-Virus – vorwiegend in der kalten Jahreszeit, Enterovirus-Infektion meist im Sommer und Infektion mit Herpes-simplex- oder Epstein-Barr-Virus ohne saisonale Häufung beobachtet. Die Virusübertragung geschieht von Mensch zu Mensch durch engen Kontakt mit kontaminierten Sekreten oder Speichel.

Die Streptokokken-A- (*Streptococcus pyogenes*-) Tonsillopharyngitis kommt in jedem Alter, jedoch zwischen 5 und 11 Jahren am häufigsten vor. Der Patient präsentiert sich typischerweise im Spätwinter oder Frühling. Ausbreitung von *S. pyogenes* wird durch enges Zusammensein begünstigt und innerhalb von Familien oder Mitgliedern von Schulklassen häufig beobachtet. Übertragen wird der Erreger durch dessen Einatmung in großen Tropfen oder bei Kontakt mit kontaminiertem respiratorischem Sekret. Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Tage. Unbehandelte Kinder sind besonders zu Beginn der Erkrankung und den ersten 2 Wochen nach Infektion kontagiös. Adäquate Therapie eliminiert die Kontagiosität innerhalb von 24 h. Chronische Träger von *S. pyogenes* sind häufig (bis 20%). Ihr Risiko für rheumatisches Fieber ist minimal. Streptokokken C oder G findet man v.a. bei Jugendlichen, und die Übertragung erfolgt meist durch Nahrungsmittel. Der grampositive Bazillus *Arcanobacterium haemolyticum*, früher *Corynebacterium haemolyticum* ge-

Tabelle 8.2. Ätiologie und Befunde der akuten Pharyngitis. Symbole: +++ häufige Ursache; ++ gelegentliche Ursache, + seltene Ursache, ± sehr seltene Ursache, – keine Ursache

Beispiel	Alter		Besondere Symptomatik	
	< 5 Jahre	≥ 5 Jahre		
Viren	Rhinoviren, Coronaviren	++	++	Mildes Symptom bei Infektion der oberen Atemwege
	Adenoviren (Typ 3, 4, 7, 14, 21)	+++	+++	Gleichzeitige Konjunktivitis möglich (pharyngokonjunktivales Fieber), exsudative Tonsillitis möglich
	Parainfluenzaviren 1, 2, 3, 4	++	+	Schwerwiegender als übliche Infektion der oberen Atemwege
	Influenzaviren A, B	+	+	Nicht immer vorhanden
	Coxsackie A/andere Enteroviren	+++	++	Kleine Bläschen (Herpangina); evtl. auch an Händen und Füßen, häufiger im Sommer
	Epstein-Barr-Virus	+	+++	Exsudative Tonsillitis; bei 70–90% der Patienten mit Drüsenfieber, Hepatosplenomegalie häufig
	Herpes-simplex-Virus 1 und 2	++	+	Anteriore orale Läsionen (Vesikel und Ulzera) einschließlich der Lippen, hohes Fieber
	Masernvirus	+	+	Diffuses orales Erythem und Koplik-Flecken vor Exanthem
Bakterien	<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+++	10–20% der akuten Pharyngitiden, plötzlicher Beginn, Exsudat auf Tonsillen, Petechien am Gaumen, zervikale Lymphadenitis, evtl. Scharlachexanthem sowie Desquamation von Händen und Füßen
	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	–	++	Exsudative Tonsillitis sowie Scharlach-ähnliches Exanthem und Desquamation von Händen und Füßen
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	±	±	Hauptsächlich in Entwicklungsländern, bei Reisenden und nichtgeimpften daran denken, oft milde Pharyngitis, aber graue pharyngeale Membranen typisch, toxische Erkrankung schwer verlaufend
	<i>Haemophilus influenzae</i>	++	±	Epiglottitis (bekapselte Bakterienstämme!)
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	Ulzerativ oder exsudativ, meist asymptomatisch, nach orogenitalem Kontakt

nannt, wird bei älteren Kindern und Jugendlichen gefunden. Diphtherie ist bei uns fast eliminiert, jedoch kürzlich in Rußland wieder aufgetaucht. Pharyngitis durch *Neisseria gonorrhoea* wird nur bei sexuell aktiven oder mißbrauchten Individuen beobachtet.

Klinik

Die Pharyngitis durch Infektion mit Rhino-, Corona-, Parainfluenza- oder Influenzaviren verläuft meist mild. Assoziierte Symptome wie Rhinitis und Husten dominieren. Adenoviren können obere wie untere Atemwege infizieren und sehr hohes Fieber, ein ausgeprägtes Erythem des Pharynx, follikuläre Hyperplasie der Tonsillen mit Exsudat und zervikale Lymphknotenschwellung bis zu 7 Tage verursachen.

Gleichzeitig kann für 10–14 Tage Konjunktivitis (pharyngokonjunktivales Fieber) bestehen. Eine Pharyngitis durch *Enteroviren* zeigt mit Ausnahme der Herpangina (Coxsackie-Virus A und B, ECHO-Viren) und der Hand-Fuß-Mund-Krankheit (Coxsackie-Virus A16) selten ausgeprägte lokale Entzündungszeichen. Die Herpangina weist am hinteren Oropharynx kleine, schmerzhaft, rötlich umrandete grauweiße papulovesikuläre Läsionen auf, die sich zu Ulzera entwickeln. Spontane Heilung erfolgt nach 7 Tagen. Bei der Hand-Fuß-Mund-Krankheit finden sich die schmerzhaften Vesikel und Ulzera im Mund, Anhandflächen und Fußsohlen sowie manchmal am Stamm.

Die Pharyngitis ist sehr häufig Bestandteil der Symptome bei Erstinfektion mit *Epstein-Barr-Virus*,

das bei älteren Kindern und Adoleszenten die infektiöse Mononukleose auslösen kann. Typisch sind Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphadenitis und Tonsillopharyngitis von variablem Schweregrad. Diese kann mit ausgeprägter tonsillärer Hypertrophie, Erythem, Petechien am weichen Gaumen und gräulichen, konfluierenden Belägen wie bei Streptokokkenangina einhergehen. Fieber und Pharyngitis dauern meist 1–3, die Hepatosplenomegalie 3–6 Wochen.

Eine orale Erstinfektion mit dem *Herpes-simplex-Virus* entwickelt meist eine bis 2 Wochen dauernde akute Gingivostomatitis, bei der ulzerierende Bläschen den vorderen Teil des Mundes sowie die Lippen befallen und typischerweise den hinteren Pharynx aussparen.

Bei *Masern* kann der Pharynx diffus und intensiv gerötet sein; die Tonsillen sind aber nicht vergrößert. Weiße Koplik-Flecken an der Wangenmukosa nahe der mandibulären Molaren sind pathognomonisch und erlauben die Diagnose vor Auftreten des Exanthems.

Der Patient mit *Streptokokken-A-Tonsillopharyngitis* präsentiert sich mit akut einsetzendem Fieber und Halsschmerzen. Kopfschmerzen, Unwohlsein, Nausea und Erbrechen werden häufig, Husten, Rhinitis, Stridor, Heiserkeit und Konjunktivitis aber sehr selten berichtet. Der Pharynx ist hochrot, der Gaumen zuweilen mit Petechien versehen. Die vergrößerten, roten Tonsillen zeigen oft an ihrer Oberfläche Exsudate. Rötung und Schwellung der Zungenpapillen bedingen den Aspekt einer Erdbeersprache. Schmerzhaft vergrößerte zervikale Lymphknoten sind häufig (Tabelle 8.3). Von Scharlach darf nur gesprochen werden, wenn die Streptokokken-A-Tonsillopharyngitis von einem feinfleckigen diffusen, rötlichen Exanthem begleitet wird. Bei Kindern < 3 Jahren ist Scharlach selten. Verursacht wird er von erythrogenes (pyrogenes) Exotoxin bildenden *S. pyogenes*. Der Ausschlag beginnt am Gesicht, spart das Munddreieck aus (zirkumorale Blässe kontrastiert die roten Wangen) und generalisiert innerhalb von 24 h. Er ist an Beugefalten akzentuiert, fühlt sich wie Samt an und blaßt auf Druck ab. Nach 2 Tagen blaßt das Exanthem ab und nach einer Woche folgt eine am Gesicht einsetzende, sich kaudalwärts ausbreitende Desquamation, die an Fingerspitzen und Händen lamellär sein kann.

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe C oder G unterscheiden sich klinisch nicht von solchen mit *S. pyogenes*. *Arcanobacterium haemolyticum* kann bei älteren Kindern und Jugendlichen scharlachähnliche Symptomatik mit exsudativer Tonsillitis auslösen.

Klinische Hauptmerkmale der *Diphtherie* sind Anorexie, Unwohlsein, geringes Fieber und Hals-

schmerzen. Die klassischen gräulichen Membranen an Tonsillen und Rachen bilden sich nach 1–2 Tagen und breiten sich auf Larynx und Trachea aus. Damit assoziierte zervikale Lymphknotenvergrößerung kann den Aspekt eines Stierhalses („Cäsarenhals“) hervorrufen. In milden Fällen lösen sich die Membranen nach 7–10 Tagen ab. Der Patient erholt sich. In schweren Fällen wird der Betroffene stuporös, komatös und stirbt innerhalb von 6–10 Tagen. Toxinbedingte Lähmung von Gaumen, Larynx, Augenmuskeln und Zwerchfell sowie Myokarditis können auftreten.

Diagnose

Die Diagnose gestaltet sich schwierig, wenn kein spezifisches Syndrom vorliegt (Tabellen 8.2 und 8.3). Husten, Rhinitis, Stridor, Heiserkeit, Konjunktivitis und Diarrhöe deuten auf virale Ätiologie hin. Sie kann durch Kultur des Virus aus Rachenabstrich (respiratorische Viren, Entero-, Herpes-simplex-, Masernvirus) oder Nachweis von Virusantigenen in Nasopharyngealsekret (respiratorische Viren) gesichert werden. Tonsillienexsudat, Petechien am Gaumen und dolente zervikale Lymphadenitis weisen auf *S. pyogenes* hin. Dessen Erkennung ist wichtig, da Antibiotika eitrige Komplikationen und das – heute hauptsächlich in Entwicklungsländern auftretende – rheumatische Fieber verhindern können. Epidemiologische und klinische Kriterien dienen zur Unterscheidung der Streptokokken-A-Tonsillopharyngitis von Pharyngitis anderer Ätiologie (Tabelle 8.3). Gezielte Laboruntersuchungen erhöhen die diagnostische Treffsicherheit. Bestätigung der Diagnose durch das Labor ist auch bei typischen Zeichen wie Scharlachexanthem anzustreben, da die Frequenz der Streptokokken-A-Tonsillopharyngitis überschätzt wird. Der Goldstandard zum Nachweis von *S. pyogenes* aus Rachen- und Tonsillenabstrich ist die Kultur. Sie dauert 18–48 h. Die Verdachtsdiagnose kann durch geübtes Personal ausgeführte Antigenschnelltests in weniger als 30 min bestätigt werden. Die Spezifität liegt über 95%, die Sensitivität bei 70–85%. Da falsch-negative Resultate häufig sind, empfiehlt sich die simultane Abnahme von 2 Abstrichen aus Rachen und Tonsillen. Fällt der Schnelltest negativ aus, kann mit dem zweiten Watteträger die Kultur angesetzt werden. Ein positiver Antigentest bei Patienten unter antibiotischer Therapie kann nicht zwischen Infektion, Kolonisierung oder Persistenz nicht lebensfähiger Mikroorganismen unterscheiden. Die Kultur kann im Gegensatz zum Antigentest andere Streptokokken und *A. haemolyticum* erfassen.

Zur Sicherung der Diagnose *Diphtherie* sind Kultur von Material unterhalb der Membran auf Spezial-

Tabelle 8.3. Unterscheidungsmerkmale der Streptokokkengruppe-A-Tonsillopharyngitis und der viralen Tonsillopharyngitis

	„Klassische“ Streptokokkentonsillopharyngitis	Virale Tonsillopharyngitis
Jahreszeit	Spätwinter oder früher Frühling	Alle Jahreszeiten
Alter	Häufigkeitsspitze: 5–11 Jahre	Alle Altersstufen
Symptome	Plötzlicher Beginn	Beginn unterschiedlich: plötzlich oder langsam
	Halsschmerzen können sehr stark sein Fieber meist hoch Kopfschmerzen Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen	Halsschmerzen meist mild Fieber kann variieren Myalgie, Arthralgie Bauchschmerzen möglich bei Influenza-A- und Epstein-Barr-Virus
Befunde	Pharyngeales Erythem und Exsudat Schmerzhaft vergrößerte vordere zervikale Lymphknoten Petechien am Gaumen Tonsillenhypertrophie Scharlachexanthem möglich Fehlen von Husten, Rhinitis, Heiserkeit, Konjunktivitis und Diarrhoe	Gewöhnlich kein Exsudat, Ulzera möglich Meist kleine, nicht schmerzhafte Lymphadenopathie Charakteristische Enantheme Größe der Tonsillen variiert je nach Erreger Charakteristische Exantheme Oft mit Husten, Rhinitis, Heiserkeit, Konjunktivitis oder Diarrhoe

medien und Nachweis der Toxinproduktion durch den isolierten Stamm unabdingbar.

Die BSG (oft > 30 mm/h) und das C-reaktive Protein sind meist erhöht. Das Blutbild bietet bei oft bestehender Leukozytose mit Ausnahme der infektiösen Mononukleose (atypische Lymphozytose!) keine Hilfe zur ätiologischen Zuordnung von Pharyngitiden.

Die Serologie auf Antikörper gegen extrazelluläre Produkte von *S. pyogenes* wie Streptolysin O ist während der akuten Erkrankung von geringem Wert, da der Antikörperanstieg erst nach mehreren Wochen erfolgt. Bei Patienten mit Pharyngitis und Splenomegalie sollte der Nachweis heterophiler oder Epstein-Barr-Virus-spezifischer Antikörper angestrebt werden.

Differentialdiagnose

Desquamation an Händen und Füßen muß an das Kawasaki-Syndrom, Masern, das toxische Schocksyndrom (Staphylo- oder Streptokokken) und an Infekt mit *A. haemolyticum* denken lassen.

Therapie

Virale Pharyngitiden bedürfen keiner spezifischen Behandlung. Kürzlich wurde über den Vorteil oraler Aciclovirsuspension bei Herpes-simplex-Virus-Gingivostomatitis berichtet.

Bei Infektion mit *S. pyogenes* sind Antibiotika indiziert. Ein wichtiger Grund ist die Prophylaxe des rheumatischen Fiebers. Sie gelingt, auch wenn die Therapie 9 Tage nach Symptombeginn einsetzt. Antibiotika beeinflussen das Auftreten von Glomerulonephritis nicht, reduzieren aber die Frequenz nachfolgender eitriger Komplikationen und beenden innerhalb von 24 h die Kontagiosität. Das Mittel der Wahl ist orales Penicillin V für 10 Tage. Intramuskuläre Penicillin-Injektionen sind schmerzhaft und nur bei Patienten mit schlechter Compliance anzuwenden. Resistenzen von *S. pyogenes* gegenüber Penicillin sind nicht bekannt, jedoch gegenüber Makroliden. Alternativen zu Penicillin werden in Tabelle 8.4 angeführt. Ob sie rheumatisches Fieber verhindern, ist nicht bekannt.

Trotz Empfindlichkeit von *S. pyogenes* gegenüber Penicillin kann die Rate bakteriologischer Versager (Nachweis von *S. pyogenes* im Rachen nach Therapie) bis zu 25 % betragen. Sie entsprechen nicht

Tabelle 8.4. Therapie der akuten Streptokokkentonsillopharyngitis

Antibiotikum	Dosis	Verabreichung	Dauer
Standard Penicillin V	50000 Einheiten/kg KG/Tag in 3 Gaben	Oral	10 Tage
Benzathin-Penicillin G	< 27 kgKG: 600000 Einheiten ≥ 27 kgKG: 1200000 Einheiten	Intramuskulär	in einer Gabe
Penicillinallergie Erythromycin Ethylsuccinat ^a Estolat	40 mg/kg KG/Tag in 2–3 Gaben 20–40 mg/kg KG/Tag in 2–3 Gaben	Oral Oral	10 Tage 10 Tage
Clarithromycin ^b	15 mg/kg KG/Tag in 2 Gaben	Oral	10 Tage
Azithromycin ^c	12 mg/kg KG/Tag in einer Gabe	Oral	5 Tage
Clindamycin ^d	10–25 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben	Oral	10 Tage
Cephalosporine ^e	Je nach Präparat	Oral	10 Tage

^a Maximaldosis 1000 mg/Tag;

^b Maximaldosis 500 mg/Tag;

^c Maximaldosis am ersten Tag 500 mg, danach 250 mg;

^d Maximaldosis 450 mg/Tag;

^e Cephalosporine der ersten Generation (z. B. Cefalexin, Cefadroxil) sind zu bevorzugen und die Kreuzallergierate zu Penicillinen von 6% zu beachten (keine Anwendung, wenn anaphylaktische Reaktion auf Penicillin).

unbedingt „klinischen Versagern“. Manche Patienten wurden durch einen anderen M-Typ infiziert, andere sind chronische Träger. Oft ist eine überlagerte virale Infektion für die Symptome verantwortlich. Da viele bakteriologische Versager am Ende der Therapie asymptomatisch sind, sollten dann – zur Vermeidung von Unsicherheiten – Kontrollabstriche unterlassen werden. Sie sind nur bei Patienten mit rheumatischem Fieber indiziert, da hier die Eradizierung des rheumatogenen Stammes zur Verhinderung von dessen Ausbreitung angestrebt wird. Die Eradizierung kann auch bei Familien erwogen werden, bei denen der „Pingpong Effekt“ der *S. pyogenes*-Ausbreitung beobachtet wird. Empfohlene Therapien sind

- Intramuskuläres Benzathin-Penicillin und orales Rifampicin (20 mg/kg KG/Tag in 2 Gaben (maximal 600 mg/Tag) für 4 Tage oder
- Clindamycin 20 mg/kg KG/Tag (maximal 450 mg) in 3 Gaben für 10 Tage.

Da die Erkrankung durch Streptokokken Gruppe C oder G selbstlimitierend verläuft und kein rheumatisches Fieber verursacht, gehen die Meinungen über die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie bei Nachweis dieser Erreger auseinander. Für die Therapie von *A. haemolyticum* hat Erythromycin sich besser bewährt als Penicillin.

Die Therapie der *Diphtherie* besteht in Penicillin G (100000–150000 E/kg KG/Tag i. v. in 4 Gaben) oder

Erythromycin für 14 Tage und equines Antitoxin (20000–60000 E, je nach Ausdehnung der Membranen), das in Fällen mit hohem Verdacht vor Bestätigung der Diagnose durch das Labor verabreicht werden muß. Die Patienten müssen isoliert werden bis die Kulturen von Nase und Rachen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen ohne Wachstum von *C. diphtheriae* bleiben. Nach Abschluß der Behandlung sollte die Eradizierung des Erregers durch 2 aufeinanderfolgende negative Kulturen dokumentiert werden.

Als Therapie der Pharyngitis durch *Neisseria gonorrhoea* werden Ceftriaxon, Cefixime, Ciprofloxacin oder Ofloxacin empfohlen.

Komplikationen

Die möglichen Komplikationen der Streptokokken-A-Pharyngitis sind in Übersicht 8.2 aufgelistet.

- Eitrige Komplikationen werden durch lokale Ausbreitung des Bakteriums verursacht.
- Nichteitrige Komplikationen wie rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis können nur durch *S. pyogenes*, nicht aber durch andere Bakterien des Rachens induziert werden.

Manche Patienten neigen ausgesprochen zu Pharyngitiden. Adäquate Therapie jeder durch *S. pyogenes* bedingten Episode wird die Symptome mindern und den Erreger ausmerzen. Nach Beendigung der The-

Übersicht 8.2. Komplikationen der Streptokokkentonsillopharyngitis

- Eitrige Komplikationen:
 - Retropharyngealabszeß
 - Peritonsillarabszeß und Zellulitis
 - Zervikale Adenitis
 - Otitis media
 - Sinusitis
 - Mastoiditis
 - Bakteriämie mit septischen Metastasen
- Nichteitrige Komplikationen:
 - Akutes rheumatisches Fieber
 - Akute Glomerulonephritis
 - Reaktive Arthritis
- Toxinvermittelte Komplikationen:
 - Toxisches Schocksyndrom (Streptokokken)

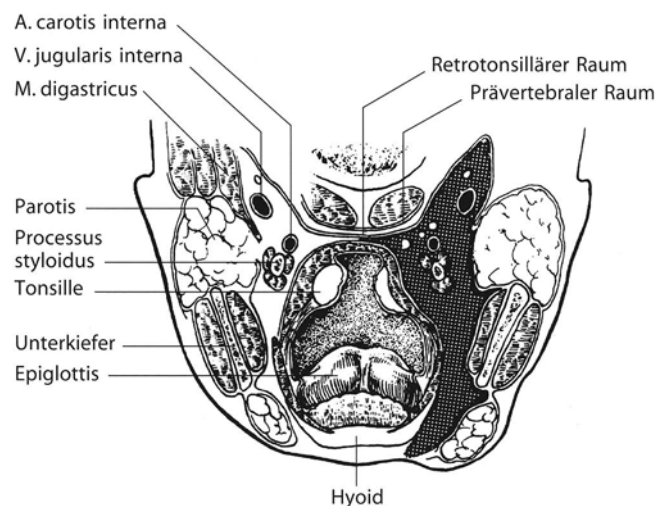
rapie sind keine Kontrollkulturen nötig. Die Gründe für die Rezidive sind nicht klar. Der Wert der Tonsillektomie bei diesen Kindern ist umstritten. Da weder Bakterien noch Viren für die Infektion des Rachens auf das Vorhandensein von Tonsillen angewiesen sind, kann die Tonsillektomie nur in Ausnahmefällen empfohlen werden.

8.1.2

Peritonsilläre, retrotonsilläre und parapharyngeale Abszesse

Es handelt sich um Eiteransammlungen in einem von einer Faszie begrenzten „potentiellen“ Raum. Zwischen den tiefen Halsfaszien liegen 3 Räume von klinischer Bedeutung (Abb. 8.3).

Abb. 8.3. Schrägtransversaler Schnitt vom hinteren oberen Oropharynx zum vorderen unteren Hypopharynx. Beachte den rechtsseitigen Peritonsillarabszeß und den linksseitigen Parapharyngealabszeß sowie die Lokalisation des retrotonsillären Raums



Ätiologie

Tiefen Abszessen gemeinsam sind mikrobielle Ätiologie und notwendige antibiotische Therapie. Das Erregerspektrum spiegelt beim peritonsillären und parapharyngealen Abszeß die orale, beim retrotonsillären die nasopharyngeale Flora wider. Erste besteht aus über 150 aeroben und anaeroben Bakterienspezies. Anaerobier sind 10- bis 100mal häufiger als Aerobier. Tiefe Halsabszesse sind meist polymikrobiell, im Durchschnitt durch 5 verschiedene Isolate bedingt. Häufigste Anaerobier sind *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* und *Prevotella spp.*, häufigste Aerobier *S. pyogenes*, *S. aureus* und *H. influenzae*. Anaerobier werden aus fast allen Abszessen, *S. pyogenes* nur aus einem Drittel isoliert. *Fusobacterium necrophorum* kann septische Thrombophlebitis der großen Gefäße und metastatische Abszesse (Lemierre-Syndrom) bedingen. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien, *Mycobacterium tuberculosis* und *Coccidioides immitis* sind selten Erreger.

Epidemiologie

Peritonsilläre Abszesse sind häufiger als retrotonsilläre oder lateral parapharyngeale. Peritonsillar- und Parapharyngealabszesse sind beim jungen Kind selten und bei Jugendlichen häufiger. Hingegen kommt der Retrotonsillarabszeß eher beim Kleinkind vor.

Ätiopathogenese

Die Abszesse entstehen meist durch lokale Ausbreitung von Infektionen in Tonsille, Pharynx, Mittelohr oder Mastoid. Zwischen den tiefen Halsfaszien enthaltene Gefäße und Nerven können zerstört oder in ihrer

Funktion beeinträchtigt werden. Der Peritonsillarabszeß entsteht meist als Komplikation einer rezidivierenden bakteriellen und selten viralen Tonsillitis. Die Infektion penetriert die Tonsillenkapsel und dringt am häufigsten beim Tonsillenoberpol in den Raum zwischen den oberen Mm. constrictores und Tonsillenkapsel. Zwischen Pharynxhinterwand und prävertebraler Faszie liegen 2 paramediane Lymphknotenstränge, die in der Pubertät verschwinden. Infektionen dieser den Nasopharynx, hintere Paranasalsinus und Adenoide drainierenden Lymphknoten mit nachfolgender Abszeßbildung werden deshalb nur beim jüngeren Kind beobachtet. Parapharyngealabszesse entstehen als Komplikation von Tonsillitis, Pharyngitis, Otitis media, Mastoiditis, Parotitis oder Zahninfektionen.

Klinik

Trotz klinischer Gemeinsamkeiten, bestehen unterschiedliche Manifestationen und Komplikationen (Tabelle 8.5).

Diagnose

Die Diagnose wird anhand von Anamnese, Klinik und Lokalbefund gestellt (Tabelle 8.5). Im Blutbild

findet sich meist eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Eine retrotonsilläre Raumforderung kann mittels seitlicher Röntgenaufnahme identifiziert werden (Abb. 8.4), wenn retropharyngeale Weichteile mehr als halb so breit wie anliegende Wirbelkörper sind. Röntgenaufnahmen des Halses sind sonst nur beschränkt hilfreich. Thoraxaufnahmen können die Ausdehnung der Infektion in Mediastinum oder Lunge zeigen. Für manche Abszesse bietet die Ultrasonographie eine gute Screeningmethode: Lokalisation, Größe, Beziehung zu benachbarten Strukturen sowie die Beschaffenheit der Läsion können ohne Sedation des Kindes oft ausgemacht werden. Ausbreitung des Abszesses und Einbezug benachbarter Gefäße können jedoch am besten mittels Computertomographie (CT) unter Gabe von Kontrastmittel beurteilt werden (Abb. 8.5).

Die richtige Entnahme von Proben für den Nachweis ursächlicher Bakterien ist von größter Bedeutung (s. 2.8.2) und sollte bei chirurgischer Eröffnung des Abszesses erfolgen. Abstriche des Rachens nach Drainage sind wegen Kontamination mit oropharyngealer Flora inadäquat. Proben sollten in für den Erhalt der Vitalität von Aerobiern und Anaerobiern in geeigneten Medien rasch ins Labor für die unmittelbare Verarbeitung transportiert werden.

Tabelle 8.5. Klinik und Therapie von peri-, retrotonsillären und parapharyngealen Abszessen

Abszeß	Alter	Ursprung	Lokalisation	Klinik	Komplikationen	Therapie
Peritonsillär	Adoleszenten	Tonsillitis (meist rezidivierend)	Tonsillenkapsel und Raum unterhalb des M. constrictor superius	Schwellung einer Tonsille, Verlagerung der Uvula auf die Gegenseite, Trismus, kloßige Sprache, Foetor ex ore, Speichelfluß bei Schluckbehinderung	Spontanruptur und Aspiration; Ausbreitung zum pterygomaxillären Raum	Antibiotika und chirurgische Drainage; Tonsillektomie
Retrotonsillär	Meist < 4 Jahre	(Naso)pharyngitis, Trauma, Zahninfektion	Zwischen Pharynxhinterwand und prävertebraler Faszie	Unilaterale Vorwölbung der Rachenhinterwand; nasale Obstruktion und/oder Atemwegsobstruktion, Überstreckung des Halses, Sabbern	Spontanruptur und Aspiration; Ausbreitung zum hinteren Mediastinum und parapharyngealen Raum	Antibiotika, chirurgische Drainage und evtl. Intubation
Parapharyngeal	Ältere Kinder, Adoleszenten	Tonsillitis, Otitis media, Mastoiditis (Bezold Abszeß), Parotitis, Zahnbehandlung	Vorderer und hinterer pharyngomaxillärer Raum	Meist schwer kranke Patienten <i>Vorderes Kompartiment:</i> Schwellung der Parotisregion; Trismus, Prolaps der Tonsille oder ihrer Grube <i>Hinteres Kompartiment:</i> Septikämie, minimale Schmerzen oder Trismus	Erosion der Karotis; Atemwegsbehinderung; Ausbreitung intrakraniell, zum Mediastinum und zur Lunge; Septikämie	Antibiotika, chirurgische Drainage und evtl. Intubation

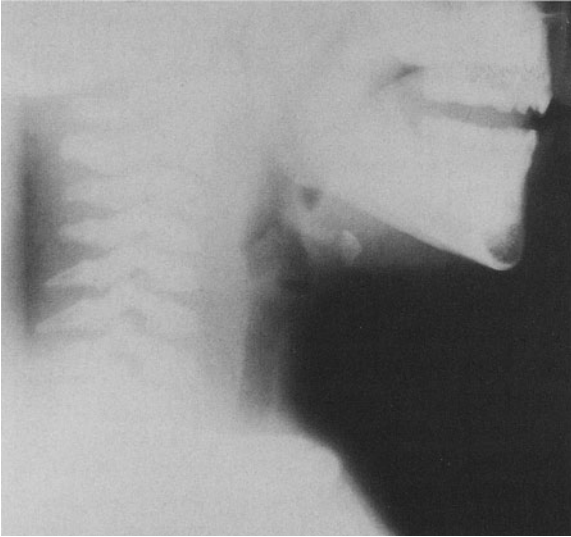


Abb. 8.4. Seitliches Röntgenbild der Halsweichteile bei einem 4jährigen Jungen mit Retrotonsillarabzeß. Beachte die gestreckte Halswirbelsäule und den vergrößerten Abstand zwischen Atemwegen und Wirbelkörpern



Abb. 8.5. CT des Halses bei einem 4jährigen Jungen mit Retrotonsillarabzeß (Pfeile)

Differentialdiagnose

Sie umfaßt

- die zervikale Osteomyelitis,
- die Meningitis,
- den tuberkulösen Senkungsabszeß und
- die verkalkende Tendinitis der langen Halsmuskeln.

Auch benigne Tumoren wie Neurofibrome oder maligne Tumoren wie Lymphom oder Rhabdomyo-

sarkom sowie kongenitale Zysten müssen in Betracht gezogen werden. Bei lateral parapharyngealen Abszessen erlauben CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) die Erkennung betroffener Strukturen und vaskulärer Komplikationen. Die Bilddiagnostik gibt zusätzlich Information für die Wahl des chirurgischen Zugangs.

Therapie

Drainage und parenterale Gabe von Antibiotika sind die Behandlung der Wahl. Weil aus vielen Abszessen potentiell β -Laktamase-bildende Erreger (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus* oder Staphylokokken) isoliert werden, empfehlen sich β -Laktamase-feste Antibiotika mit zu erwartender Wirksamkeit wie Amoxiclavulanat oder Cefoxitin, Clindamycin oder ausnahmsweise Carbapeneme oder Chloramphenicol. Frühe antibiotische Therapie kann die Abszeßbildung verhindern. Ist diese schon vorhanden, werden Antibiotika nur mit gleichzeitiger Drainage erfolgreich sein. Die Entwicklung des Krankheitsprozesses muß engmaschig verfolgt werden.

Komplikationen

Ungehindertes Fortschreiten der Infektion kann je nach Lokalisation zu Ruptur und Aspiration, Ausbreitung in den pterygomaxillären oder parapharyngealen Raum, Mediastinum und Lunge, Schädigung der Halsgefäße und -nerven oder Septikämie führen.

8.1.3 Otitis media

Der Begriff Otitis media faßt verschiedene entzündliche Prozesse im Mittelohr zusammen. Aufgrund von Beginn, Symptomen, Eigenschaft des Mittelohrergusses und Krankheitsdauer wird die Otitis media unterteilt in akute Otitis media ohne (AOM) oder mit Erguß (AOME), Tubenmittelohrkatarrh (TMK), chronischen TMK (CTMK) und chronisch eitriges Otitis media (CEOM; Übersicht 8.3).

Ätiologie

Die AOME wird durch die die oberen Atemwege kolonisierenden Bakterien verursacht (Tabelle 8.6). Die wichtigsten sind *S. pneumoniae*, nicht typisierbarer *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* und *S. aureus*. Die Bedeutung koagulase negativer Staphylokokken und diphtheroider Stäbchen ist nicht klar.

Übersicht 8.3. Klassifikation und Definitionen der Otitis media

- Otitis media ohne Erguß (AOM):
 - Entzündung der Mittelohrmukosa; das Trommelfell kann gerötet und matt sein, ist aber normal beweglich.
- Akute Otitis media mit Erguß (AOME):
 - Rascher Beginn von Symptomen und Klinik einer Entzündung des Mittelohrs. Ohrschmerzen, Vorwölbung des Trommelfells und eitriges Exsudat charakterisieren die frühe Phase der Infektion. Die Klinik kann sich rasch erholen, der Mittelohrerguß persistiert oft länger (nach 4 Wochen bei 40%, nach 8 Wochen bei 20%).
- Tubenmittelohrkatarrh (TMK):
 - Entzündung des Mittelohrs ohne Allgemeinsymptome. Er kann nach AOME oder de novo entstehen. Synonyme sind stille oder sekretorische Otitis media oder Otitis media serosa, im englischen Sprachraum „otitis media with effusion“.
- Chronischer Tubenmittelohrkatarrh (CTMK):
 - Mehr als 3 Monate persistierender Mittelohrerguß. Dieser ist häufig mukoid was zur Bezeichnung „glue (deutsch.: leimig) ear“ geführt hat.
- Chronisch eitriges Otitis media (CEOM):
 - Mehr als 6 Wochen anhaltende Drainage durch perforiertes Trommelfell.

Genese vermutet. In der Tat sind 28–57% der Infektionen mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV), Adeno-, Rhino- oder Influenzaviren mit simultaner AOME assoziiert. Bei 18% der mit Viren vergesellschafteten AOME werden im Erguß auch Bakterien gefunden.

Der CTMK wird durch die gleichen Bakterien wie die AOME verursacht, jedoch in geringeren Raten (maximal 12%) und mit weniger Dominanz von *S. pneumoniae*. In 1–2% finden sich *S. aureus* oder *S. pyogenes*. Zuweilen werden langsam wachsende Keime wie *Allioccocus otitidis* isoliert. Rund 25–66% der Ergüsse sind steril. Ihre Ätiologie ist nicht klar.

Im Sekret bei der CEOM werden meist mehrere Bakterien nachgewiesen. Gramnegative überwiegen: *Pseudomonas spp.* ist für 64% der aeroben Infektionen verantwortlich, *S. aureus* für 18%. Die pathogenetische Rolle der in 33–70% isolierten Anaerobiern ist unklar.

Epidemiologie

Rund 40% der Konsultationen beim Kinderarzt erfolgen wegen Entzündungen des Mittelohrs. Ihre Inzidenz gipfelt im Alter von 6–18 Monaten sowie im Herbst und Winter. Bis zum Alter von 6 Jahren haben fast 90% aller Kinder mindestens eine AOM erlebt. Kinder mit rezidivierender Otitis (4 Episoden pro Jahr, davon 3 in den letzten 6 Monaten) gelten als „otitis prone“. Risikofaktoren für AOME (Übersicht 8.4) werden in angeborene und erworbene eingeteilt.

Tabelle 8.6. Relative Häufigkeit einzelner Bakterien bei akuter Otitis media mit Erguß (AOME)

Pathogen	Häufigkeit [%] (Bereich)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37 (35–48)
Nichttypisierbarer <i>Haemophilus influenzae</i>	20 (20–29)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	15 (12–23)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 (4–5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 1 (0–2)
Nichtpathogen/steril	23 (10–40)

Bei der AOME bei Neugeborenen finden sich *Escherichia coli*, *Klebsiella* und *Enterobacter spp.* sowie Gruppe-B-Streptokokken und *S. aureus*.

Aus 10–40% der Mittelohrergüsse bei AOME werden keine Bakterien isoliert. Dann wird eine virale

Übersicht 8.4. Risikofaktoren für rezidivierende Otitis media mit Erguß

- Bei Geburt bestehende:
 - Kraniofaziale Anomalie
 - Anomalie der Eustachi-Röhre
 - Familiäre Belastung mit rezidivierender AOME
 - Immundefekt
 - Männliches Geschlecht
 - Rassistische Risikogruppe
- Erworbene:
 - Allergie
 - Kein Stillen
 - Frühe nasopharyngeale Kolonisierung mit Mittelohrpathogenen
 - Betreuung im Hort
 - Frühe Erstinfektion
 - Dysfunktion der Eustachi-Röhre
 - Virale Atemwegsinfektionen
 - Geschwister
 - Rauchen der Eltern

Ätiopathogenese

Die Otitis media ist eine aus dem Nasopharynx aufsteigende Infektion. Anatomie, Physiologie und Mikrobiologie des Nasopharynx spielen eine wichtige Rolle. Jede Funktionsstörung der Eustachi-Röhre prädestiniert zu AOM. Oft geht ein viraler IOA voraus.

AOME-verursachende Bakterien sind Teil der Normalflora des Nasopharynx. Bis zum Alter von 2 Jahren sind 96% der Kinder mit *S. pneumoniae* kolonisiert. Kolonisierung mit *H. influenzae* im 1. Lebensjahr läßt sich bei 20% und bis zum Alter von 5 Jahren bei über 50% der Kinder feststellen. Ähnliches gilt für *M. catarrhalis*. Die Art der Immunantwort auf diese Erreger ist für die Entstehung der AOME entscheidend. Diaplazentar erworbene Antikörper bedingen sehr wahrscheinlich die niedrige Inzidenz von Otitis media im 1. Lebenshalbjahr. In den ersten 2 Lebensjahren sind Antikörperspiegel und Empfänglichkeit für AOME negativ korreliert.

- Der Schutz vor *S. pneumoniae* hängt von Antikörpern gegen typenspezifische Kapselpolysaccharide ab. Kinder < 2 Jahren bauen gegen solche Polysaccharide eine spärliche Immunantwort auf. Die geringsten Antikörperantworten finden sich bei „Otitis-prone-Kindern“.
- Vor *H. influenzae* schützende Antikörper richten sich gegen Proteine seiner äußeren Membran. Kinder mit AOME durch nichttypisierbaren *H. influenzae* reagieren mit rascher Bildung von Antikörpern gegen den homologen Stamm. Sie gelangen durch Transsudation aus dem Serum ins Mittelohr und schützen wenig vor heterologen *H. influenzae*-Stämmen. Zweitepisoden von AOME mit (heterologen) *H. influenzae* sind möglich. „Otitis-prone-Kinder“ bilden gegen *H. influenzae* kleinere Antikörpertiter als nicht zu Otitiden neigende.
- Über die Immunantwort gegen *M. catarrhalis* ist wenig bekannt. Proteine der äußeren Membran scheinen die relevanten Antigene zu sein. Schützende Antikörper werden eher lokal im Mittelohr als systemisch gebildet.

Virale IOA tragen als wichtigste Faktoren zu Tubendysfunktion und Entstehung von AOME bei. Bis zu 75% der IOA bedingen eine Tubendysfunktion mit negativem Druck und Ansammlung von Flüssigkeit im Mittelohr. Viren schädigen die Mukosa, begünstigen die Kolonisierung mit Bakterien, stimulieren Sekretionen und verlängern die Dauer von Symptomen: gemischt viral-bakterielle AOME haben in 51%, rein bakterielle nur in 35% einen prolongierten Verlauf. Viren steigern durch Induktion von Histamin, Adhäsionsmolekülen und proinflammatorischen Zytokinen in der Mittelohrflüssigkeit die Entzün-

dung. Ein weiterer wichtiger pathogenetischer Mechanismus ist die mechanische Verlegung der *Eustachi-Röhre*. Er spielt besonders bei orotracheal intubierten oder nasogastrisch sondierten Patienten eine Rolle. Otitis media nach nasotrachealer Intubation ist häufig und abhängig von dessen Dauer (bis 63% nach 7 Tagen). Es handelt sich um eine Mischung von AOME und TMK. Häufigste Erreger sind *Pseudomonas*, *Klebsiella* und *Enterobacter spp.* oder Staphylokokken.

Der TMK tritt bei IOA, nasaler Allergie und häufig nach der symptomatischen Phase der AOME auf. Ob Ventilationsstörung oder Entzündungsmediatoren verantwortlich sind, bleibt unklar. Im Gegensatz zur AOME besteht der TMK meist über mehrere Monate. Bei einem Drittel der Mittelohrergüsse bei CTMK finden sich pathogene Keime.

Die Pathogenese der CEOM, einem chronischen Stadium der AOME mit bleibender Perforation, ist unklar.

Klinik

■ AOME. Viele Symptome und Zeichen können auch zu einem unspezifischen IOA passen. Daher wird die AOME einerseits häufig nicht erkannt und andererseits zu häufig diagnostiziert. Ihre klinischen Charakteristika sind in Tabelle 8.5 aufgeführt. Otalgie (bei 68% der Patienten) und Otorrhöe sind am hilfreichsten zur Lokalisation der Erkrankung. Bei jüngeren Kindern äußert sich die Otalgie häufig in Schreien oder Unruhe. Bei Säuglingen verläuft die Otitis media in bis zu 50% der Fälle asymptomatisch. In <10% perforiert das Tympanon spontan. Otorrhöe folgt und der Patient erfährt plötzliche Linderung der Schmerzen.

Otoskopie. Untersuchung beider Ohren ist notwendig, da 50% der Fälle sich bilateral abspielen. Der Gehörgang sollte frei von Zerumen sein, damit das ganze Trommelfell eingesehen werden kann. Dieses ist normalerweise perlmuttelfarben bis weiß, dünn und beweglich. Die Umriss von Malleus und Umbo sind zu erkennen. Bei AOME wird das Trommelfell entdifferenziert: entfärbt, verdickt und matt (Übersicht 8.5). Seine Farbe ist rötlich oder gelb. Vorwölbung der Membran ist charakteristisch, der Lichtreflex aberrierend oder fehlend. Selten sind Bullae an der Oberfläche sichtbar. Sie sind nicht pathognomonisch für Mykoplasmen. Eine Perforation ist diagnostisch hinweisend auf eine bakterielle AOME.

Trommelfellbeweglichkeit. Sie ist vermindert bei Mittelohrerguß. Die geeignete Methode für die visuelle Beurteilung ist die pneumatische Otoskopie.

Übersicht 8.5. Klinische Manifestationen der akuten Otitis media mit Erguß (AOME)

- Symptome:
 - Ohrenscherzen
 - Sich-ans-Ohr-greifen
 - Weinen/Reizbarkeit
 - Schlafstörung
 - Koryza
 - Fieber
 - Otorrhöe
- Tympanon:
 - Rot oder gelblich
 - Vorwölbung
 - Verdickung
 - Aberrierender Lichtreflex
 - Entdifferenzierung
 - Perforation mit Drainage
 - Verminderte Beweglichkeit bei pneumatischer Otoskopie
- Tympanogramm:
 - Verminderte Compliance

■ **TMK und CTMK.** Sie werden häufig wegen fehlenden Symptome verzögert diagnostiziert. Hörverminderung ist ein wichtiges, zu Abklärung veranlassendes Leitsymptom.

Otoskopie. Das Trommelfell ist dünn und wenig entfarbt, vorgewölbt oder retrahiert (chronischer Prozeß) und immer vermindert beweglich. Der obligate Erguß ist meist als bernsteinfarbene Flüssigkeit, evtl. mit Luft-Flüssigkeit-Spiegel oder Luftblasen erkennbar. Aufgrund der Viskosität des Ergusses (meist erst nach Parazentese feststellbar) unterscheidet man einen serösen von einem mukösen Ergußtyp („glue ear“).

■ **CEOM.** Daraufhin deutet ein asymptomatischer Ohrfluß ohne kürzlich durchgemachte AOME. Er kann intermittierend sein. Eitrige Otorrhöe kennzeichnet eine aktive Infektion, während fehlende Otorrhöe einen Ruhezustand darstellt. Schalleitungsschwerhörigkeit liegt häufig vor.

Otoskopie. Es findet sich immer eine Trommelfellperforation. Liegt sie zentral, spricht man von Otitis media chronica simplex, ist sie randständig kann ein Cholesteatom entstehen.

Diagnose

Die Diagnose gründet auf Anamnese und Otoskopie. Die pneumatische Otoskopie erlaubt die Beurteilung

der Trommelfellbeweglichkeit. Der Stellenwert der Typanometrie ist kontrovers. Eine flache Kurve (Typ B) zeigt meist einen Mittelohrerguß an. Sensitivität und Spezifität variieren aber zwischen 50 und 90%. Typanometrie ist für Diagnose und Verlaufsbeurteilung des TMK hilfreich. Die akustische Reflektometrie ist einfacher in der Handhabung.

Der natürliche Verlauf der AOME ist je nach ursächlichem Pathogen verschieden. Die durch *S. pneumoniae* verursachte ist häufiger durch höheres Fieber charakterisiert als solche durch *H. influenzae*, *M. catarrhalis* oder andere Pathogene. Spontanheilung erfolgt in der Minderzahl der Fälle durch *S. pneumoniae* oder *S. pyogenes*, jedoch in der Mehrzahl der Fälle durch *H. influenzae* oder *M. catarrhalis*. Gleichzeitige Konjunktivitis deutet auf Infektion mit nicht typisierbarem *H. influenzae* hin (Konjunktivitis-Otitis-media-Syndrom).

Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, C-reaktives Protein und BSG) helfen weder bei der Diagnose der AOME noch bei der Unterscheidung bakterieller Ätiologien. Blutkulturen sind in <1% der Fälle positiv. Nur die Parazentese, gefolgt von mikrobiologischer Untersuchung des Mittelohrergusses, erlaubt die zuverlässige Ermittlung der Ätiologie von AOM und AOME. Der Eingriff wird zur Minderung heftigster Schmerzen, zur Identifikation der Pathogene bei Neugeborenen, bei immunsupprimierten Individuen oder fehlender Besserung auf Antibiotika und als Teil der Therapie bei akuter Mastoiditis angewendet. Im Vergleich zur Kultur des Mittelohrergusses ist die Kultur von Nasopharyngealsekret weniger aussagekräftig. Sensitivität und Spezifität bezüglich Mittelohrpathogene betragen 85% bzw. 52%. Jedoch korreliert das Fehlen eines Organismus in den Kulturen mit dem Fehlen im Mittelohr in über 96% der Fälle. Die Anwendung der Polymerase-Kettenreaktion zur Identifikation von Erregern im Erguß ist zu wenig evaluiert.

Eine Hörprüfung mittels Reintonaudiogramm ist bei Kindern ab 3–4 Jahren ohne größeren Zeitaufwand möglich. Bei Kleinkindern kann die Messung der „otoakustischen Emissionen“ auch in Sedation durchgeführt werden. Es lassen sich Hörminderungen > 30 dB objektivieren.

Therapie

Seit Einführung der Antibiotika sind schwere Komplikationen wie Mastoiditis, Hirnabszeß, Sinusvenenthrombose, Fazialisparese, otogene Meningitis und Labyrinthitis seltener. Dies und die Ergebnisse mehrerer Studien stützen die großzügige Verordnung von Antibiotika, auch wenn ihre Notwendigkeit wegen der Naturgeschichte, Kosten und Nebenwir-

Abb. 8.6. Therapie der akuten Otitis media. HR „high resolution“



kungen, Allergie, Unterdrückung der Immunantwort und Auftauchen resistenter Bakterien angezweifelt wird.

AOME. Die Abb. 8.6 gibt ein Flußdiagramm zur Therapie der AOME wieder. Die häufige Spontanheilung ohne Antibiotika (etwa 50%) sollte bedacht werden: Besserung der Schmerzen und Entfieberung innerhalb von 3 Tagen in 60–92%, Verschwinden aller Symptome innerhalb von 7–10 Tagen in 68–87%, Auflösung des Ergusses innerhalb von 30 Tagen in 48–65%. Rezidive werden in der gleichen Periode in 20–28% und schwere Komplikationen bei <0,5% der unbehandelten Kinder beobachtet. Die Anwendung von Antibiotika begründet sich durch die Resultate einer kürzlichen Metaanalyse von 33 Studien: nach 14 Tagen waren 81% der mit Placebo und 95% der mit Antibiotika behandelten Patienten geheilt. Die Therapie half 14% der Kinder, die Infektion zu überwinden. Sofortige Antibiotikagaben sind aber nicht obligat, da sie Schmerzen nicht vermindern. Hingegen sind Analgetika zu verschreiben. Abschwellende Nasentropfen sollen nur zur Therapie einer gleichzeitigen Rhinitis oder Rhinosinusitis abgegeben werden. Auf die Mittelohrentzündung selbst haben Nasentropfen oder Antihistaminika keine Wirkung. Beobachtung der Patienten über 2–4 Tage erlaubt das Erkennen der wegen fortschreitenden Symptome antibiotikabedürftigen Kinder (kein Nachlassen der Otalgie innerhalb von 2 Tagen oder Perforation des Trommelfells mit Entleerung eitrigen Sekrets).

Die für die Therapie der AOME gebräuchlichen Antibiotika finden sich in Tabelle 8.7. Aufgrund von Wirkungsspektrum und Pharmakokinetik gelten Aminopenicilline und Cephalosporine der zweiten Generation als Therapie erster Wahl. Oral verabreichtes Amoxicillin wird wegen seiner über 20 Jahre erwiesenen Effizienz und wenig unerwünschter Wirkungen von vielen Klinikern vorgezogen. Bei anamnestisch unklarer Penicillinallergie ist die Gabe eines Cephalosporins wegen der kleinen Rate an Kreuzallergien (ca. 6%) vertretbar. Als Alternativen bieten sich Makrolide und

Tabelle 8.7. Gebräuchliche Antibiotika zur Therapie der akuten Otitis media, der rezidivierenden Otitis media und des Tubenmittelohrkatarrhs

Therapie	Medikament und Dosierung
Akute Otitis media	
Amoxicillin, bei Resistenz	40 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben für 5–7 Tage
Amoxiclavulat	
Cefuroxim-Axetil	30–40 mg/kg KG/Tag in 2 Gaben für 5–7 Tage
Cefaclor	40 mg/kg KG/Tag in 2–3 Gaben für 5–7 Tage
Erythromycin-Sulfisoxazol	40 mg Erythromycin und 150 mg Sulfisoxazol/kg KG/Tag für 5–7 Tage
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	8 mg Trimethoprim und 40 mg Sulfamethoxazol/kg KG/Tag in 2 Gaben für 5–7 Tage
Rezidivierende Otitis media	
Amoxicillin	20 mg/kg KG/Tag in 1–2 Gaben für 3–6 Monate
Sulfisoxazol	75 mg/kg KG/Tag in 1–2 Gaben für 3–6 Monate
Tubenmittelohrkatarrh	
Antibiotikum	Gleiche Dosierung wie für akute Otitis media, aber für 14–21 Tage
Prednison oder Prednisolon	1 mg/kg KG/Tag in 2 Gaben für 7 Tage

Cotrimoxazol an. Therapien über 5–7 Tage sind genügend.

Resistenzen gegen Amoxicillin wegen Bildung von β -Laktamase werden bei 20–60% der Isolate von *H. influenzae* und 75% der Isolate von *M. catarrhalis* beobachtet. Die Rate wegen Mutation von penicillinbindenden Proteinen in der Zellwand resistenter *S. pneumoniae* ist je nach geographischer Lage verschieden. Erschreckend ist, daß 43% aller penicillinresistenten Isolate kombiniert resistent gegen

Erythromycin und Cotrimoxazol sind. Die optimale Therapie penicillinresistenter Pneumokokken ist nicht bekannt. Obwohl die Mehrzahl der Kinder mit AOME nach 3–4 Tagen Antibiotika sich rasch erholt, bleiben 10–25% krank. Solche klinischen Versager ergeben sich trotz adäquater Antibiotikawahl. Dennoch empfiehlt sich bei anhaltenden Symptomen nach 2tägiger Therapie mit Amoxicillin der Wechsel auf die β -Laktamase-festen Substanzen (Amoxiclavulanat oder Cephalosporine der 2. Generation) oder bei deutlichen Symptomen eine Parazentese zur Drainage des Eiters und zur Identifikation des Pathogens. Viren im Mittelohr interferieren aus noch ungeklärten Gründen mit der bakteriologischen Antwort auf antibiotische Therapie.

Bei Heilung wird das Trommelfell dünner, der eitrige Mittelohrerguß serös oder mukoid. Er persistiert nach einem Monat bei 40%, nach 2 Monaten bei 20% und nach 3 Monaten bei 10% der Kinder. Bei jüngeren Kindern ist die Rate der Persistenz höher als bei älteren.

Rezidive von AOME innerhalb von 30 Tagen treten bei 28–33% der behandelten Kinder auf. Frühe Rezidive häufen sich in der kalten Jahreszeit und bei Kindern mit vermehrten Episoden von AOME. Der Erguß kann den gleichen Keim wie bei der ersten Episode enthalten oder steril sein (persistierende Entzündungsreaktion). Häufigster Erreger früher Rezidive ist nicht typisierbarer *H. influenzae*.

■ **TMK.** Antibiotika erhöhen die Heilungschance um 14–23%.

Bei „Otitis-prone-Kindern“ sind primär Risikofaktoren zu eliminieren und eine gezielte Allergieanamnese sowie eine allfällige Allergieabklärung vorzunehmen (Abb. 8.7). Da Pneumokokken den Großteil der Pathogene ausmachen, ist die Impfung dagegen bei Kindern > 2 Jahren erfolgreich. Für Kinder < 2 Jahren müssen für genügende Immunantworten mit einem Protein konjugierte Impfstoffe verwendet werden. Impfungen gegen nichttypisierbare *H. influenzae* sind in Vorbereitung. In den USA wird eine Chemoprophylaxe

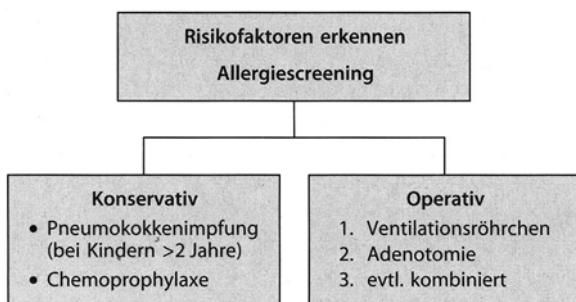


Abb. 8.7. Therapie der rezidivierenden akuten Otitis media und des Tubenmittelohrkatarrhs (vgl. Übersicht 8.4)

laxe während Herbst-, Winter- und Frühlingsmonaten mit Amoxicillin (20 mg/ kgKG/Tag) empfohlen. Die Häufigkeit von AOME reduziert sich pro Behandlungsmonat um 11%. Dennoch auftretende AOME sollen mit Amoxiclavulanat oder Cephalosporin der 2. Generation behandelt werden.

Führen die erwähnten Maßnahmen nicht zum Erfolg, ist die Einlage von Paukenröhrchen indiziert. Sollten trotzdem wiederholt AOME auftreten, ist die Indikation für die Adenotomie gegeben. Sie eliminiert den bakteriellen Fokus.

■ **CTMK.** Da eine Persistenz des Mittelohrergusses über 3 Monate das Hörvermögen einschränkt (Schallleitungsschwerhörigkeit) und dies die sprachliche und kognitive Entwicklung des Kindes behindert, ist in dieser Situation die Durchführung eines Hörtests indiziert (Abb. 8.8). Wenn bei der ersten Konsultation ein TMK eindeutig diagnostiziert wird und anamnestisch ein beeinträchtigt Hörvermögen vorliegt, empfiehlt sich eine Antibiotikatherapie wie bei der AOME. Die Erfolgsrate beträgt 14–23%. Abschwellende Nasentropfen und Antihistaminika dagegen bringen keine Vorteile.

Kombination eines Antibiotikums mit Steroiden hat teilweise innerhalb von 1–6 Monaten ein verbessertes Ansprechen der CTMK als auf alleinige Antibiotika gezeigt. Wegen der Gefahren bei Varizellen sollten Steroide nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden.

Nach der Erstuntersuchung sind Kontrollen nach 4, 8 und 12 Wochen zu empfehlen. Persistiert der Erguß trotz konservativer Therapie, ist eine Hörprüfung nötig. Liegt die Hörschwelle für Luftleitung bei mehr als 25 dB, ist eine chirurgische Therapie indiziert. Dies gilt auch, wenn bereits eine Sprachentwicklungsstörung oder Abnahme schulischer Leistungen vorliegen. Es gibt 3 chirurgische Therapien:

- Einlage von Paukenröhrchen,
- mit oder ohne Adenotomie oder
- Adenotomie mit Parazentese.

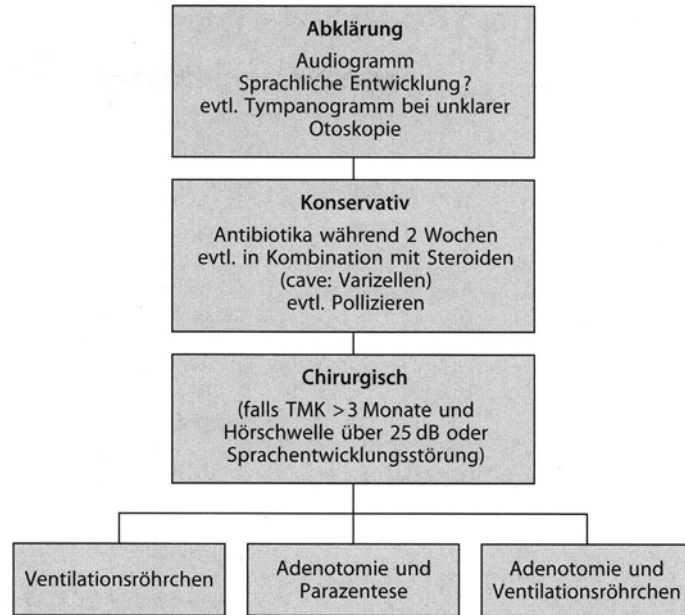
Die Wahl der Therapie sollte individualisiert werden.

■ **CEOM.** Die Initialtherapie besteht in topischen Antibiotika, die gegen die aus dem ausfließenden Sekret isolierten Erreger gerichtet sind. Bei hartnäckigen Fällen empfiehlt sich tägliche Ohrtoilette durch Otologen. Parenterale Antibiotika gegen Pseudomonaden, andere gramnegative Bazillen oder resistente *S. aureus* können notwendig sein.

Komplikationen

Komplikationen der AOME (Übersicht 8.6) sind heute selten. Ihre Rate beträgt < 0,5%. Eine Perforation

Abb. 8.8. Therapie des chronischen Tubenmittelohrkatarrhs. *TMK* Tubenmittelohrkatarrh



Übersicht 8.6. Komplikationen der Otitis media

- Mittelohr:
 - Schalleitungsschwerhörigkeit
 - Fazialisparese
 - Schädigung der Gehörknöchelchen
 - Trommelfellperforation
- Temporalknochen:
 - Mastoiditis
 - Petrositis
- Innenohr:
 - Labyrinthitis
 - Schallempfindungsschwerhörigkeit
- Intrakraniell:
 - Hirnabszeß
 - Epiduralabszeß
 - Lateralsinusthrombose
 - Meningitis
 - Otitischer Hydrozephalus
 - Subduralabszeß

Übersicht 8.7. Folgezustände der Otitis media

- Trommelfell:
 - Cholesteatom
 - Atrophie
 - Perforation
 - Atrophe Narbe
 - Myringosklerose
- Mittel- und Innenohr:
 - Adhäsive Otitis
 - Atelektase
 - Schalleitungsstörung
 - Schlechtere Schulleistungen
 - Verzögerte Sprachentwicklung
 - Schallempfindungsschwerhörigkeit
 - Gehörknöchelchenschaden

Prophylaxe

des Trommelfells heilt oft innerhalb von 2 Wochen. Chirurgische Revision ist bei lang dauernder Perforation oder CEOM erforderlich. Hörverlust ist meist transient. Gefürchtet sind Mastoiditis, Fazialisparese, Thrombose des lateralen Venensinus sowie Meningitis.

Mögliche Folgen der Otitis media sind in Übersicht 8.7 wiedergegeben. Im Gegensatz zur AOME können CTMK und CEOM bei ungenügender Therapie bleibende Schäden im Mittelohr und dadurch mitunter Störungen in der Sprachentwicklung verursachen.

Erster Schritt zur Verhütung rezidivierender AOME ist die Modifikation von Risikofaktoren (Übersicht 8.4). Erst danach erscheinen medizinische Interventionen sinnvoll. Prophylaxe mit Amoxicillin oder Sulfisoxazol (halbe Tagesdosis in einer Gabe vor dem Schlafengehen) im Winter und Frühling hat sich bewährt. Parazentese und Einlage von Paukenröhrchen sollten erst nach einem Versuch antibiotischer Prophylaxe erwogen werden. Das Management sollte individuell angepaßt werden. Passive Immunisierung mit Hyperimmunglobulin hat einen gewissen Erfolg gezeigt. Große Erwartung wird in bald erhältliche Konjugatimpfstoffe gegen Pneumokokken

gesetzt. Aktive Impfungen gegen respiratorische Viren dürften noch wirksamer sein.

8.1.4

Otitis externa

Sie ist eine Infektion des Gehörganges. Aufgrund der Ausdehnung unterscheidet man eine Otitis externa circumscripta von einer Otitis externa diffusa.

Ätiologie

Der Gehörgang ist kolonisiert mit apathogenen Keimen wie koagulasenegativen *Staphylokokken*, *Corynebakterien* und *Mikrokokken* kolonisiert. Bei erhöhter Feuchtigkeit wechselt die Mikroflora zugunsten gramnegativer Bakterien. *Pseudomonas aeruginosa* ist für >50% der Infekte des Gehörganges verantwortlich. Weniger häufig sind *Escherichia*, *Proteus* spp., *Enterobacter* und *Klebsiella*. *Staphylococcus aureus* oder *S. pyogenes* können bei Furunkel oder Zellulitis nachgewiesen werden. Pilze (am häufigsten *Aspergillus* spp.) werden in <10% der Fälle als Ursache identifiziert.

Epidemiologie

Die im Sommer gehäufte Otitis externa ist mit Schwimmen und Wasserexposition assoziiert.

Ätiopathogenese

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung der Otitis externa bei:

- Schwimmen,
- Trauma, z. B. ausgedehntes Säubern,
- Dermatosen, z. B. Ekzem,
- chronisch eitriges Otitis media,
- Tragen einer Hörhilfe,
- Beeinträchtigung des Immunsystems, z. B. Diabetes mellitus und mukokutane Kandidose,
- Neoplasie, z. B. Histiocytosis X.

Gramnegative Bazillen vermehren sich im feuchten Milieu und dringen in die oberflächlichen Schichten des Gehörgangs ein. Mazeration oder Verletzung des Epithels erlauben Pathogenen, in tiefere Gewebsschichten einzudringen. Entzündung und Schwellung verursachen Schmerzen. Es entsteht Exsudat mit Zelldebris, Entzündungszellen und überwuchernden Bakterien. Die Ätiopathogenese der Otitis externa bei CEOM ist analog. Wegbereiter ist die Schädigung des Epithels durch Mittelohrsekret.

Klinik

Die Kardinalsymptome sind Otagie und Ohrfluß. Schmerzen durch Druck auf Tragus oder Ziehen an der Ohrmuschel sind typisch. Der Gehörgang zeigt ein ausgeprägtes Ödem. Die maligne Otitis externa ist die bei onkologischen, neutropenischen, immunsupprimierten oder unterernährten Patienten beobachtete Extremvariante. Sie kann anliegendes Gewebe wie Knochen, Fazialisnerven oder Parotis in Mitleidenschaft ziehen.

Diagnose

Die Diagnose wird aufgrund von Anamnese, Klinik und Befund gestellt.

Differentialdiagnose

Es muß an Malignome, Histiocytose, Wegener-Granulomatose oder Invasion von Pilzen gedacht werden.

Therapie

Im Vordergrund stehen Reinigung des Gehörgangs und topische Antibiotika. Dafür eignet sich eine Mischung aus Polymyxin, Neosporin und Hydrocortison. Maligne Otitis externa erfordert aggressive Therapie mit Debridement und oft parenteralen Antibiotikagaben.

Prophylaxe

Am wichtigsten sind Vermeidung der Reinigung des Gehörgangs mit Wattestäbchen, spitzen oder scharfen Gegenständen und die Anwendung von Ohrpfropfen beim Schwimmen.

8.1.5

Mastoiditis

Die akute Mastoiditis stellt eine Komplikation der AOM dar.

Ätiologie

Die oft vorangegangene antibiotische Therapie verhindert die Identifikation ursächlicher Erreger. Im Gegensatz zur AOM (häufigste Erreger: *S. pneumoniae*,

H. influenzae und *M. catarrhalis*) prädominieren bei der akuten Mastoiditis. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus*. Haupterreger der chronischen Sinusitis sind *P. aeruginosa*, gramnegative Enterobazillen und *S. aureus*. Mehrere Keime können gleichzeitig beteiligt sein. Anaerobier sind selten ursächlich.

Epidemiologie

Vor der Antibiotikaära wurden rund 20% der akuten Otitiden durch Mastoiditis kompliziert. Seit Einführung von Antibiotika beträgt die Rate an Mastoiditis nach Otitis weniger als 0,1%.

Ätiopathogenese

Anatomische Beziehungen und Physiologie von Eustachi-Röhre, Mittelohr und Mastoid (Abb. 8.9) stellen die Grundlage für Symptome und Komplikationen der Mastoiditis dar. Bei Geburt bestehen die pneumatisierten Räume nur aus einer einzelnen Zelle, die mit dem Mittelohr durch den engen Kanal Aditus ad antrum verbunden ist. Mit dem Alter nimmt die Pneumatisation des Mastoids zu. Es entsteht eine Reihe miteinander verbundener und mit modifiziertem respiratorischem Epithel ausgekleideter Luftzellen.

Tritt eine AOM auf, breitet sich die Entzündung der Schleimhaut des Mittelohrs oft auf jene des Mastoids aus. Mit Abheilen der AOM normalisiert sich die Funktion der Eustachi-Röhre und die Schleimhaut in Mittelohr und Mastoid erholt sich. In Ausnahmefällen persistiert die Entzündung in Mittelohr und Mastoid. In dessen Hohlräumen sammelt sich seröses und eitriges Sekret an. Erhöhter Lokaldruck und Proteolyse zerstören die Septen zwischen den Luftzellen. Bildung von Abszeßhöhlen oder Durchbruch der Infektion in benachbarte Strukturen können

folgen. Die Richtung der Ausbreitung der Entzündung bestimmt Manifestation und Komplikationen der Mastoiditis (Übersicht 8.8). Durch den Aditus ad antrum tretender Eiter fließt ins Mittelohr, entleert sich via Eustachi-Röhre und führt zur Abheilung oder gelangt nach Perforation des Trommelfells in den äußeren Gehörgang. Erodiert der Eiter den lateralen Kortex des Mastoids, ergibt sich ein subperiostaler Abszeß mit Schwellung oder Fluktuation des oberen Teils der Ohrmuschel beim Kleinkind oder hinter dem unteren Teil des Ohrfläppchens über dem Mastoid beim älteren Kind. Bei Kleinkindern kann sich typischerweise der Abszeß vorne bilden und den Jochbogen befallen. Selten bricht der Prozeß am medialen Teil der Mastoidspitze durch und bedingt einen tiefen, sich vom Ansatz des M. sternocleidomastoideus entlang der digastrischen Muskeln fortschreitenden Abszeß (Bezold-Abszeß). Bei Ausbreitung des Eiters Richtung Felsenbein kann eine Petrositis und in Richtung des Okzipitalknochens eine Osteomyelitis der Calvaria (Citelli-Abszeß) entstehen. Eiter kann sich auch Richtung Labyrinth und N. facialis ausbreiten oder gegen den inneren Kortex durchbrechen und Meningitis, einen epiduralen oder subduralen Abszeß, Abszesse des Temporallappens und des Kleinhirns sowie Thrombose der venösen Sinus verursachen.

Die chronische Mastoiditis entsteht meist aus einer CEOM und selten nach nicht adäquater Therapie einer akuten Mastoiditis. Das Syndrom zeichnet sich aus durch eine über 6 Wochen anhaltende schmerzlose Otorrhöe durch ein nicht intaktes Trommelfell (Perforation oder Röhrchen), die nicht auf bei AOM verschriebene Antibiotika anspricht (Tabelle 8.7). Das nicht intakte Trommelfell erlaubt den Eintritt von den äußeren Gehörgang kolonisierenden Bakterien ins Mittelohr und schließlich ins Mastoid. Sie verursachen geringe Entzündung mit wenig Schmerzen und kein Fieber. Dennoch können chronische

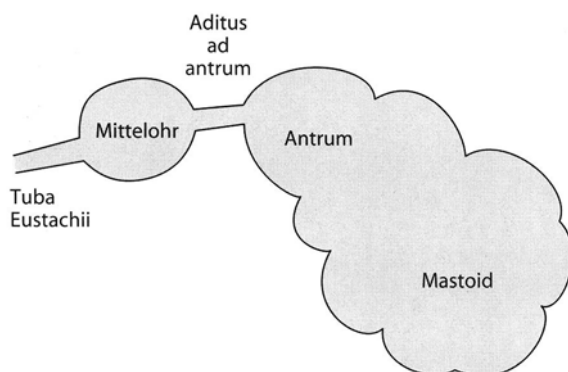


Abb. 8.9. Schematische Darstellung der anatomischen Beziehung zwischen Mittelohr und Mastoid

Übersicht 8.8. Komplikationen der Mastoiditis

- Extrakraniell:
 - Subperiostaler Abszeß
 - Bezold-Abszeß
 - Fazialisparese
 - Osteomyelitis
 - Schwerhörigkeit
 - Labyrinthitis
- Intrakraniell:
 - Meningitis
 - Temporallappen oder Kleinhirnabszeß
 - Epidurales Empyem
 - Subdurales Empyem
 - Sinusvenenthrombose

Osteitis des Mastoids sowie Hörverlust, Cholesteatom, Fazialisparese, Meningitis und Hirnabszeß entstehen.

Klinik

Das Alter des Patienten und das Stadium der Osteitis (mit oder ohne subperiostalen Abszeß) bestimmen die Klinik. Die unkomplizierte Mastoiditis manifestiert sich beim Kind unter 2 Jahren mit Fieber, Otalgie (häufig als Reizbarkeit erkennbar), retroaurikulären Schmerzen, Schwellung, Rötung und nach unten und lateral abstehende Ohrmuschel (Abb. 8.10). Fast immer besteht Otorrhöe oder Vorwölbung des matten und unbeweglichen Trommelfells. Zusätzlich kann die posterosuperiore Wand des äußeren Gehörgangs vorfallen. Manchmal kann die Infektion im Mittelohr bereits abgeheilt sein, während im Mastoid wegen fehlender Entleerung bei Obstruktion des als Flaschenhals wirkenden Aditus ad antrum die Eiterung fortschreitet. Bei Kindern über 2 Jahre weicht die Ohrmuschel nach oben und lateral ab, da sich der entzündliche Prozeß häufig über dem Processus mastoideus konzentriert. Hat sich ein subperiostaler Abszeß gebildet, findet sich – unabhängig



Abb. 8.10. Abstehendes Ohr bei einem Patienten mit Mastoiditis

vom Alter des Patienten – eine fluktuierende, gerötete Schwellung über dem Mastoid.

Die sog. „maskierte Mastoiditis“ kann beim Patienten mit persistierendem Mittelohrerguß oder rezidivierenden Episoden von AOM ohne genügende antibiotische Therapie auftreten. Die Klinik besteht in Fieber, Otalgie, abnormes Trommelfell mit extra- oder intrakraniellen Komplikationen, jedoch oft ohne klassische Zeichen der AOM oder Mastoiditis.

Diagnose

Die Diagnose akute Mastoiditis kann meist klinisch gestellt werden (Übersicht 8.9 und Abb. 8.10). Röntgenaufnahmen können normal sein oder wolkige Verschattung des Mastoids aufzeigen. Diese ist diagnostisch nicht beweisend, da sie auch bei 50% der unkomplizierten AOM beobachtet wird. Auflösung der dünnen Knochensepten hingegen ist beweisend, wird jedoch nur bei der Minderheit der Patienten beobachtet. Die CT ist besonders zur Erkennung der Ausbreitung der Mastoiditis oder der „maskierten Mastoiditis“ hilfreich. Zeichen der Mastoiditis sind verschwommen erscheinende oder aufgelöste Mastoidränder sowie Verlust oder Verminderung scharf gezeichneter, die Mastoidzellen definierender Knochensepten (Abb. 8.11). Lytische Läsionen des Temporalknochens und Weichteilabszesse können manchmal gesehen werden. Da die radiologische Erfassung von Knochenprozessen bei Demineralisierung bei 30–50% der Fälle möglich ist, muß im Zweifel eine Knochenszintigraphie erwogen werden. Bei Verdacht auf vaskuläre Komplikationen sind CT mit Kontrast oder MRT mit Gadolinium empfohlen. Proben zur mikrobiologischen Untersuchung sollten bei intaktem Trommelfell durch Parazentese sowie bei liegenden Paukenröhrchen oder Perforation durch bestehende Öffnungen nach sorgfältiger Sterilisation gewonnen werden. Lumbalpunktion ist nur bei Meningitis indiziert. Blutkulturen bleiben meist steril. Der Abszeß sollte perkutan aspiriert werden, wenn nicht unmittelbar eine Operation vorgesehen ist. Gewonnene Proben sollten aerob und anaerob kultiviert werden.

Übersicht 8.9. Diagnose der akuten Mastoiditis

- Fieber, Otalgie, retroaurikuläre Schwellung und Rötung
 - Älteres Kind: Ohrmuschel nach oben und außen
 - Kleinkind: Ohrmuschel nach unten und außen
- Trommelfell normal oder wie bei Otitis media
- CT oder MRT nach Bedarf



Abb. 8.11. CT eines 6jährigen Patienten mit rechtsseitiger Mastoiditis

Die Diagnose der chronischen Mastoiditis beruht auf der typischerweise schmerzlosen, auf konventionelle Antibiotika sich nicht bessernde Otorrhöe.

Differentialdiagnose

Eine Entzündung eines retroaurikulären Lymphknotens kann eine akute Mastoiditis vortäuschen. Differentialdiagnostisch muß die Otitis externa mit Otorrhöe zur chronischen Mastoiditis abgegrenzt werden. Dabei ist der Tragus druckschmerzhaft und das Trommelfell intakt und differenziert. Otoskopisch können Proben für die mikrobiologische und evtl. histologische Untersuchung (Ausschluß von Rhabdomyosarkom oder Neuroblastom) gewonnen werden.

Therapie

Die Behandlung unkomplizierter Fälle und bei Vorliegen von Fazialisparese als einziger Komplikation erfolgt mit intravenösen Antibiotikagaben und Parazentese mit Einlage von Paukenröhrchen. Wenn innerhalb von 48 h keine Besserung der systemischen und lokalen Symptome und Zeichen eintritt, ist die Mastoidektomie indiziert. Einfache Mastoidektomie zusammen mit Antibiotika und Parazentese mit Einlage von Röhrchen empfiehlt sich bei subperiostalem Abszeß. Als initiale Antibiotika eignen sich Amoxiclavulanat (Amoxicillinanteil 100–150 mg/kg KG/Tag

in 3 Gaben) oder Cephalosporine wie Cefuroxim (100–150 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben). Bei Penicillinallergie kann auf Cephalosporine (Kreuzallergien in 6%) oder Clindamycin (20–40 mg/kg KG/Tag in 3–4 Gaben) ausgewichen werden. Letzteres ist gegen *H. influenzae* nicht optimal. Je nach Resultat der mikrobiologischen Untersuchung muß die Therapie modifiziert werden. Die intravenöse Therapie sollte mindestens 7–10 Tage oder bis zur eindeutigen klinischen Besserung dauern und für 3 Wochen mittels oraler Medikation fortgeführt werden.

Bei chronischer Mastoiditis bilden gründliche tägliche Ohrtoilette und topische Antibiotika den Grundstein der Therapie. Suspensionen mit Polymyxin B, Neomycin oder Gentamicin sind mit einer Ohrmèche zu verwenden. Die Otorrhöe verebbt in der Regel nach wenigen Tagen. Schlägt die topische Therapie fehl, sind intravenöse Antibiotika indiziert. Dafür eignen sich gegen *Pseudomonas* wirksame Penicilline mit oder ohne β -Laktamase-Hemmer (z. B. Ticarcillin und Clavulansäure 240 mg/kg KG/Tag in 4 Gaben) oder Cephalosporine der 3. Generation wie Ceftazidim (150 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben). Die tägliche Ohrtoilette zum Debridement und zur Erfassung der beendeten Otorrhöe muß fortgeführt werden. Da die Schleimhaut des Mittelohrs auch nach Versiegen der Otorrhöe mit großer Wahrscheinlichkeit entzündet und ein Rückfall möglich ist, sollten die intravenösen Antibiotikagaben noch für weitere 7 Tage beibehalten werden. Danach wird eine Prophylaxe mit Amoxicillin oder Cotrimoxazol für mehrere Monate empfohlen. Wenn die Otorrhöe trotz parenteraler Antibiotikagaben persistiert oder in Kürze rezidiert, muß eine Ohrmikroskopie durchgeführt werden. Der Befund liefert den Grundstein für das weitere Vorgehen.

Erfahrungen mit oralem Ciprofloxacin bei Kindern mit chronischer Mastoiditis sind limitiert. Dabei wurden rasche Resistenzentwicklung der *Pseudomonaden* und häufige Rückfälle festgestellt. Bei Erwachsenen mit chronischer Mastoiditis hat sich topisches Ciprofloxacin besser als systemisches bewährt. Analoge Untersuchungen bei Kindern fehlen.

8.1.6 Sinusitis

Sie ist eine Infektion einzelner oder aller Nasennebenhöhlen (Pansinusitis).

Ätiologie

Die wichtigsten bakteriellen Erreger sind in Tabelle 8.8 aufgeführt. Pneumokokken sind für 30–40%, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* für je 20% der Fälle

Tabelle 8.8. Bakterielle Erreger der Sinusitis

Bakterienspezies	Akut (10–29 Tage)	Subakut (30–120 Tage)	Chronisch (> 120 Tage)
<i>S. pneumoniae</i>	+++	++	+
<i>H. influenzae</i>	++	++	+
<i>M. catarrhalis</i>	++	++	+
<i>S. aureus</i>	–	–	+
Anaerobier	–	–	+

verantwortlich. Die beiden letzten Erreger können β -Laktamase bilden und resistent auf Amoxicillin sein. Weniger häufig sind Streptokokken der Gruppen A und C, vergrünende Streptokokken, *Eikenella corrodens* und Peptostreptokokken. Respiratorische Viren mit oder ohne Bakterien werden in 10% nachgewiesen. Ihr Anteil wäre größer bei früher im Verlauf vorgenommener Sinusaspiration. Einzig bei Symptomen seit mehreren Monaten oder schwerer Art werden *S. aureus* und Anaerobier sowie *H. influenzae* und vergrünende Streptokokken häufiger isoliert.

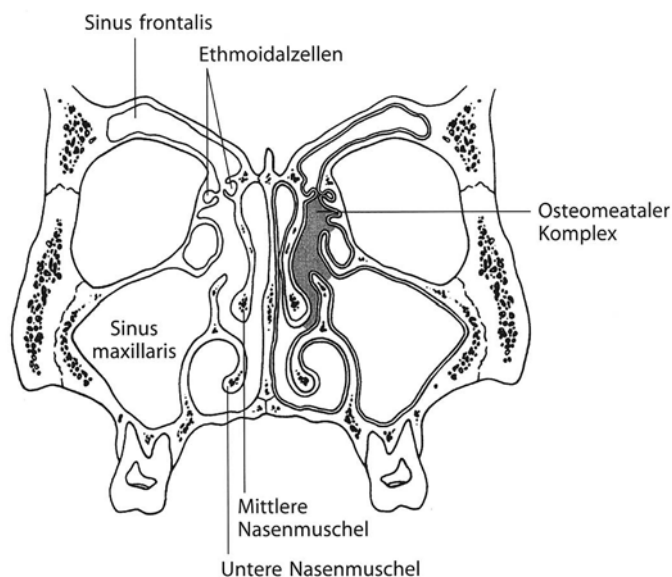
Epidemiologie

Rund 5–10% der IOA werden durch akute Sinusitis kompliziert. Da Kinder pro Jahr 6–8 IOA erfahren, ist sie ein häufiges Problem. Zwischen 25 und 70% der Kinder mit Inhalationsallergie oder Asthma zeigen eine Sinusitis.

Ätiopathogenese

Die Nase auskleidendes respiratorisches Epithel geht fließend in das der Paranasalsinus über. Hier produ-

ziertes Sekret wird mittels mukoziliärem Transport durch die Sinusostien in die Nasenhöhle befördert. Die Kieferhöhle, vordere Ethmoidalzellen und Stirnhöhlen drainieren in den mittleren Nasengang, Sphenoidalsinus und hintere Ethmoidalzellen in den oberen (Abb. 8.12). Die Entleerung der Paranasalsinus erfordert durchgängige Ostien, einen funktionierenden mukoziliären Apparat und dünnflüssiges Sekret. Seine Retention in den Paranasalsinus resultiert aus Verlegung der Ostien, quantitativer und qualitativer Abnahme der Zilienfunktion und Überproduktion oder Änderung seiner Viskosität. Bei den meisten akuten Sinusitiden vermutet man eine sekundäre bakterielle Infektion im Rahmen eines IOA. Eine Virusinfektion beeinträchtigt die Mukosa der Nase (Rhinitis) und angrenzender Sinus. Obwohl die Entzündung oft spontan abheilt, verursacht eine Mukositis die Obstruktion der Ostien, Dysfunktion des mukoziliären Apparats und Änderung von Quantität und Qualität des Sekrets. Das kleine Lumen der einzelnen Maxillar- und Ethmoidalsinus drainierenden Ostien neigt dazu bei IOA verschlossen zu werden. Danach steigt der Druck in den Sinus an. Die metabolisch aktive Mukosa resorbiert rasch

Abb. 8.12. Koronarschnitt von Nase und Nasennebenhöhlen

Übersicht 8.10. Risikofaktoren für die Obstruktion der Sinusostien

- Schwellung der Mukosa:
 - Systemerkrankung
 - viraler Atemwegsinfekt
 - allergische Entzündung
 - zystische Fibrose
 - Immundefekt
 - Ziliendyskinesie
 - Lokale Störung
 - Gesichtstrauma
 - Schwimmen, Tauchen
 - medikamentöse Rhinitis
- Mechanische Behinderung:
 - Choanalatresie
 - Septumdeviation
 - Nasenpolypen
 - Fremdkörper
 - Tumor
 - Ethmoidbullae

den Sauerstoff der Luft im Sinus (Reduktion von O₂ und Anstieg des CO₂). Dadurch entsteht ein gegenüber dem normalen atmosphärischen Druck der Nase negativer Druck. Es folgt die Aspiration von mit Bakterien beladenem Mukus aus Nase und Nasopharynx in die vermutlich sterilen Sinushöhlen. Niesen, Schniepen und Schneuzen begünstigen durch Änderung des intrasinusoidalen Drucks die bakterielle Kontamination der Paranasalsinus. Kontaminierende Bakterien werden in der Regel vom mukoziliären Apparat herausbefördert. Ist die Zilienfunktion behindert und sind die Ostien verlegt, vermehren sich die Bakterien und induzieren eine Entzündungsreaktion. Die Verlegung der Ostien begünstigende Faktoren lassen sich einteilen in Mukosa anschwellende (als Folge systemischer oder lokaler Erkrankungen) und mechanisch obstruierende (Übersicht 8.10).

Klinik

Unkomplizierte IOA dauern 5–7 Tage. Schwere oder mehr als 10 Tage dauernde Symptome ohne Tendenz zur Besserung deuten auf eine akute Sinusitis hin (Übersicht 8.11). Respiratorische Symptome sind am häufigsten. Symptome über 30 Tage weisen auf eine subakute oder chronische Sinusitis hin. Das Nasensekret kann dünn oder dick, serös oder eitrig sein. Der am Tage trockene oder produktive Husten verstärkt sich meist nachts. Oft besteht Foetor ex ore. Gesichts- und Kopfschmerzen werden nur von älteren Kindern zuverlässig berichtet. Indolente mor-

Übersicht 8.11. Klinik der akuten Sinusitis

- Persistierende Symptome:
 - Nasale Sekretion und/oder Husten > 10 Tage ohne Besserung
- Schwere Symptome:
 - Hohes Fieber (> 39°C) und eitriges Nasensekret > 3 Tage.

gendliche Augenschwellungen sind möglich. Die Kinder wirken nicht schwer krank und haben leichtes Fieber. Seltener manifestiert sich die Sinusitis als unüblich schwer verlaufende IOA. Hohes Fieber ($\geq 39,0^\circ\text{C}$) und eitriges Rhinorrhoe für mehr als 3 Tage deuten auf eine sekundäre bakterielle Infektion.

Bei subakuter oder chronischer Sinusitis gesellen sich häufig Halsschmerzen als Folge der Mundatmung bei nasaler Obstruktion hinzu. Rhinorrhoe, Kopfschmerzen und Fieber sind selten. Eiterstraßen an der Rachenhinterwand, gerötete oder blasse Nasenmukosa und geringe Rachenentzündung können vorliegen. Akute Otitis media mit oder ohne Erguß tritt oft auf.

Diagnose

■ Bildgebende Verfahren. Konventionelle Röntgenaufnahmen (a.-p., seitlich und halbaxial okzipitomental) zeigen Verschattungen, Verdickung der Mukosa (> 4 mm) oder einen Luft-Flüssigkeits-Spiegel. Sie sind zwar nicht spezifisch für die akute Sinusitis, bestätigen jedoch die Diagnose bei verdächtiger Klinik. Bei chronischer Sinusitis wird eine osteoblastische Reaktion in den betroffenen Sinuswänden beobachtet. Sinusaufnahmen sind bei 88% der Kinder unter 6 Jahren mit anhaltenden respiratorischen Symptomen abnorm und deshalb zur Bestätigung der Sinusitis bei Kindern in diesem Alter nur bei schweren Symptomen geeignet. Bei Erwachsenen mit IOA ohne bakterielle Komplikation werden mittels CT in den Sinus häufig Abnormitäten sichtbar. Daher sollte die CT nicht bei akuter Infektion durchgeführt werden, da sonst pathologische Befunde überinterpretiert werden. Sie spielen sich bei rezidivierender oder chronischer Sinusitis oft am osteomeatalen Komplex ab (s. Abb. 8.12), der am besten mittels CT visualisiert wird. Die CT ist auf 3 Indikationen zu beschränken:

- Komplikationen einer Sinusitis (orbital oder zentralnervös),
- mehrfache Rezidive und
- prothabierte oder auf Therapie refraktäre Symptome.

■ Sinusaspiration. Die transnasale Aspiration des Maxillarsinus kann in Lokalanästhesie oder Kurz-narkose durch den geübten HNO-Spezialisten ambulant durchgeführt werden. Indikationen sind

- keine Besserung auf Antibiotika,
- schwere Gesichtsschmerzen,
- Orbita- oder intrakranielle Komplikationen und
- Evaluation bei immunsupprimierten Kind.

Aspiriertes Material sollte nach Gram gefärbt sowie quantitativ aerob und anaerob kultiviert werden. Ein Keim pro Gesichtsfeld bei stärkster Vergrößerung korreliert mit dem Wachstum von 10^5 Keimen/ml. Nachweis von $\geq 10^4$ Keimen/ml spricht für eine echte Infektion.

Therapie

Eckpfeiler der Therapie sind Antibiotika (Tabelle 8.9). Bei unkomplizierter Sinusitis ist Amoxicillin das Antibiotikum der Wahl. Die Spontanheilungsrate beträgt 40%. Bei toxischen Zeichen oder unmöglicher oraler Medikamenteneinnahme muß die Therapie intravenös erfolgen. Substanzen mit breiterem Spektrum sind indiziert, wenn auf Amoxicillin keine Besserung eintritt, lokal epidemiologisch die Rate β -Laktamase bildender *H. influenzae* hoch ist, frontale oder sphenoidale Sinusitis, komplizierte Ethmoiditis oder Symptome über 30 Tage bestehen. Penicillinresistente Pneumokokken sind ein zunehmendes Problem. Therapieoptionen sind Clindamycin, Chloramphenicol und Rifampicin. Cephalosporine sind nur bei moderater Resistenz zu verwenden. Die Wahl der Antibiotika erfolgt aufgrund der Sensibilitätsprüfung.

Tabelle 8.9. Geeignete Substanzen zur Therapie der akuten Sinusitis beim Kind

	Dosierung Total mg/kg KG/Tag	Einzeldosen
Amoxicillin	40	3
Amoxicillin und Clavulansäure	40 und 10	3
Azithromycin	12	1
Clarithromycin	15	2
Cefaclor [*]	40	3
Trimethoprim und Sulfamethoxazol	8 und 40	2

Geeignete Antibiotika führen zu promptem klinischem Ansprechen. Fieber – falls vorhanden –, Husten und Rhinorrhö bessern sich innerhalb von 48 h. Bleibt die Besserung aus, empfiehlt sich wegen möglicher β -Laktamasebildung oder Penicillinresistenz ein Wechsel des Antibiotikums oder eine Sinusaspiration zur bakteriologischen Diagnostik. Die Therapiedauer kann bei raschem Ansprechen auf 10 Tage beschränkt werden, bei langsamem ist sie auf 7 Tage nach Beschwerdefreiheit auszudehnen. Adjuvante Antihistaminika sowie abschwellende oder antiinflammatorische Substanzen sind ungenügend evaluiert. Da neben rezidivierenden IOA auch Grunderkrankungen (Übersicht 8.10) wiederholt Sinusitiden bedingen können, sollte bei ihrem Auftreten die entsprechende Diagnostik erfolgen. Der Wert antimikrobieller Prophylaxe bei rezidivierender Sinusitis wurde nicht untersucht.

Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen sind in Übersicht 8.12 angeführt. Subperiostale Abszesse der Orbita und intrakranielle Abszesse sind die häufigsten. Leitsymptome sind Lidschwellung, Proptose, behinderte Augenmotilität und bei intrakranieller Ausbreitung Hirndruck- oder Meningitiszeichen.

Chirurgische Therapie ist bei orbitalen oder zentralnervösen Komplikationen nötig. Bleibt ein Ansprechen auf eine maximale Antibiotikatherapie aus, muß ein Eingriff wie nasoantrale Fensterung erwogen werden. Die Erfolgsraten sind variabel. Rezidive verlangen eine Infundibulotomie. Heute konzentriert sich die chirurgische Therapie auf den osteomeatalen Komplex, der Drainagezone der am häufigsten befallenen Sinus.

Übersicht 8.12. Wichtigste Komplikationen der Sinusitis

- Orbitale:
 - Entzündliches (präseptales) Lidödem
 - Subperiostaler Abszeß
 - Orbitazellulitis
 - Orbitaabszeß
 - Optikusneuritis
 - Apex-orbitae-Syndrom
- Intrakranielle:
 - Epiduralabszeß
 - Subduralempyem
 - Thrombose des Sinus cavernosus
 - Meningitis
 - Hirnabszeß
- Frontale oder maxilläre Osteomyelitis

8.1.7

Weitere akute Infektionen der oberen Atemwege

Sie werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt. Die Epiglottitis, Laryngotracheitis und Tracheitis sind wegen möglicher Verlegung der Atemwege klinisch am bedeutsamsten.

Ätiologie

■ **Epiglottitis.** Ursache sind meist bekapselte Bakterien, allen voran *H. influenzae* Typ b. Nach Einführung der Impfung gegen *H. influenzae* Typ b ist die Epiglottitis außer bei Impfgegnern oder bei den seltenen Impfversagern fast verschwunden.

■ **Laryngotracheitis.** Sie wird mehrheitlich durch Viren und selten durch *M. pneumoniae* verursacht. Unter den Viren sind Parainfluenzavirus 1, 2 und 3 die häufigsten, gefolgt von Adeno-, Influenza-A- und -B-Rhinoviren, RSV-, Coxsackie- und ECHO-Viren.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Sie kann Teil eines viralen IOA oder bakterielle Komplikation einer viralen Laryngotracheitis sein. Klinisch sind virale von bakteriellen Tracheitiden schwierig zu unterscheiden. Immunsupprimierte Kinder können Infekte an verschiedenen extrathorakalen Atemwegen haben. Mögliche Erreger sind hier neben Viren und Bakterien auch Pilze.

Epidemiologie

Die Epiglottitis zeigt ihre Häufigkeitsspitze bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren und im Winter, die Laryngotracheitis hingegen bei Knaben im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren und im Spätherbst bis -frühling. Die bakterielle Tracheitis kann zu jeder Jahreszeit auftreten, widerspiegelt meist aber die Epidemiologie der viralen Laryngotracheitis.

Ätiopathogenese

■ **Epiglottitis.** Ein viraler Infekt kann dem bakteriellen vorausgehen. Ein rasch entstehendes Ödem supraglottischer Strukturen verschließt die Atemwege. Die Infektion breitet sich selten auf die paraglottischen Räume aus. In >90% der Fälle besteht eine transiente Bakteriämie. Der seltene Kreislaufkollaps kommt durch Hypoxie und Dehydratation zustande. Rund 25% der Patienten erfahren wegen dem negativen intrathorakalen Druck bei Obstruktion der extrathorakalen Atemwege ein Lungenödem.

■ **Virale Laryngotracheitis.** Die Infektion breitet sich meist vom Nasopharynx in den Larynx, die Trachea und kleine Atemwege aus. Die Stimmbänder sind oft ödematös verdickt und wenig beweglich. Das Lumen der Trachea wird durch Ödem, entzündliche Zellen und abgeschilfertes Epithel verlegt. Atelektase, Hypoxie, Hyperkapnie und Lungenödem können folgen. Insuffizienter Gasaustausch kann Angst und Lethargie hervorrufen.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Sie folgt oft der viralen Laryngotracheitis. Das Epithel der Trachea schilfert ab. Dickes mukopurulenten Sekret sammelt sich an. Pseudomembranen können entstehen. Klinisch und radiologisch können sie wie ein Fremdkörper in der extrathorakalen Trachea imponieren. Die Hauptpathologie spielt sich auf Höhe des Krikoidknorpels ab.

Klinik

Die Lokalisation der Entzündung bestimmt die Symptomatik. Lokalisation, Symptome und Befunde können jedoch manchmal überlappen.

■ **Epiglottitis.** Beim jungen Kind verläuft sie fulminant mit akutem Beginn von Fieber, Dyspnoe und innerhalb von Stunden fortschreitender respiratorischer Obstruktion. Beim älteren Kind machen sich zuerst Hals- und Schluckschmerzen bemerkbar, dann Atemnot und Erstickungsgefühl. Husten und Heiserkeit fehlen meist. Das schwerkrank wirkende Kind sitzt regungslos mit hochgehaltenem Kinn und überstrecktem Hals, offenem Mund und vorgehaltener Zunge. Rasches Fortschreiten mit Zyanose, Blässe und Bewußtseinstörung ist möglich.

■ **Virale Laryngotracheitis.** Ihr gehen meist für 1–2 Tage Prodromi eines milden IOA voraus. Sie werden von blechernem, bellenden Husten und intermittierendem inspiratorischen Stridor gefolgt. Bei über 90% der Kinder schreiten die Symptome nicht fort. Erholung erfolgt innerhalb von 3–7 Tage. Die restlichen Kinder entwickeln einen anhaltenden Stridor, Nasenflügeln und inspiratorische Thoraxeinziehungen. Die Symptome verschlimmern sich bei Unruhe und Agitation. Die Körperhaltung hat keinen Einfluß. Das Fieber ist meist gering (<39°C). Bei Progression kann Ateminsuffizienz eintreten.

■ **Akute Laryngitis.** Sie tritt in der Regel bei älteren Kindern auf, wird eingeleitet durch einen IOA und entwickelt sich innerhalb von 12 h bis 4 Tagen. Die Symptome sind Halsschmerzen, Heiserkeit und Husten wechselnder Intensität. Schwere Laryngitiden

sind häufig mit Adeno- oder Influenzaviren, mildere mit Parainfluenza-, Rhino- oder RS-Viren assoziiert.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Sie kann nach Laryngotracheitis, Masern, Influenza oder IOA auftreten. Meist manifestiert sie sich mit abrupter Verschlechterung oder neu einsetzendem Fieber und Stridor. Der Patient wirkt schwer krank, toxisch, reizbar und kann seine Atmung durch Änderung der Körperstellung nicht verbessern. Die bei Krupp gängige Therapie ist erfolglos.

Diagnose

■ **Epiglottitis.** Ihre Diagnose kann mittels in Intubationsbereitschaft durchgeführter Inspektion bei Sichtung einer kirschartigen, geschwollenen und bis zur Zungenbasis reichenden Epiglottis gesichert werden. Bei klinisch stabilen Patienten kann eine seitliche Röntgenaufnahme des Halses (Verdickung der Epiglottis „Daumenzeichen“ und der aryepiglottischen Falten) die Verdachtsdiagnose erhärten, bevor die direkte Inspektion vorgenommen wird. Bei Intubation gewonnene Epiglottisabstriche und Blutkulturen zeigen Wachstum von *H. influenzae* Typ b.

■ **Virale Laryngotracheitis.** Anamnese und Klinik sind die Grundlage für die Diagnose. Das Blutbild ist meist normal. Das seitliche Röntgenbild des Halses zeigt eingeengte subglottische Atemwege.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Die Diagnose wird aufgrund des Verlaufs der Atemwegsobstruktion, Zeichen für bakterielle Infektion (hohes Fieber und Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung) sowie dem Fehlen von für die Epiglottitis klassischen Symptomen gestellt. Die Bronchoskopie bestätigt bei Vorliegen von eitrigem Sekret oder Pseudomembranen in der subglottischen Trachea die Diagnose. Gramfärbung und Kultur sichern die Ätiologie. Blutkulturen sind bei < 50% der Patienten positiv. Toxinbildende Stämme von *S. aureus* und *S. pyogenes* können systemische Symptome bedingen.

Differentialdiagnose

Die richtige Diagnose kann lebensrettend sein. Erkennung von Epiglottitis und bakterieller Tracheitis ist am wichtigsten, da sie plötzlich und unerwartet die Atemwege verlegen können.

Sorgfältige Anamnese und Untersuchung sowie Einbeziehen der epidemischen Situation erleichtern die

Differentialdiagnose. Bildgebung kann zwischen intraluminalen Prozessen, extrinsischen Kompressionen und peri- oder retropharyngealen Abszessen unterscheiden (Tabelle 8.10). Obstruktion der Atemwege kann auch durch Ödem bei Anaphylaxie und generalisierte allergische Reaktionen mit angioneurotischem Ödem bedingt sein. Andere Ursachen sind Trauma bei endotrachealer Intubation, hypokalzämische Tetanie, akzidentelles Trauma, Asthma, infektiöse Mononukleose und laryngeale Malformationen.

Therapie

Wichtigste Maßnahme ist die *Sicherung der Atmung*. Dies erfordert sorgfältige Überwachung zur raschen Erfassung geringfügigster Zeichen der Obstruktion und Ermüdung. Antibiotika sollten nur verabreicht werden, wenn eine bakterielle Infektion vermutet wird. Steroide haben nur einen Stellenwert bei entzündlichem Ödem bei Laryngotracheitis oder Trauma.

■ **Epiglottitis.** Vollständige Atemwegsobstruktion ist die größte Gefahr. *Intubation* zur Sicherung der Atmung in der Akutphase ist indiziert. Bis zur Intubation sollte das Kind in einer ruhigen Umgebung gehalten und nicht von den Armen der Eltern genommen werden. Parenterale Antibiotika wie Amoxiclavulanat (Amoxicillin-Anteil 100 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben) oder Cefuroxim (100–150 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben) sollten verabreicht werden. Fieber und toxische Zeichen erholen sich innerhalb von 24–72 h. Die Extubation kann meist nach 3 Tagen erfolgen.

■ **Laryngotracheitis.** Befeuchten der Atemluft ermöglicht Aushusten von Sekret und beruhigt die entzündete Mukosa. Nebel mindert das subglottische Ödem. Verwendung von 50% relativer Feuchtigkeit ist adäquat. Ausgeprägte Obstruktion der oberen Atemwege, Übermüdung oder unklare Diagnose erfordern Hospitalisation. Die Atmung sollte dann sorgfältig überwacht und bei ungenügender O₂-Sättigung des Bluts die Atemluft mit Sauerstoff angereichert werden. Trinkunfähigkeit verlangt parenterale Flüssigkeitszufuhr. Expektoranzien, Bronchodilatoren und Antihistaminika bringen keine Vorteile. Sedativa sind kontraindiziert. Die meisten Kinder erholen sich mit oder ohne feuchte Luft allein. Intubation ist in < 10% hospitalisierter Kinder nötig. Die virale Laryngotracheitis dauert 5–7 Tage.

Der α -adrenerge Effekt von racemischem Noradrenalin löst Vasokonstriktion in der Mukosa aus und vermindert damit das subglottische Ödem. Die Wirkung tritt innerhalb von 10 min ein und hält höchstens 2 h an. Wegen eines möglichen Rebound-Ödems müssen die Gabe von Kortikosteroiden und die Hospitalisation erwogen werden. Die umstritte-

Tabelle 8.10. Unterscheidung zwischen infektiösen Erkrankungen der oberen Atemwege

		Retropharyngealer Abszeß	Epiglottitis	Virale Laryngotracheitis	Bakterielle Tracheitis
Anamnese	Altersgipfel Jahreszeit	< 3 Jahre Alle	3–6 Jahre Alle	1–2 Jahre Spätherbst und -frühling	2–4 Jahre Spätherbst und -frühling; alle
	Prodromi Beginn des Stridors	Ungewöhnlich Abrupt	Ungewöhnlich Abrupt	Virale Erkrankung Graduell	Virale Erkrankung Abrupt
Status	Temperatur	> 39 °C	> 39 °C	38–39 °C	> 39 °C
	Hauptbefunde	Stridor, toxische Zeichen	Stridor, toxische Zeichen	Stridor, blecherner Husten	Stridor, toxische Zeichen
	Nebenbefunde	Lethargie	Halschmerzen, Odynophagie, Dysphagie, Angst,	Bellen, Rhinorrhöe	Blecherner Husten, Angst
	Stimme	lautlos, gedämpft	Normal, lautlos, gedämpft	Heiser, rau	Heiser, rau
	Haltung	„Schnüffelnder Hund“; ruhig	„Schnüffelnder Hund“; ruhig	Jede, abgeschlagen	Jede, abgeschlagen
	Atemweg- okklusion	Plötzlich	Plötzlich	Voraussagbar je nach Obstruktion	Plötzlich
Wirkung von Adrenalin	Keine	Keine	Ja, mit Rebound	Keine oder nur teil- weise	
Labortests	Neutrophilen- zahl	Linksverschiebung	Hoch, Links- verschiebung	Normal oder tief	Linksverschiebung
Röntgen	Hypopharynx Atemwege Thorax	Nach ventral verlagert Unterbelüftet ± Kardiomegalie	Gestreckt Geschwollene Epiglottis Unterbelüftet ± Kardiomegalie	Gestreckt Subglottische Enge; Stimmbandödem Unterbelüftet ± Kardiomegalie	Gestreckt Subglottische Enge; unregelmäßige Trachea; evtl. intraluminal Stenose Fleckiges parenchy- males peribronchiales Infiltrat
Endoskopie		Vorwölbende Maße an hinterer Rachen- wand, Eiter	Rote, ödematöse supraglottische Strukturen	Rote, ödematöse Subglottis; Verkrustung, Pseudomembranen	Rote, ödematöse, erodierte Trachea; Eiter, Pseudo- membranen
Ätiologie		<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> ; selten <i>S. pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b, andere bekapselte Erreger selten	Parainfluenzaviren (epidemisch); andere Viren (sporadisch)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>

nen Kortikosteroide verringern die Durchlässigkeit des Kapillarendothels und damit das Mukosaödem. Zudem werden lysosomale Membranen stabilisiert und dadurch die entzündliche Reaktion vermindert.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Gegen *S. aureus*, *H. influenzae* und Streptokokken wirksame Antibiotika sind zu verwenden, wobei Amoxiclavulanat oder Cefuroxim zu Beginn adäquat sind. Die Therapie muß dem

mikrobiologischen Resultat angepaßt werden und 10–14 Tage dauern. Orale Medikation ist nach Entfieberung möglich. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Sauerstoff und Feuchtigkeit sollten garantiert sein. Schwere Fälle sollten wie eine Epiglottitis behandelt werden. Die meisten Patienten entfiebern bei adäquater Therapie innerhalb von 3–5 Tagen. Extubation kann nach Abnahme des Mukosaödems und der Menge an eitrigem Sekret erfolgen.

Komplikationen

■ **Epiglottitis.** Gefürchtetste Komplikation ist die plötzliche Atemwegsobstruktion. Extraepiglottische Foci einer Infektion mit *H. influenzae* Typ b sind trotz Bakteriämie selten.

■ **Laryngotracheitis.** Häufigste Komplikationen sind die Ausbreitung des Infekts auf andere Regionen der Atemwege und bakterielle Sekundärinfektionen.

■ **Bakterielle Tracheitis.** Verlegung des endotrachealen Tubus und akzidentelle Extubation mit Herz-Kreislauf-Stillstand sind die häufigsten Ursachen für Morbidität und Letalität. Andere Komplikationen sind Pneumonie, Atelektase, Lungenödem, Septikämie und retropharyngeale Zellulitis. Subglottische Stenosen treten in rund 3% der Fälle auf.

LITERATUR

- American Academy of Pediatrics (1997) Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th edn. Elk Grove Village, IL
- Cressman WR, Myer CM III. (1994) Diagnosis and management of croup. *Pediatr Clin North Am* 41:265–276
- Gwaltney JM (1996) Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 23:1209–1225
- Horowitz IN (1996) Staphylococcal tracheitis, pneumonia, and adult respiratory distress syndrome. *Pediatr Emergency Care* 12:288–290
- Isaacson G (1996) Sinusitis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 43:1297–1318
- Kaplan EL (1994) Understanding group A streptococcal infections in the 1990 s: Proceedings of a symposium. *Pediatr Inf Dis J* 13:557–583
- Linder T, Funke G, Schmid St, Nadal D (1996) Die akute Otitis media und der Tubenmittelohrkatarrh: ein Überblick über die Pathogenese und Empfehlungen zur Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 126:2223–2233
- Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) (1997) Principles and practice of pediatric infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, pp 197–245
- Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R, Anderson RM (1993) Medical microbiology. Upper respiratory tract infections. Mosby, St. Louis, pp 20.1–20.10
- Nicklaus PJ, Kelley PE (1996) Management of deep neck infection. *Pediatr Clin North Am* 43:1277–1296

J. SEIDENBERG

Das Kruppsyndrom beinhaltet mehrere Formen einer akuten Laryngotracheobronchitis, die zu einer Stenose im subglottischen Bereich führt. Das typische Symptom „Krupp“ ist die Kombination aus

- einem bellenden Husten,
- einer heiseren Stimme und
- einem inspiratorischen Stridor.

Ursprünglich wurde die membranöse Laryngotracheitis bei Diphtherie als „echter“ Krupp bezeichnet, während alle anderen entzündlichen Stenosen dieser Atemwegsregion mit ähnlicher Symptomatik „Pseudokrupp“ genannt wurden. Aufgrund der Seltenheit der Diphtherie werden heute alle Erkrankungen mit der beschriebenen Symptomatik als Krupp bezeichnet bzw. dem Kruppsyndrom subsummiert.

Nicht zum Kruppsyndrom gehört die akute Epiglottitis, bei welcher der typische bellende Husten fehlt. Hingegen sollte die bakterielle Tracheitis dem Kruppsyndrom zugeordnet werden, da sie aus einem viralen Krupp entstehen kann und die drei genannten Hauptsymptome regelmäßig vorhanden sind.

wege noch so klein, daß ein viral bedingtes Schleimhautödem zu einem raschen Anstieg des Atemwegswiderstands und somit zu einer klinisch relevanten Obstruktion führt (Abb. 8.13). Jungen sind bevorzugt betroffen, da sie im Vergleich zu Mädchen kleinere Atemwege haben.

Parainfluenzaviren Typ 1, 2 und 3 sind bei 2 Drittel der Fälle nachzuweisen und erklären die saisonale Häufung im Herbst. RS-Viren lassen sich bei ca. 10% finden, jedoch zeitlich etwas später in der Wintersaison. Gelegentlich können auch Influenza-, Masern-, Adeno- oder Herpes simplex Viren einen Krupp verursachen.

Übliche Zeichen eines Virusinfekts wie Rhinitis, leichtes Fieber und allgemeines Unwohlsein gehen dem Krupp meist 1–2 Tage voraus. Das Kind wird noch relativ symptomarm abends zu Bett gebracht, weckt dann aber 1–2 h später die Eltern mit bellendem Husten, lautem inspiratorischem Stridor und gelegentlich dramatischem Ringen nach Luft. Nach dem Hochnehmen des Kinds und Transport zum Arzt sind die Symptome bereits wieder abge-

8.2.1**Klassifikation, Symptomatik und Häufigkeit**

Dem Kruppsyndrom werden im wesentlichen vier unterschiedliche Grunderkrankungen zugeordnet (s. auch Tabelle 8.11):

- viraler Krupp,
- rekurrender Krupp („spasmodic croup“),
- bakterielle Tracheitis (pseudomembranöse Laryngotracheobronchitis),
- diphtherischer Krupp.

Viraler Krupp

Der viral bedingte Krupp ist die häufigste Variante des Kruppsyndroms und betrifft insbesondere Kinder im Alter von 10–36 Monaten. In diesem Alter ist das Lumen der Subglottis als engste Stelle der Atem-

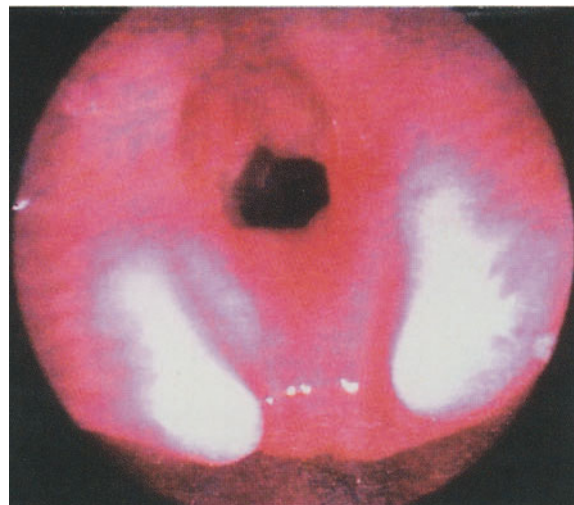


Abb. 8.13. Entzündlich geschwollene Glottis und Subglottis bei Masernkrupp mit intubationspflichtiger Stenose.

Tabelle 8.11. Differentialdiagnose des Kruppsyndroms und der Epiglottitis

	Viraler Krupp	Rezidivierender Krupp	Bakterielle Tracheitis	Epiglottitis
Auslöser	Viren	Viren, Allergene, Schadstoffe	Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza	Haemophilus influenza
Häufigkeit	Häufig	Häufig	Sehr selten	Sehr selten
Verlauf	Mittelschnell über 12–36 h	Schnell in 2–6 h	Schneller Beginn, protrahierte Besserung	Schnell, foudroyant
Bevorzugtes Alter	0,5–3 Jahre	0,5–6 Jahre	Jedes Alter	2–6 Jahre
Fieber	Gering	Selten	Hoch, toxisch	Hoch, toxisch
Allgemeinbefinden	Etwas beeinträchtigt	Kaum beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
Bellender Husten	Ja	Weniger	Ja	Nein
Stridor	Ja	Ja	Ja	(Ja), eher Karcheln
Heiserkeit	Ja	Ja	Ja	Eher Flüstern
Speichelfluß	Nein	Nein	Nein	Ja
Schluckbeschwerden	Gering	Nein	Nein	Stark
Röntgenbefund	Subglottische Stenose	Subglottische Stenose	Irreguläre Trachealränder	Daumendicke Epiglottis
Intubation	Selten	Selten	Häufig	Häufig
Therapieantwort	Gut	Sehr gut	Schlecht	Gut

schwächt. Tagsüber sind die Symptome weiter gebessert mit gelegentlich erneuter Verschlechterung in der nachfolgenden Nacht. Nur der Husten persistiert dann noch über ca. 1 Woche. In einigen Fällen (abhängig vom Erreger) kann der Stridor aber noch zunehmen und bis zu 7–10 Tage anhalten. Etwa 5–10% aller Kinder erkranken einmal an Krupp. Von diesen müssen 1–15% stationär aufgenommen werden und davon ist bei weniger als 5% eine Intubation notwendig.

Rekurrierender Krupp („spasmodic croup“)

Tritt die Kruppsymptomatik mehrfach auf (2- bis 50mal), so fehlen meist ausgeprägte Zeichen eines Virusinfekts, der Stridor steht im Vordergrund der Symptomatik und ist auch ohne Therapie bereits innerhalb von 1–6 h vollständig reversibel.

Pathophysiologisch liegt der akuten Obstruktion ein hyperreagibles Atemwegssystem mit schnell auf-

tretendem Schleimhautödem zugrunde, so wie es auch beim Asthma bronchiale zu finden ist. Entsprechend läßt sich mittels Histaminprovokation eine subglottische Stenose erzeugen, so daß die Beschreibung „Kehlkopfasthma“ naheliegt.

Kinder mit rekurrendem Krupp entwickeln doppelt so häufig ein Asthma bronchiale wie Kinder mit nur einer Kruppepisode. Entsprechend findet man bei Kindern mit rekurrendem Krupp häufiger positive Haut-Prick-Tests und eine atopiebelastete Familie.

Als Auslöser werden für die Kruppattacken die gleichen unspezifischen Mechanismen diskutiert wie beim Asthma bronchiale. Hierzu zählen Virusinfekte, neblig-feuchtes Wetter, Kältereiz, Luftschadstoffe, Allergenbelastung, psychische Faktoren etc. Bei sehr jungen Kindern mit kurzen Intervallen zwischen den Kruppanfällen wurde bei ca. 50% ein gastroösophagealer Reflux nachgewiesen. Unter entsprechender Therapie besserte sich bei einigen von ihnen die Kruppfrequenz.

Angeborene Stenosen der Subglottis oder Anomalien des Larynx erklären ebenfalls rekurrende Kruppattacken im Rahmen von Virusinfekten. Eine tracheale Hyperreagibilität muß hier nicht vorliegen.

Eine alleinige Dyskinesie der Stimmbandmuskeln („vocal cord dysfunction“) mit akut auftretendem Stridor wird zwar ebenfalls bei Asthmatikern häufiger beobachtet, erfüllt aber aufgrund fehlender subglottischer Beteiligung nicht die Kriterien des Kruppsyndroms.

Bakterielle Tracheitis (pseudomembranöse Laryngotracheobronchitis)

Dieses seltene Krankheitsbild ist häufiger bei älteren Kindern zu beobachten und kann einen malignen Verlauf nehmen. Auf der hochrot entzündeten Schleimhaut bildet sich ein mukopurulenten Exsudat, das eindickt und zähe, membranähnliche Schleimfetzen bildet. Diese können kaum noch spontan abgehustet werden und führen zur ausgeprägten Obstruktion der subglottischen Region und auch im Bereich der Trachea und Bronchien. Gelegentlich findet man Bronchialausgüsse mit Atelektasenbildung, die selbst bronchoskopischen Reinigungsmanövern nur schwer zugänglich sind. Beim Abhusterversuch kann es zur akuten subglottischen Obstruktion mit Todesfolge kommen, so daß noch heute trotz frühzeitiger antibiotischer Therapie eine Letalität von 5–10% zu befürchten ist.

Als Erreger werden überwiegend *Staphylococcus aureus* (65%) und *Haemophilus influenzae* gefunden, seltener auch Pneumokokken oder Streptokokken der Gruppe A. Eine sekundäre Besiedelung auf viral vorgeschädigter Schleimhaut wird angenommen, eine primär bakterielle Besiedelung ist allerdings nicht ausgeschlossen.

Klinisch sind die Patienten meist sehr krank mit hohem Fieber und rauhem, intermittierendem Stridor aufgrund der im Lumen flottierenden Pseudomembranen, die sich trotz größter Anstrengung nicht abhusten lassen. Einige Patienten sind aber auch fieberfrei. Sie erleben bewußtseinsklar und voller Angst die Atemwegsverlegung durch das zähe Sekret. Trotz adäquater antibiotischer Therapie kann die Kruppsymptomatik noch viele Tage auch in bedrohlichem Ausmaß anhalten.

Diphtherischer Krupp

Aufgrund zunehmender Impflücken sind durch eingeschleppte Infektionen aus Osteuropa auch in Deutschland wieder vermehrt Diphtheriefälle aufgetreten. Nach uncharakteristischen Prodromi bil-

den sich mit oder ohne Beteiligung der Tonsillen im Kehlkopfbereich grau-weiße Membranen, die schwer abstreifbar sind und dabei leicht bluten. Ein süßlich-fauler Geruch wird als charakteristisch beschrieben. Neben der typischen Kruppsymptomatik bestehen meist eine Aphonie und deutliche Lymphknotenschwellungen mit begleitendem Ödem (Cäsarenhals). Toxinbedingte Paresen der Gaumensegel-, der Schlund- und Atemmuskulatur können das Krankheitsbild komplizieren, ebenso wie eine Myokarditis. Die Letalität wird mit 10% angegeben.

8.2.2 Differentialdiagnosen

Akute Epiglottitis

Die akute Epiglottitis ist eine primär bakterielle Entzündung (*Haemophilus influenzae*) der supraglottischen Region. Man beobachtet eine massive Schwellung der Epiglottis, so daß das Lumen kaum noch erkennbar ist. In der seitlichen Röntgenaufnahme stellt sich die ansonsten schlanke Epiglottis als daumenförmig verdickt dar. Auch die Arytaenoidknorpel sind entzündlich verdickt. Es bestehen starke Halsschmerzen, so daß der Speichel nicht mehr geschluckt wird. Dies führt zum Speichelfluß aus dem offenstehenden Mund. Das Kind wirkt deutlich krank mit hohem Fieber meist über 39°C. Es hustet kaum und spricht nur flüsternd mit kloßiger Sprache. Der Kopf kann leicht überstreckt sein zur Abmilderung der oberen Atemwegsobstruktion.

Eine Inspektion des Rachens mit Anwendung eines Spatels kann zu einem reflektorischen Herz-Atem-Stillstand führen und ist deshalb ohne verfügbare Reanimationsmöglichkeiten kontraindiziert. Ebenso sind schmerzhafte Injektionen gefährlich.

Eine Inhalationstherapie oder Steroide führen nicht zu einer Besserung, eine Intubation ist in nahezu allen Fällen erforderlich. Eine antibiotische Therapie führt zu einer raschen Besserung, so daß die Extubation meist innerhalb von 48 h möglich ist (s. auch Tabelle 8.11).

Infantiler Larynx

Obwohl der zu kleine und weiche Larynx bereits in den ersten beiden Lebenswochen den häufigen „Stri-

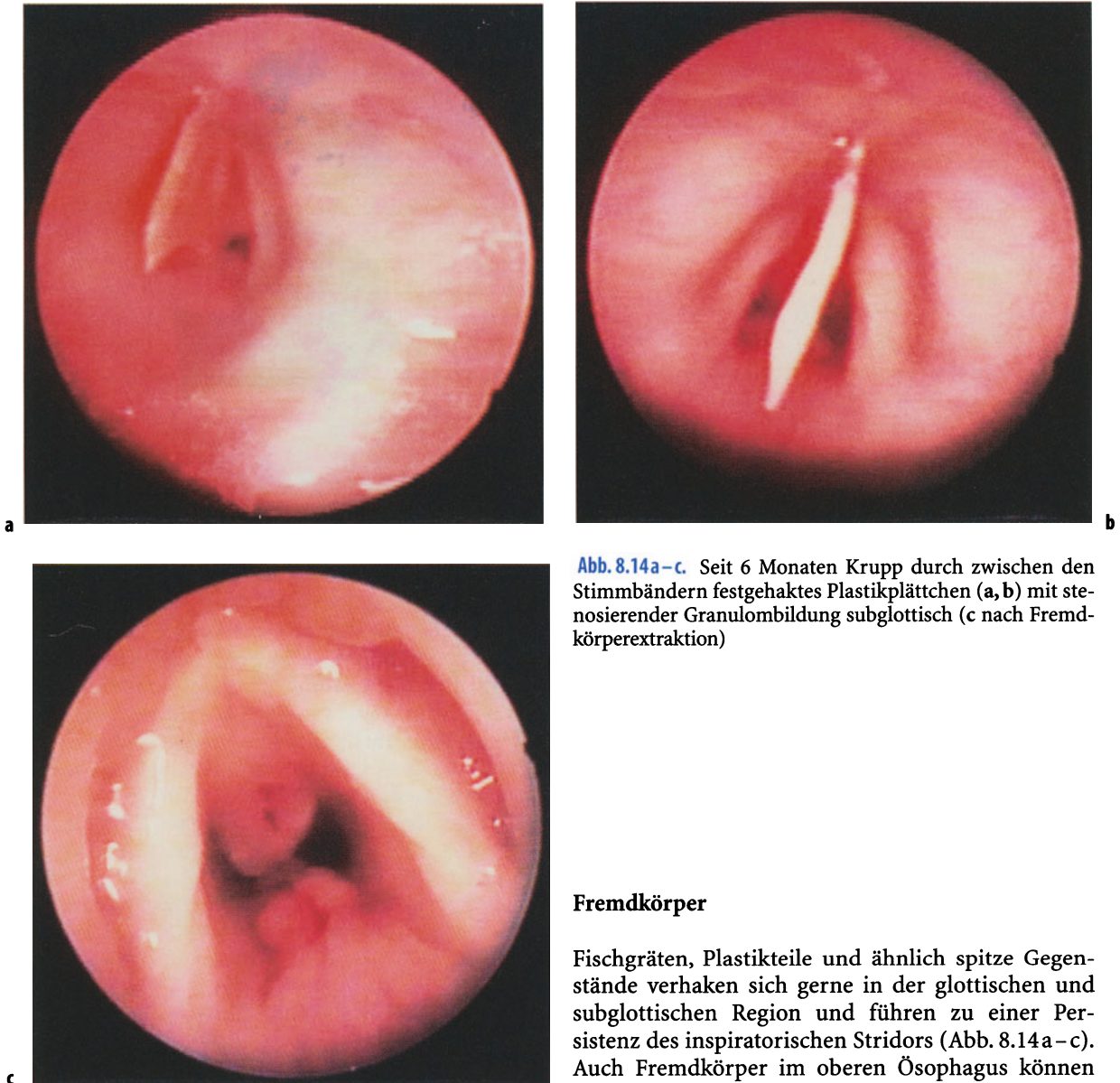


Abb. 8.14a–c. Seit 6 Monaten Krupp durch zwischen den Stimmbändern festgehaktes Plastikplättchen (a, b) mit stenosierender Granulombildung subglottisch (c nach Fremdkörperextraktion)

dulus congenitus“ verursacht, so kann ein regelrechter Stridor erst später im Rahmen eines Virusinfekts den Eltern erstmals bedrohlich erscheinen und das Kind zum Arzt führen. Charakteristisch ist ein eher vibrierender und nichtbandförmiger Stridor. Die Stimme ist kaum heiser und es fehlt der bellende Husten.

Allergisches Larynxödem

Heiserkeit, Husten und Stridor begleiten ein allergisches Ödem, das leichter zu diagnostizieren ist, wenn gleichzeitig eine Schwellung der Lippen oder der Augenlider (Quincke-Ödem) auftritt.

Fremdkörper

Fischgräten, Plastikteile und ähnlich spitze Gegenstände verhaken sich gerne in der glottischen und subglottischen Region und führen zu einer Persistenz des inspiratorischen Stridors (Abb. 8.14a–c). Auch Fremdkörper im oberen Ösophagus können durch Kompression der Pars membranacea einen Krupp imitieren. Da ein Aspirationsereignis oft nicht erwähnt wird, sollte bei jedem länger als 10 Tage anhaltenden Stridor eine endoskopische Untersuchung vorgenommen werden.

Subglottisches Hämangiom

Im 1. Lebensjahr wachsen Hämangiome progredient und befinden sich intratracheal bevorzugt unilateral in der subglottischen Region. Klinisch erstmals manifest werden sie meist im Rahmen eines Virusinfekts, so daß die Unterscheidung zur stenosierenden, viral bedingten Laryngotracheitis initial nicht leicht ist. Auch führen Steroide zu einer Verkleinerung des Hämangioms und damit zur vorübergehenden Bes-

serung des Stridors. Wegweisend für ein subglottisches Hämangiom ist:

- die Manifestation bereits beim sehr jungen Säugling,
- der gleichzeitige Nachweis eines Hämangioms auf der Haut (in ca. 50% der Fälle) sowie
- die Persistenz der Symptomatik nach Abklingen des Infekts (bzw. Wiederkehr nach Reduktion der Steroide).

Weitere raumfordernde Prozesse

Akute Entzündungen im Pharynxbereich können zu Tonsillenhypertrophie, paratonsillären und retropharyngealen Abszessen führen mit Einengung der oberen Atemwege und inspiratorischem Stridor. Bei nichtentzündlichen Tumoren handelt es sich im Kindesalter meist um angeborene Zysten oder erworbene Schleimhautwucherungen, z. B. bei Larynxpapillomatose.

8.2.3

Schweregradeinteilung des Krupps

Die klinische Symptomatik des Krupps ändert sich mit zunehmender Obstruktion der subglottischen Region, so daß vier Schweregrade definiert werden können (Tabelle 8.12):

Diskreter und milder Krupp Grad 1–2

Bei der Inspiration bewirkt der negative Druck in der Trachea im Vergleich zur Umgebungsluft eine Zunahme der Stenose und eine Bündelung der Luftströmung, die dadurch beschleunigt wird (Abb. 8.15a). Die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit führt

zu einem weiteren Druckabfall an der Trachealwand und somit zu einer Verstärkung der Stenose (Bernoulli-Effekt). Poststenotisch entstehen Turbulenzen und somit der typische inspiratorische Stridor, der bei Grad 1 nur bei Belastung und bei Grad 2 bereits in Ruheatmung hörbar ist.

Während der Expiration wird eine milde Stenose durch den erhöhten intrabronchialen Druck soweit dilatiert, daß hierbei keine Strömungsturbulenz und somit auch kein expiratorischer Stridor hörbar wird (Abb. 8.15b). Die geschilderten Druckverhältnisse erklären den rein inspiratorischen Stridor bei einer milden extrathorakalen Stenose.

Moderater Krupp Grad 3

Die subglottische Stenose ist nun auch durch erhöhten intraluminalen Druck während der Expiration nicht mehr auszugleichen, so daß auch expiratorisch Turbulenzen mit hörbarem Stridor entstehen (Abb. 8.15c). In – und Expirationszeiten werden dadurch verlängert und beeinträchtigen die Ventilation, so daß eine Hypoxie entsteht. Das Kind wird unruhig und ängstlich, gelegentlich auch kalt-schweißig und tachykard. Eine Zyanose ist erst relativ spät zu erwarten, da eine relevante Mitbeteiligung der unteren Atemwege mit Störung der Diffusion oder des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses nicht vorliegt.

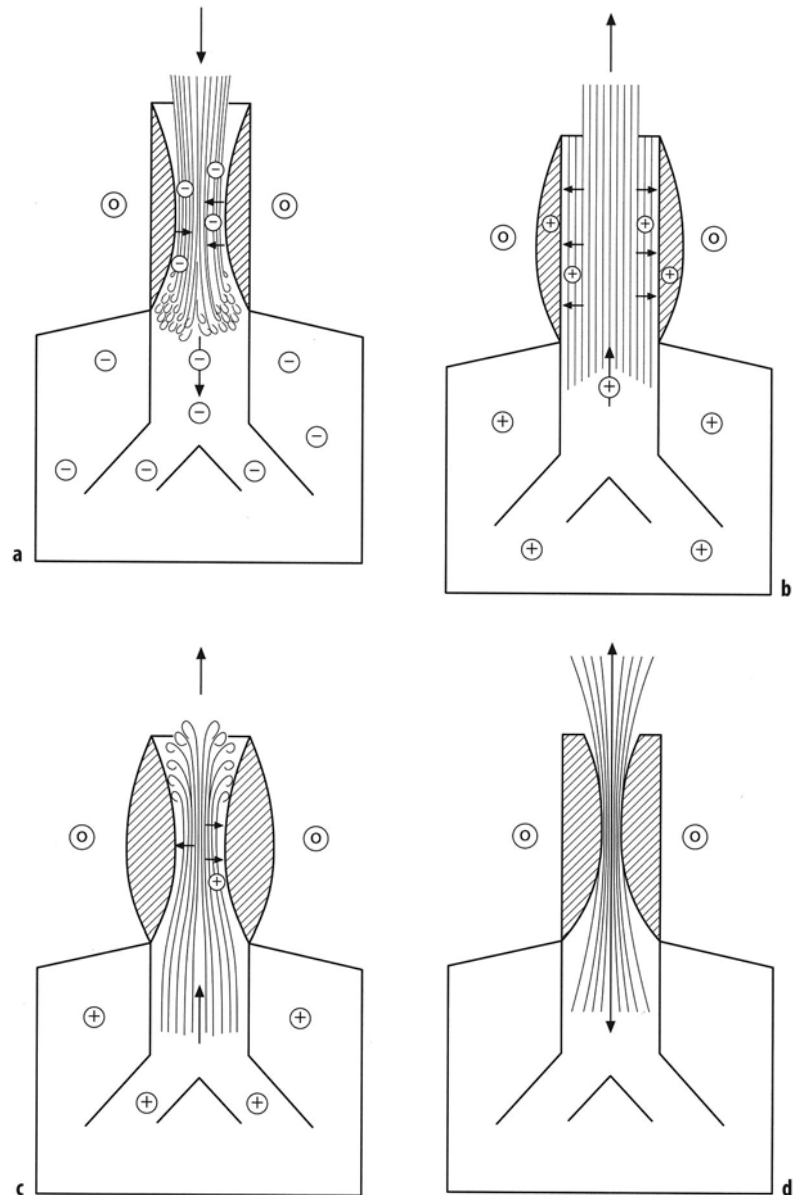
Ausgeprägter Krupp Grad 4

Die Luftströmung ist durch die hochgradige Stenose mittlerweile so weit eingeschränkt, daß kaum noch Turbulenzen entstehen und das in- und expiratorische Geräusch nur noch sehr leise ist (Abb. 8.15d). Die Atemarbeit ist nun erheblich angestiegen durch den zusätzlichen Einsatz der Atem-

Tabelle 8.12. Schweregradeinteilung des Krupps

	Stridor	Thoraxbewegung	Zustand des Kinds
Grad 1 – diskret	Inspiratorisch nur bei Belastung, laut	Unauffällig	Unbeeinträchtigt
Grad 2 – mild	Nur inspiratorisch, auch in Ruhe, laut	Interkostale, juguläre Einziehungen inspiratorisch	Etwas beeinträchtigt, leichte Atemnot
Grad 3 – moderat	Jetzt auch expiratorisch, noch geringer als inspiratorisch	Zusätzlich verlängertes Expirium	Unruhig, ängstlich, blaß, Tachykardie, deutliche Atemnot, Hypoxie
Grad 4 – ausgeprägt	In = expiratorisch, leise	Zusätzlich aktive Expiration mit Bauchpresse	Eingetrübt, zyanotisch, Muskelhypotonie, Hyperkapnie

Abb. 8.15 a–d. Entstehung des Stridors bei den verschiedenen Schweregraden des Kruppsyndroms



hilfsmuskulatur während der Expiration. Die Hypoxämie begünstigt die muskuläre Erschöpfung mit dann sehr rasch eintretender respiratorischer Globalinsuffizienz. Neben einer Zyanose kommt es durch den Anstieg des arteriellen $p\text{CO}_2$ zu einer Eintrübung des Bewußtseins, so daß eine zügige Intubation notwendig wird.

Krupp-Score

Eine quantitativ detailliertere Beurteilung des Kruppschweregrads erfolgt in Anlehnung an den Westley-Score, der verschiedene Symptome durch ein Punktsystem bewertet (Übersicht 8.13).

Neuere Untersuchungen verwenden uneinheitliche Modifikationen des Westley-Scores, z.T. unter Einschluß der Sauerstoffsättigung, der Hustenausprägung, der Atem- und der Herzfrequenz.

Durch ein Score-System ist die Vergleichbarkeit verschiedener Patientengruppen mit z.B. verschiedenen Therapieformen zu erzielen. Für den individuellen Patienten ist die Anwendung eines bestimmten Score-Wertes für z.B. die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme oder die Indikation für eine Intubation nur mit aller Vorsicht im Sinne einer Entscheidungshilfe möglich. Zusätzliche Faktoren wie der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns, das Ansprechen auf die Therapie und die Qualität der pflegerischen wie ärztlichen Versorgung spielen

Übersicht 8.13. Krupp-Score.

(Nach Westley et al. 1978)

- Stridor:
 - 0 nicht vorhanden
 - 1 in Ruhe mit Stethoskop hörbar
 - 2 in Ruhe ohne Stethoskop hörbar
- Einziehungen:
 - 0 nicht vorhanden
 - 1 mild
 - 2 moderat
 - 3 ausgeprägt
- Ventilation:
 - 0 normal
 - 1 vermindert
 - 2 deutlich vermindert
- Zyanose:
 - 0 nicht vorhanden
 - 4 bei Aufregung
 - 5 in Ruhe
- Bewußtsein:
 - 0 unbeeinträchtigt
 - 5 alteriert

für die genannten Entscheidungen eine wesentliche Rolle.

Objektivierung mittels Lungenfunktionsdiagnostik

Die Ausprägung der Funktionseinschränkung sowie Effektivität und Wirkdauer einer Therapie können mittels Messung des Atemwegswiderstands in Ruhe oder der forcierten in- und expiratorischen Fluß-Volumen-Kurve (Abb. 8.16) objektiviert werden. Al-

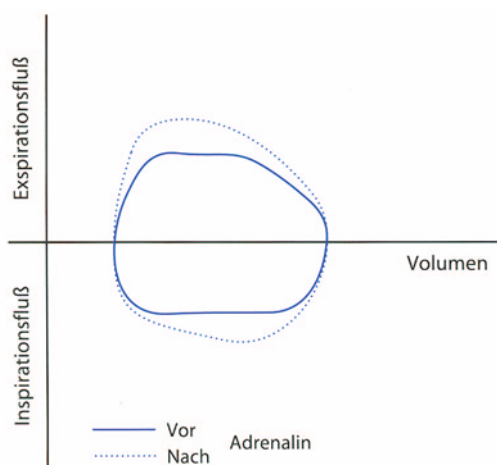


Abb. 8.16. Abflachung der Peak flows bei subglottischer Stenose mit Besserung nach Adrenalininhalation

lerdings ist eine solche Messung bei ängstlichen Kindern mit Atemnot zu unterlassen, um eine Hypoxie zu vermeiden.

Die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Puls-oxymeter und des partiellen CO_2 -Drucks mit der transkutanen Sonde ist besonders bei ausgeprägtem Krupp sinnvoll. Die Gefährdung des Patienten durch eine drohende respiratorische Erschöpfung wird aber besser durch die klinische Beobachtung des Patienten erfaßt, da hierbei die Meßwerte noch im Normbereich liegen können. Erst bei Versagen der Kompensationsmechanismen steigt der pCO_2 – dann allerdings innerhalb weniger Minuten – zu inakzeptabel hohen Werten an.

Röntgendiagnostik

Eine Röntgenaufnahme ist für die Schweregradeinteilung nicht hilfreich und sollte wegen der strahlensensitiven Schilddrüse nur im Zweifel über die Diagnose durchgeführt werden. Die seitliche Aufnahme dient zum Ausschluß einer Epiglottitis (daumenförmige Verdickung) oder einer Raumforderung (z.B. Larynxzyste). Die a.-p.-Aufnahme eignet sich zum Nachweis einer asymmetrischen Stenosierung (z.B. subglottisches Hämangiom) oder zottiger Trachealränder bei der bakteriellen Tracheitis.

8.2.4 Therapie**Allgemeine Maßnahmen****Anxiolyse, Sedierung und Überwachung**

Angst und Aufregung führen über vermehrten Sauerstoff- und Ventilationsbedarf zu einer Zunahme der Atemnot und somit zu einem Circulus vitiosus. Das Kind spürt die Angst der Eltern. Diese sollten durch Information über den meist benignen Verlauf der Erkrankung und eine kontinuierliche Betreuung durch kompetente und sichere Therapeuten in die Lage versetzt werden, beruhigend auf ihr Kind einzuwirken.

Die Untersuchung des Kindes muß auf das notwendige Minimum beschränkt und möglichst auf dem Arm eines Elternteils durchgeführt werden. Schmerzhaftes Blutentnahmen und eine Racheninspektion sind bis auf wenige Ausnahmen entbehrlich oder zumindest aufschiebbar. Kommt das Kind trotz aller Bemühungen nicht zur Ruhe, kann eine leichte Sedierung mit einem wenig atemdepressiv wirkenden Medikament (z.B. Chloralhydrat) hilfreich sein. Eine solche Maßnahme ist allerdings selten indiziert und sollte keinesfalls routinemäßig angewendet werden.

Eine engmaschige Überwachung ist notwendig, um auch eine rasch eintretende Verschlechterung rechtzeitig zu erkennen. Bei ausgeprägter Symptomatik muß der erstbetreuende Arzt das Kind auf dem Transport ins Krankenhaus begleiten.

Hochlagerung

Die Manifestation des Krupps in der Nacht ist vermutlich auf die Zunahme des Ödems durch den hydrostatischen Druck im Liegen zurückzuführen. Hierzu paßt die Beobachtung, daß bei einer Rhinitis immer der in Seitenlage unten liegende Nasengang zuschwillt. Auch die Symptombesserung beim Eintreffen im Krankenhaus kann der aufrechten Position während des Transports zugerechnet werden. Kinder mit schwerer Atemnot sind deshalb im Sitzen zu transportieren. Im Bett sollte der Oberkörper hochgelagert werden.

Anfeuchtung der Atemluft

Trotz der auch bei Laien gut bekannten Empfehlung, Kinder mit Krupp in eine feuchte Umgebungsluft (z. B. Badezimmer mit laufendem heißen Wasser) zu bringen, muß zunächst festgestellt werden, daß es für einen positiven Effekt einer solchen Maßnahme auf den Krupp keine wissenschaftlich gesicherten Daten gibt.

Bei der weiteren Diskussion über mögliche Effekte einer solchen Therapie muß auch unterschieden werden zwischen:

- einer *Aufsättigung* einer zu trockenen Luft und
- einer *Übersättigung* einer bereits feuchten Luft mit zusätzlichen Wassertröpfchen (Nebelbildung).

Zahlreiche Studien an Asthmatikern haben zeigen können, daß jegliche Abweichung der Schleimhautosmolarität von der Isotonizität zu einer Zunahme von Bronchospasmus und Schleimhautödem führen kann, so daß folgende positive und negative Mechanismen auch beim Krupp denkbar sind.

■ **Aufsättigung einer zu trockenen Luft.** Trockene Umgebungsluft (z. B. geheiztes Schlafzimmer) führt zu einer Zunahme der Osmolarität der Kehlkopfschleimhaut und somit zu einer Verstärkung des Schleimhautödems. Das Atmen von zu 100% wasserdampfgesättigter Umgebungsluft (z. B. frische abgekühlte Abendluft) stellt die Isotonizität wieder her und vermeidet diesen Schleimhautreiz.

■ **Übersättigte Luft.** Die Einatmung von Nebel bestehend aus hypotonen Wassertröpfchen (Nebelzelle,

Ultraschallnebel) führt zu einer Abnahme der Osmolarität der Kehlkopfschleimhaut und somit ebenfalls zu einer Verstärkung des Schleimhautödems. Nebelzelle haben in einer kontrollierten Studie keinen positiven Effekt gezeigt und gehören somit nicht mehr zur Therapie des Krupps. Ultraschallvernebler sollten somit auch nicht mehr zur Wassernebelinhalation verwendet werden, sondern allenfalls zur Aufsättigung einer trockenen Umgebungsluft.

■ **Lufttemperatur.** Auch die Bevorzugung von warmer oder kalter Lufttemperatur wird gegensätzlich diskutiert. Kalte Luft könnte durch Vasokonstriktion eine Besserung der Symptome bewirken, jedoch liegen für einen solchen Effekt beim Krupp keine wissenschaftlich gesicherten Daten vor.

Schleimhautabschwellende α -Sympathikomimetika

Die Verneblung von Adrenalin mittels eines einfachen Düsenverneblers bewirkt in den meisten Fällen des viralen und rekurrierenden Krupps eine deutliche Besserung des Stridors bereits innerhalb von 10 min für die Dauer von maximal 2 h. Die Anwendung des racemischen Adrenalins (L- und R- Isomer, z. B. 2,25%iges Micronefrin, 0,05 ml/kgKG, maximal 0,5 ml, verdünnt mit Kochsalz 1:10) hat keine Vorteile gegenüber dem einfachen L-Isomer des Adrenalins (z. B. Adrenalin Jenapharm, Suprarenin), welches in der Konzentration von 1:1000 verfügbar ist und nicht weiter verdünnt über 5–10 min (maximal 5 ml) inhaliert werden kann. Die Herzfrequenz sollte kontrolliert werden, steigt aber ebenso wie der systemische Blutdruck kaum an. Somit kann auch bei einer Ausgangsherzfrequenz von 180/min mit einer Adrenalininhalation begonnen werden, da bei abnehmender Luftnot auch mit einem Abfall der Herzfrequenz gerechnet werden kann.

Aufgrund der weitgehend fehlenden systemischen Nebenwirkungen der Adrenalininhalation kann diese frühzeitig auch außerhalb des Krankenhauses angewandt werden, sofern die relativ kurze Wirkdauer beachtet und das Kind nach 2–3 h nachuntersucht wird. Bei Kindern mit Herzrhythmusstörungen oder Obstruktion des ventrikulären Ausflußtrakts (z. B. HOKM, Fallot-Tetralogie) sollte allerdings vorsichtiger dosiert werden.

Eine Dauerinhalation mit Adrenalin ist zu vermeiden, da bei konstanter Vasokonstriktion mit Schleimhautnekrosen gerechnet werden muß. Nach Abklingen der Wirkung kann es durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte in der Schleimhaut zu einer reaktiven Hyperämie und somit zu einem Rebound-Phänomen kommen. Eine Verschlechterung über den Ausgangszustand hinaus wird aber

i. allg. nicht beobachtet. Gelegentlich ist eine erneute Inhalation weniger wirksam. Dies kündigt eine Verschlechterung im spontanen Krankheitsverlauf an, der durch die Adrenalininhalation nicht beeinflusst wird.

Unabhängig vom Ausmaß des Stridors sollte mittels abschwellender Nasentropfen eine freie Nasenatmung gesichert werden. Der Nasenwiderstand beträgt bereits beim gesunden Kleinkind 50% des gesamten Atemwegswiderstands und kann bei viraler Rhinitis nicht unerheblich die Atemarbeit erschweren.

Steroide

Nach langer Kontroverse konnte in den letzten Jahren die Wirksamkeit der Steroide beim Krupp durch mehrere kontrollierte Studien sicher belegt werden. Für Dexamethason in einer Einzeldosis von 0,6 mg/kg KG parenteral ist eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo auch beim ausgeprägten Krupp nachgewiesen. Hierunter hat sich die Notwendigkeit zur Intensivbehandlung einschließlich der Intubation drastisch reduziert. Bei mildem und moderatem Krupp sind 0,15 mg Dexamethason pro kg KG oral appliziert ebenso wirksam wie 0,6 mg/kg und reduzieren den Schweregrad, die Symptombdauer und somit die Dauer des stationären Aufenthalts.

Die Inhalation von 2 mg (4 ml) Budenosidlösung (z. B. Pulmicort) über einen Düsenvernebler führt ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung des milden und moderaten Krupps, und ist nur diskret schwächer wirksam als die orale Gabe von 0,6 mg Dexamethason pro kg KG. Die Kombination von Budenosid und Dexamethason hat einen additiven Effekt. Bemerkenswert ist die gute Besserung bereits nach 1 h bei beiden Therapieformen, so daß neben der antiinflammatorischen Wirkung ein zusätzlicher vasokonstriktiver oder membranstabilisierender Effekt angenommen wird. Die Inhalation eines dem Budenosid vergleichbaren Steroids (2 mg Fluticasonpropionat, z. B. Flutide) mittels Dosieraerosol und Inhalationshilfe (z. B. Babyhaler) führte nicht zu einer Verbesserung bei einer kleinen Gruppe von Kruppkindern. Die mit dieser Inhalationstechnik im Vergleich zum Düsenvernebler deutlich geringere Deposition des Steroids im Bereich der oberen Atemwege ist hierfür die wahrscheinlichste Erklärung.

Für die in Deutschland favorisierte rektale Applikation von Prednison/Prednisolon (z. B. Rectodelt, Prectal, Klismacort) gibt es keine gut kontrollierten Daten zum Wirkeintritt oder zur Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Kindern mit Krupp. Im Vergleich zu Dexamethason ist für Prednison oder Prednisolon eine ca. 7- bis 8mal höhere Dosis anzuwenden und

diese aufgrund der kürzeren Halbwertszeit häufiger zu wiederholen. Die orale Gabe von 1 mg/kg KG Prednisolon alle 12 h über 4–6 Tage konnte eine Verkürzung der Intubationsdauer und eine geringere Reintubationsrate bewirken. Bei rektaler Anwendung muß mit einem verzögerten Wirkeintritt (maximaler Blutspiegel nach 2–5 h) und sehr variabler Resorption (20–80%) gerechnet werden, so daß sehr hohe Einzeldosen von 100 mg für den Säugling empfohlen werden. Vergleichende Untersuchungen zwischen den verschiedenen rektalen Applikationsformen liegen nicht vor.

Bei intensivpflichtigem Krupp ist somit die frühzeitige parenterale Gabe von 0,6 mg/kg KG Dexamethason die am besten dokumentierte Therapieform, ggf. mit zusätzlicher 2mal täglicher Inhalation von 2 mg Budenosid. Vor einer schmerzhaften intramuskulären oder intravenösen Injektion muß allerdings eine Hypoxie korrigiert werden, um einen Herz-Atem-Stillstand zu vermeiden, wie er bei der akuten Epiglottitis beschrieben ist. Bei moderatem Krupp genügt eine orale Einzeldosis von 0,15 mg/kg KG Dexamethason oder alternativ die Inhalation von 2 mg Budenosid mit dem Vorteil der nahezu fehlenden systemischen Belastung. Bei fehlender Akzeptanz der Inhalation kann die rektale Form gewählt werden mit den Nachteilen des verzögerten Wirkeintritts und der bei guter Resorption unnötig hohen systemischen Steroidbelastung.

Intensivtherapie

Die Indikation zur Intubation sollte *nicht* großzügig gestellt werden. Sie ist nur durch den Geübten durchzuführen und aufgrund später eintretender subglottischer Stenosen komplikationsträchtig. Der Tubus sollte um 0,5–1 kleiner als üblich gewählt und nicht geblockt werden, um Drucknekrosen der subglottischen Schleimhaut zu vermeiden. Für den Notfall sollte ein Führungsstab, ein Metalltubus (Livesafer) oder ein starres Bronchoskop bereitgehalten werden, um ggf. mit gerichtetem Druck das stenosierende Schleimhautödem zu überwinden.

Am schonendsten ist die Einleitung mit Inhalationsanästhesie im Sitzen, alternativ kann nach Prämedikation (z. B. Dormicum oral 0,4 mg/kg KG) eine intravenöse Narkose (z. B. mit Brevimythal 1–2 mg/kg KG) durchgeführt werden. Nach Intubation ist durch ausreichende Sedierung und Fixierung der Arme eine vorzeitige Extubation zu verhindern. In seltenen Fällen kann sich bei länger vorbestehender Atemnot kurz nach Intubation durch die geänderten intrathorakalen Druckverhältnisse ein *Lungenödem* ausbilden, dem mit erhöhtem positivem Atemwegsdruck entgegnet werden muß.

Gelingt die Intubation nicht, so kann mit Mund-zu-Mund-Beatmung oder mittels Maske und hohem Druck versucht werden, die subglottische Stenose aufzuweiten und eine suffiziente Ventilation so lange aufrechtzuerhalten, bis geübte Hilfe verfügbar ist. Eine Nottracheotomie durch Ungeübte ist sehr komplikationsträchtig. Alternativ können mehrere große Kanülen in die Mitte des Lig. conicum (unterhalb des Schildknorpels) eingestochen werden und erlauben bei noch vorhandener Eigenatmung eine partielle Ventilation und Oxygenierung. Ein 3er Tubuskonkretor paßt auch auf das Ansatzstück der meisten Verweilkantülen.

Bei mehrfachen Intubationsversuchen und Langzeitintubation steigt das Risiko einer subglottischen Stenosebildung. In einigen Zentren wird deshalb die maschinelle Überdruckbeatmung mittels Maske über mehrere Tage durchgeführt, um eine Intubation zu umgehen. Bei Überschreitung der für Krupp üblichen Intubationszeit (4–6 Tage im Vergleich zu 2 Tagen bei Epiglottitis) sollte eine Tracheotomie erwogen werden. Ein Extubationsversuch kann vorgenommen werden, wenn bei Okklusion des Tubus ein Tubusleck hörbar ist.

Stufentherapie

Zur Behandlung des Kruppsyndroms wird eine Stufentherapie empfohlen (Abb. 8.17).

Spezielle Maßnahmen

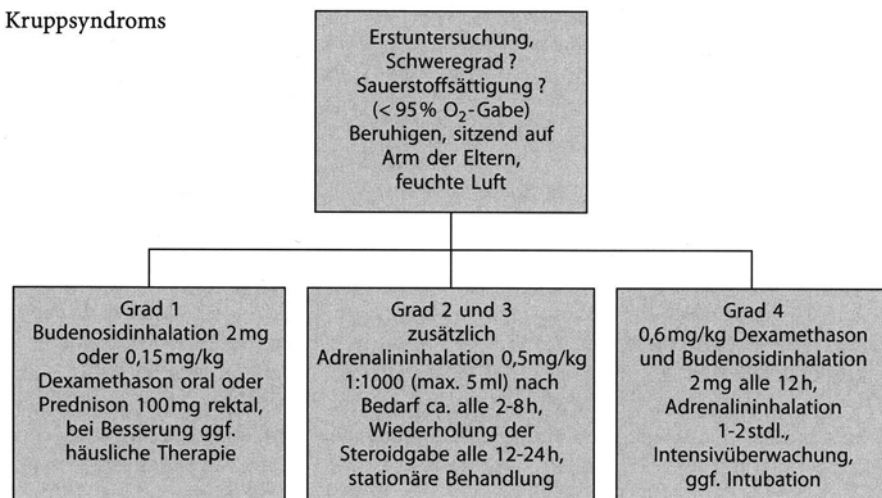
Beim *rezidivierenden Krupp* ist eine allergologische Basisdiagnostik (Anamnese, Prick-Test, RAST) zur Erfassung der häufigsten Inhalationsallergien not-

wendig. Unspezifische Reizfaktoren wie Passivrauchen, Ofenheizung etc. sollten minimiert werden. Ein gastroösophagealer Reflux ist besonders bei jungen Kleinkindern auszuschließen. Medikamentös haben wir gute Erfahrungen gemacht mit einer Dauertherapie mit DNCG (Dinatriumcromoglycat) oder – bei vorwiegend viral induzierten Kruppattacken – mit einer niedrig dosierten inhalativen Steroidtherapie (z.B. Budenosid oder Fluticason 100–200 µg/Tag). Kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen sollten hierzu durchgeführt werden.

Die *bakterielle Tracheitis* wird vorzugsweise intravenös mit Antibiotika behandelt, welche die häufigsten Erreger *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenza* erfassen (z.B. Cephalosporine der 2. Generation, Ampicillin und Oxacillin, Ampicillin/Sulbactam). Eine bakteriologische Untersuchung des Sputums sollte zuvor veranlaßt werden, um auch seltene Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* erfassen zu können. Trotz suffizienter Antibiose kann die Obstruktion so schwerwiegend sein, daß eine Intubation mit endoskopischer Abtragung der Membranen und Spülung mit Sekretolytika notwendig ist. Bei liegendem Tubus ist einer akuten Tubusobstruktion durch häufige Bronchialtoilette und Anfeuchten der Atemluft vorzubeugen.

Beim *Diphtheriekrupp* muß sofort mit einer Antitoxinbehandlung begonnen werden (20000–30000 Einheiten i.m. oder i.v., alternativ 1000 IE/kgKG fraktioniert i.m.). Eine intrakutane oder konjunktivale Vortestung mit 0,1 ml der 1:10 verdünnten Lösung sollte aufgrund einer möglichen Sensibilisierung durch früher injizierte Pferdeseren (Tetanusimpfstoffe) durchgeführt werden. Unmittelbar anschließend ist mit Penicillin (100000 E/kgKG) oder Erythromycin (50 mg/kgKG) zu beginnen. Die Erkrankung ist meldepflichtig.

Abb. 8.17. Stufentherapie des Kruppsyndroms



LITERATUR

- Butenandt O, Weiß M (1996) Die Diphtherie. *Fortschr Med* 24: 281–283
- Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P (1996) Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 97: 722–725
- Geelhoed GC (1996) Sixteen years of croup in a Western Australian teaching hospital: effects of routine steroid treatment. *Ann Emerg Med* 28: 621–626
- Geelhoed GC, Macdonald WBG (1995a) Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 20: 355–361
- Geelhoed GC, Macdonald WBG (1995b) Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/kg is as effective as 0.3 mg/kg or 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 20: 362–368
- Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ (1997) Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child* 76: 155–158
- Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S (1993) Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 68: 352–355
- Klassen TP, Watters LK, Feldman ME, Sutcliffe T, Rowe PC (1996) The efficacy of nebulized budesonide in dexamethasone-treated outpatients with croup. *Pediatrics* 97/4: 463–466
- Nicolai T, Mutius E von (1996) Risk of asthma in children with a history of croup. *Acta Paediatr* 85: 1295–1299
- Tibbals J, Shann FA, Landau LI (1992) Placebo-controlled trial of prednisolone in children intubated with croup. *Lancet* 340: 745–748
- Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM (1992) Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 89: 302–306
- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG (1978) Nebulised racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child* 132: 484–487

J. FORSTER

■ **Vorbemerkung.** Bronchitis, obstruktive Bronchitis und Bronchiolitis sind entzündliche Erkrankungen der Schleimhäute der Atemwege, überwiegend verursacht durch Viren, seltener durch Bakterien, ferner durch Umweltschadstoffe, Allergene und im Rahmen von übergeordneten Erkrankungen mit einer Störung der lokalen Immunabwehr.

Die Krankheitsbilder sind eng miteinander verbunden, die unterschiedlichen klinischen Manifestationen hängen in hohem Maße von der Reaktion des Wirtes auf das schädigende Agens ab. Die Reaktion des Wirtes wird bestimmt vom Lebensalter, von der immunologischen Reagibilität (unabhängig von einer etwa vorhandenen Immundefizienz) und von einer atopischen Disposition.

Wenn auch die Unterteilung in Bronchitis, obstruktive Bronchitis und Bronchiolitis eher künstlich ist, wird sie aus didaktischen Gründen beibehalten, um die spezifischen Besonderheiten der Krankheitsmanifestation besser darstellen zu können.

8.3.1

Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ist eine akut auftretende, meist fieberhafte Erkrankung der Schleimhäute der Bronchien und der Trachea (Tracheobronchitis). Meist steht sie in zeitlichem Zusammenhang mit einer viralen Infektion der oberen Atemwege (Rhinitis, Pharyngitis), einen sog. grippalen Infekt.

Ätiologie und Epidemiologie

Die akute Bronchitis wird zu über 90% primär durch Viren verursacht: das respiratorische Synzytialvirus, Parainfluenzavirus, Influenzavirus, Adenovirus, Rhinovirus u. a. Nur in 5–10% folgt der viralen Phase eine sekundäre Infektion mit Bakterien (komplizierte Bronchitis). Eine primär bakterielle, d. h. eitrig Bronchitis, ist selten, sie tritt v. a. im Rahmen von Grundkrankheiten auf (z. B. angeborene Immundefekte, Mukoviszidose, Ziliendysfunktion etc.). Der Nachweis von Bakterien wie Streptococcus pneumo-

niae, Moxarella catarrhalis, Haemophilus influenzae u. a. im Nasen-Rachen-Abstrich oder im pharyngealen Abstrich beweist noch nicht, daß die akute Bronchitis durch diese Krankheitserreger verursacht wird. Mykoplasmen und Chlamydien können eine primäre akute Bronchitis auslösen.

Die akute Bronchitis gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern im Kindesalter. Die Mehrzahl aller Kleinkinder und Schulkinder (insbesondere mit der Aufnahme in den Kindergarten bzw. Eintritt in die Schule) erkrankt mehrfach im Jahr: rezidivierend akute Bronchitis. Solche Kinder werden auch als infektanfällige Kinder bezeichnet, ohne daß eine Störung der Immunabwehr nachgewiesen werden kann.

Klinische Symptome, Diagnose

Im Vordergrund der klinischen Symptome steht der *Husten*, initial eher trocken und schmerzhaft (retrosternale Schmerzen weisen auf eine begleitende Tracheitis hin), mit zunehmender Hypersekretion wird der Husten locker (produktiver Husten). Der Husten kann auch anfallsartig (stakkatoartig) sein: insbesondere bei Mykoplasmen und Chlamydien, Differentialdiagnose Pertussis.

Allgemeine Symptome fehlen oder stehen im Zusammenhang mit der allgemeinen viralen Infektion: subfebrile Temperaturen, Rhinitis, Hals- und Schluckschmerzen bei Pharyngitis, allgemeines Krankheitsgefühl. Bei der physikalischen Untersuchung fallen mitunter grob- bis mittelblasige Rasselgeräusche auf, bei kleinen Kindern endexpiratorisches Giemen (obstruktive Bronchitis, s. 8.3.3).

Laboruntersuchungen wie BSG, CRP, Blutbild sind unnötig, ebenso die Durchführung von Röntgenuntersuchungen des Thorax (gerechtfertigt nur bei dringendem Verdacht auf Pneumonie).

Differentialdiagnose

Die akute Bronchitis ist ein eindeutiges Krankheitsbild und steht in Verbindung mit einer übergeordneten viralen Infektion des Respirationstraktes. Im

Einzelfall ist bei akuten Hustenattacken an eine Fremdkörperaspiration zu denken (insbesondere bei gleichzeitigem Nachweis von obstruktiven Symptomen), eine Pertussiserkrankung ist auszuschließen (Anamnese, serologische Diagnostik). Die ätiologische Differentialdiagnose (Nasen-Rachen-Abstriche zum Virusantigennachweis, serologische Titerbestimmungen, bakteriologische Untersuchungen der Sekrete) erübrigt sich: die Mehrzahl aller Erkrankungen ist selbstlimitierend und erfordert keine spezifische Therapie.

Therapie und Verlauf

Die akute Bronchitis ist mit wenigen Ausnahmen eine selbstlimitierende Erkrankung ohne Komplikationen, eine erregerspezifische Therapie erübrigt sich (meist virale Infektion). Bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion (s. 8.3.2) ist für wenige Tage eine antibiotische Therapie (Aminopenicillin, Cephalosporine der zweiten Generation, Makrolidantibiotika) gerechtfertigt. Eine generelle antibiotische Therapie bei akuter Bronchitis ist falsch.

Symptomatische Therapie

Für wenige Tage abschwellende Nasentropfen bei stark behinderter Nasenatmung, bei starkem Reizhusten Inhalation z.B. von isotonischer Kochsalzlösung oder Warmdampfinhalation (Vorsicht mit ätherischen Ölen, Sensibilisierungsgefahr), reichlich oral Flüssigkeit. Die Wirkung von Sekretolytika und Sekretomotorika ist unsicher. Hustendämpfende Mittel sollen nur in der Initialphase bei schmerzhaftem Reizhusten gegeben werden. Externe Anwendungen wie Einreibungen oder Wickel sind eher gefährlich (Reizung der Haut, Sensibilisierungsgefahr).

■ **Prognose.** Die Symptome der akuten Bronchitis dauern 7 bis maximal 14 Tage, mit einem bleibenden Schaden ist nicht zu rechnen, die Prognose ist somit gut (Ausnahme: im Rahmen einer Adenovirusinfektion kann es zu einer schweren Schädigung der Bronchialwandtextur kommen, Übergang in eine komplizierte bis chronische Bronchitis).

8.3.2

Komplizierte und chronische Bronchitis

Bestehen die Symptome einer akuten Bronchitis länger als 4–6 Wochen, wird von einer kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis gesprochen, bei einer chronischen Bronchitis persistieren die Symptome

wenn auch mit unterschiedlicher Intensität länger als 3 Monate.

Ätiologie und Epidemiologie

Bei komplizierter und chronischer Bronchitis ist davon auszugehen, daß

- eine bakterielle Superinfektion einer primär viralen akuten Bronchitis eingetreten ist,
- primär eine bakterielle Infektion vorlag oder
- prädisponierende Faktoren des Wirtes den persistierenden Verlauf der Entzündung begünstigen.

Komplizierte Verlaufsformen einer akuten Bronchitis sind nicht ganz selten, sie müssen bei etwa 20% aller akuten Bronchitiden angenommen werden. Ob es eine primär chronische Bronchitis im Kindesalter überhaupt gibt, wird in der pädiatrischen Fachliteratur kontrovers diskutiert. Die Mehrzahl der Autoren sieht in der Diagnose einer chronischen Bronchitis im Kindesalter eine Umschreibung für eine Verlaufsvariante der asthmatischen Erkrankung. Unbestritten sind aber chronische Schleimhautinfektionen im Zusammenhang mit übergeordneten Erkrankungen, die zu einer Störung der lokalen Infektionsabwehr führen (z.B. humorale Immundefekte, Mukoviszidose, Ziliendysfunktion).

Die Diagnose der „chronisch-rezidivierenden Bronchitis“ wird im Kindesalter sehr häufig gestellt und beschreibt Kinder, die wechselnd ausgeprägt über Monate, insbesondere in der Herbst- und Winterzeit, Atemwegsinfektionen mit Hustenperioden aufweisen. Bei der Mehrzahl dieser Kinder liegt weder eine kompliziert verlaufende Bronchitis noch eine chronische Bronchitis vor, vielmehr handelt es sich um wiederholt auftretende akute Bronchitiden (z.B. im Rahmen von kreisenden Infektionen in Familien und Kindergruppen) ohne bleibende Schädigung der Bronchialschleimhaut. Im Einzelfall ist die Unterscheidung zwischen einer rezidivierenden akuten Bronchitis, einer kompliziert verlaufenden Bronchitis und einer chronischen Bronchitis aber schwierig (s. 1.6.2).

Klinische Symptome, Diagnose

Die Diagnose ergibt sich v.a. aus dem Leitsymptom anhaltender Husten, der in der Regel produktiv ist (v.a. morgendlich produktiver Husten) und der bei der chronischen Bronchitis nur noch diskret sein kann. Bei sorgfältiger Auskultation, insbesondere in den Morgenstunden, lassen sich basal mittel- bis grobblasige Rasselgeräusche nachweisen, die nach einem induzierten Hustenstoß vorübergehend ver-

schwinden. Bei kleineren Kindern sind nicht selten obstruktive Symptome zu hören wie Giemen und Brummen, so daß die Differentialdiagnose einer persistierenden obstruktiven Bronchitis (Kleinkindasthma) schwierig werden kann.

Nennenswerte Allgemeinsymptome fehlen (höchstens subfebrile Temperaturen), nicht selten ist auch die Nasenatmung erheblich behindert. Es findet sich eine Schleimleiterstraße an der Rachenhinterwand als Ausdruck der gemeinsamen entzündlichen Erkrankung der Schleimhäute des oberen und unteren Respirationstraktes (früher fälschlich als Sinubronchitis bezeichnet).

Die Laboruntersuchungen stehen v.a. im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose für die anhaltenden klinischen Symptome. Grundsätzlich sollte bei anhaltendem Husten eine Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen durchgeführt werden (bei Nachweis einer Atelektase, einer entzündlichen Infiltration oder einer regionalen Überblähung ergeben sich dann die weiteren diagnostischen Schritte). Ferner ist eine HNO-ärztliche Untersuchung frühzeitig notwendig: bei persistierend behinderter Nasenatmung ist die Behandlung einer kompliziert verlaufenden oder chronischen Bronchitis ohne weitere Grundkrankheit wenig aussichtsreich. Zu den weiteren Laboruntersuchungen s. unten.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis bzw. der chronischen Bronchitis ist umfangreich und muß im Interesse des kranken Kindes wie auch unter Beachtung der Kosten-Nutzen-Relation abgestuft erfolgen. Sie ist vergleichbar zur Differentialdiagnose des persistierenden Husten (s. 1.6.2). Wenn im folgenden zwischen der Differentialdiagnose der kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis und der chronischen Bronchitis unterschieden wird, so ist das didaktisch begründet, oft sind die Krankheitsentitäten nicht so eindeutig zu trennen.

■ **Differentialdiagnose der kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis.** Ziel der Überlegungen ist es, herauszufinden, warum eine akute Bronchitis bei einem Kind nicht wie erwartet ausheilt. Als wichtigste Ursache ist anzunehmen, daß es im Rahmen der primären Virusinfektion zu einer bakteriellen Superinfektion gekommen ist mit einer nachhaltigen Schädigung der Atemwege. Da es in der Regel nicht gerechtfertigt ist, bei diesen Kindern frühzeitig eine bronchologische Untersuchung vorzunehmen, bleibt diese differentialdiagnostische Überlegung oft spekulativ, da kein Laborwert diese Vermutung beweist:

die Entzündungsparameter wie BSG, CRP und Blutbild sind in der Regel nicht oder nur diskret verändert, expektoriertes Sputum zur mikrobiologischen Diagnostik steht meist nicht zur Verfügung, oft ist auch das Thoraxröntgenbild unauffällig. Kommt es unter kurzfristiger antibiotischer Therapie zu einer prompten Besserung der klinischen Symptome, bestätigt sich nachträglich die Annahme. Sinnvoll ist es, eine Mykoplasmen- und Chlamydienserologie durchzuführen: beide Erreger können primär eine kompliziert verlaufende akute Bronchitis induzieren, wobei der anhaltende trockene Husten im Vordergrund steht, nicht selten in Verbindung mit obstruktiven Symptomen.

■ **Differentialdiagnose der chronischen Bronchitis.** Ergeben Anamnese und klinischer Befund (insbesondere im Rahmen der Verlaufsbeobachtung) Hinweise auf eine chronische Bronchitis, dann ist die Differentialdiagnose sehr viel umfangreicher und orientiert sich sowohl am Lebensalter als auch an anderen möglichen Begleitsymptomen:

- Im Säuglings- und Kleinkindesalter sind bei anhaltendem Husten (ohne und mit Obstruktion) folgende Erkrankungen zu bedenken: gastroösophagealer Reflux mit Aspirationen, Aspirationen im Rahmen der Nahrungsaufnahme, angeborene Anomalien der Atemwege, Mukoviszidose, humorale (und zelluläre) Immundefekte, Zilienfunktionsstörungen.
- Bei Kindern ab dem 2.-3. Lebensjahr sowie Schulkindern stehen folgende Krankheiten im Vordergrund der differentialdiagnostischen Überlegungen: Mukoviszidose, Ziliendysfunktion, humorale (zelluläre) Abwehrstörungen, Fremdkörperaspirationen.

Für beide Altersgruppen gilt grundsätzlich, daß in der Differentialdiagnose des anhaltenden Hustens eine asthmatische Erkrankung ausgeschlossen werden muß (bei nachweisbarer bronchialer Hyperirritabilität – anamnestisch oder im Zusammenhang mit einer entsprechenden Provokationstestung – ist eine asthmatische Erkrankung als Ursache der persistierenden Symptome sehr wahrscheinlich aber nicht in jedem Fall gesichert (auch bei anhaltender Atemwegsentzündung ist eine bronchiale Hyperirritabilität nachzuweisen). Zusätzliche Faktoren wie atopische Belastung in der Familie oder manifeste atopische Erkrankungen des betroffenen Kindes selbst sowie ein gutes Ansprechen auf β_2 -Mimetika bzw. der Nachweis einer Bronchusobstruktion und einer unter β_2 -Mimetika reversiblen Bronchusobstruktion in einer Lungenfunktionsuntersuchung stützen die Diagnose einer asthmatischen Erkrankung als Ursache der anhaltenden Hustensymptome.

Schließlich muß bei der Differentialdiagnose bedacht werden, daß einige vermeintlich banale Virusinfektionen (v.a. Adenoviren), insbesondere mit nachfolgender bakterieller Superinfektion (v.a. durch Staphylokokken) zu einer schweren Schädigung der Bronchialwand ubiquitär oder in einzelnen Lungenabschnitten führen können. Dabei entwickeln sich Bronchiektasen als Ursache der persistierenden Hustensymptomatik oder eine Bronchiolitis bzw. obliterativen Bronchiolitis (s. 8.5).

Somit wird bei persistierender Hustensymptomatik (trocken oder produktiv) eine weitere bildgebende Diagnostik (einschließlich Ventilations-Perfusions-Szintigraphie) und schließlich eine bronchologische Untersuchung notwendig sein.

Therapie

Die Therapie der kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis sowie der chronischen Bronchitis orientiert sich sowohl an den Symptomen als auch an der im Rahmen der Differentialdiagnose festgestellten Ursachen (s. die entsprechenden Kap.). An dieser Stelle werden lediglich therapeutische Leitempfehlungen angesprochen.

Bei einer *kompliziert verlaufenden akuten Bronchitis* ist eine 7- bis 14tägige antibiotische Therapie erst einmal gerechtfertigt, auch dann, wenn sich keine deutlichen Entzündungszeichen nachweisen lassen: Cotrim, Cephalosporine der zweiten Generation oder Makrolidantibiotika. Eine zusätzliche Inhalationstherapie ist sinnvoll (z.B. Inhalationen mit isotonischer Kochsalzlösung oder Warmdampfinhalationen über mehrere Tage), bei obstruktiven Symptomen vorübergehend Inhalation von β_2 -Mimetika wie bei Asthma. Auf eine freie Nasenatmung ist zu achten (ggf. vorübergehend abschwellende Nasentropfen). Bei anhaltend großen Adenoiden ist eine Adenektomie gerechtfertigt. Eine aufwendige Physiotherapie ist meist nicht notwendig, die Wirkung von Sekretolytika und Sekretomotorika ist unsicher.

Bei *chronischer Bronchitis* ohne spezifische Grundkrankheit steht ähnlich wie bei der Mukoviszidose die langfristige Physiotherapie im Vordergrund: Inhalationen mit isotonischer Kochsalzlösung, bei endoskopisch gesicherter chronischer Entzündung ohne Keimnachweis auch längerfristig Inhalationen mit antiinflammatorisch wirksamen topischen Steroiden. Werden in der Lavage krankheitsspezifische Keime nachgewiesen, ist eine antibiotische Therapie über 4–6 Wochen gerechtfertigt.

Für beide Erkrankungen gilt grundsätzlich, daß Schadstoffe vermieden werden müssen: kein passives Rauchen, Reduktion von Umweltschadstoffen (z.B. längerer Aufenthalt in klimatisch günstigen Gebieten).

Verlauf und Prognose

Liegt keine wesentliche Schädigung der Atemwege vor, sollte eine kompliziert verlaufende akute Bronchitis ausheilen und nicht in eine chronische Bronchitis übergehen. Der Verlauf der chronischen Bronchitis ist abhängig von den zugrundeliegenden Krankheiten. Biopsische Nachuntersuchungen über lange Zeitverläufe liegen im Kindesalter im Sinne wissenschaftlicher Studien nicht vor. Einzelne Befunde weisen darauf hin, daß auch bei fehlenden klinischen Symptomen der chronische Entzündungsprozeß fortschreiten kann (asymptomatische Phase) und dann Ursache einer chronischen Erkrankung im Erwachsenenalter ist.

8.3.3

Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis in den ersten Lebensjahren

Die Bronchiolitis ist definiert als entzündliche Erkrankung der kleinsten Bronchien und Bronchiolen mit erheblicher Schleimhautschwellung und intraluminaler Zelldesquamation (Bronchiolitis, Bronchiolitis obliterans). Die Übergänge zur obstruktiven Bronchitis sind fließend, die Unterscheidung wird eher aufgrund der klinischen Hauptsymptome getroffen: im deutschen Sprachraum wird von einer Bronchiolitis dann gesprochen, wenn es im Rahmen einer entzündlichen Erkrankung der kleinsten Atemwege zu einer erheblichen Lungenüberblähung kommt mit endinspiratorisch feinblasigen Rasselgeräuschen und eher wenig expiratorischem Giemen (stille Obstruktion). Im angelsächsischen Sprachraum werden klinisch schwerste Formen der obstruktiven Bronchitis im 1.–2. Lebensjahr auch dann zur Bronchiolitis gezählt, wenn expiratorisches Giemen deutlich zu hören ist. Zur Bronchiolitis obliterans des kleinen Schulkindes und des Jugendlichen s. 8.5.

Ätiologie und Epidemiologie

Die Bronchiolitis ist eine Erkrankung der ersten Lebensmonate mit einem Manifestationsgipfel zwischen dem 4. und dem 6. Lebensmonat, ab dem 2. Lebensjahr stehen die obstruktiven Symptome mit expiratorischer Dyspnoe und expiratorischem Giemen im Vordergrund. Die Bronchiolitis wird im Säuglingsalter überwiegend durch RSV und Parainfluenzaviren verursacht, seltener durch andere Viren wie Adeno-, Rhino- und Influenzaviren. Chlamydien und Mykoplasmen können bei älteren Säuglingen und im 2. Lebensjahr Ursache einer schweren obstruktiven Bronchitis bzw. Bronchiolitis sein.

Die RSV-Infektion des Respirationstraktes ist im Säuglingsalter häufig, nur bei 2–3% der Infizierten kommt es zu einer schweren Bronchiolitis bzw. schweren obstruktiven Bronchitis.

Risikofaktoren für einen ungünstigen klinischen Verlauf sind nach sorgfältigen epidemiologischen Studien angeboren eher kleine Atemwege (angeboren), Tabakrauchbelastung und männliches Geschlecht. Eine atopische Belastung in der Familie begünstigt das Auftreten einer obstruktiven Bronchitis.

RSV-Infektionen treten häufiger im Herbst und Winter auf (lokale Endemien). Von den 3 bekannten Virustypen sind humanpathogen v. a. Typ A und Typ B, wobei der Typ A in der Regel die schwereren Krankheitsverläufe verursacht. Bei erkrankten Kindern ist das Virus 7–10 Tage auf dem respiratorischen Epithel nachweisbar (z. B. dem Nasensekret), wobei die Dauer des Virusnachweises nicht mit dem klinischen Verlauf korreliert. Die RSV-Infektion führt zu einer humoralen und zellvermittelten Immunantwort, die zur Überwindung der aktuellen Erkrankung beiträgt als auch einen Schutz vor erneuten Infektionen bedeutet. Der Schutz vor erneuten Infektionen ist unvollständig, allerdings verlaufen diese in der Regel klinisch weniger ausgeprägt.

Pathogenese

Die RSV-Infektion ist im wesentlichen auf das Epithel der Atemwege beschränkt und führt hier zu einer Nekrose des respiratorischen Epithels und zur schweren Schädigung der ziliert tragenden Zellen mit erheblicher Zelldesquamation in das Bronchiallumen. Es folgt eine ödematöse Schwellung der Bronchialmukosa, peribronchial entwickelt sich eine lymphozytäre Entzündung. Abhängig vom Ausmaß der entzündlich bedingten Obstruktion in den kleinsten Bronchien und Bronchiolen kommt es zu einer erheblichen Überblähung der Lunge (diffuser Ventilmechanismus) oder bei vollständigem Verschluss zu regionalen Atelektasen. Beides führt zu einem Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis mit intrapulmonalen Rechts-links-Shunt und Hypoxämie. Infolge der erheblichen Überblähung ist die ergonomische Funktion der Inspirationsmuskulatur beeinträchtigt: tiefstehendes Zwerchfell (palpable Leber und Milz) und horizontaler Rippenverlauf mit ungünstigem Ansatz der inspiratorischen Interkostalmuskulatur. Maximale Atemanstrengungen führen dann rasch zur muskulären Erschöpfung, kenntlich an einem Anstieg des Partialdrucks für Kohlendioxyd (drohende respiratorische Erschöpfung).

Bei Neugeborenen und sehr jungen Säuglingen kommt es im Rahmen von RSV-Infektionen häufiger zu Apnoen mit Bradykardien. Hierbei handelt es sich

wahrscheinlich um eine direkte Schädigung des Atemzentrums im Rahmen der Virämie (zentrale Apnoen).

Klinische Symptome, Diagnose

Erste klinische Symptome sind in der Regel Infektionszeichen des Nasen-Rachen-Raumes mit sekretorischer Rhinitis, Husten und meist gering erhöhter Körpertemperatur. Innerhalb der folgenden 24–48 h nimmt der Husten typischerweise zu (anstoßender, trockener Husten), die Säuglinge trinken schlecht (rasche Erschöpfung), es kommt zum Erbrechen und es fällt zunehmend eine beschleunigte und erschwerte Atmung auf. Die Körpertemperatur kann jetzt deutlich ansteigen. Nasenflügeln und eine sichtbare Zyanose weisen auf erschwerte Atmung und die intrapulmonale Gasaustauschstörung hin. Bei der klinischen Untersuchung fällt die Inspirationsstellung des Thorax auf, bei jungen Säuglingen ist seltener ein expiratorisches Giemen zu hören, sehr viel typischer sind die feinblasigen Rasselgeräusche insbesondere endinspiratorisch. Bei ausgeprägter Überblähung ist das Atemgeräusch leise (stille Obstruktion).

Die Thoraxröntgenuntersuchung zeigt die erhebliche Überblähung, diskrete peribronchiale bis parenchymatöse Infiltrate können nachgewiesen werden. Regionale Atelektasen weisen auf komplette Bronchusverschlüsse hin (z. B. durch Sekretpfropfe).

Entscheidend ist die Überwachung der Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie). Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik soll in jedem Fall der Partialdruck für Kohlendioxyd bestimmt werden (hyperämisiertes Hautblut), um frühzeitig die Hyperkapnie als Zeichen der drohenden respiratorischen Erschöpfung zu erkennen.

Weitere Laboruntersuchungen sind nicht nötig, die Entzündungsparameter wie CRP, BSG und weißes Blutbild sind meist nur diskret verändert. RSViren lassen sich sehr gut im Nasopharynxsekret (Rachenspülwasser) nachweisen. Der Virusnachweis ist nur dann notwendig, wenn eine spezifische Therapie (s. unten) durchgeführt werden soll.

Differentialdiagnose

Bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten gibt es bei der typischen klinischen Präsentation einer akuten Bronchiolitis bzw. schweren obstruktiven Bronchitis nur wenige Differentialdiagnosen: *Aspiration* von Mageninhalt, *Aspiration* bei der Aufnahme flüssiger Nahrung, akute *Lungenstauung* bei bisher nicht diagnostiziertem Herzfehler. Die wichtigste

Differentialdiagnose ist sicherlich die *Keuchhusten-erkrankung*, insbesondere beim Auftreten von zentralen Apnoen.

Bei älteren Säuglingen und insbesondere im 2. Lebensjahr ist die Differentialdiagnose bei Bronchiolitis bzw. akuter obstruktiver Bronchitis umfangreicher. Insbesondere bei akutem Auftreten klinischer Symptome einer Atemwegsobstruktion ohne vorausgehende Zeichen eines viralen Infektes ist eine akute *Fremdkörperaspiration* auszuschließen. Mit einer Schweißelektrolytbestimmung sollte geklärt werden, ob eine *Mukoviszidose* vorliegen könnte (nicht selten manifestiert sich die pulmonale Erkrankung der Mukoviszidose initial im Rahmen einer respiratorischen Virusinfektion). Die wichtigste Differentialdiagnose in dieser Altersgruppe ist sicherlich die Erstmanifestation eines *Kleinkindasthma*: eine familiäre atopische Belastung bzw. eine atopische Erkrankung des Kindes selbst machen es sehr wahrscheinlich, daß die akute Atemwegsobstruktion im Rahmen der Virusinfektion als Erstmanifestation des Kleinkindesasthmas zu sehen ist. Diese Differentialdiagnose wird erst mit dem weiteren klinischen Verlauf gesichert.

Therapie und Verlauf

Die Therapie der Bronchiolitis im Säuglingsalter ist unbefriedigend. In Kenntnis der pathologisch-histologischen Veränderungen im Bereich der peripheren Atemwege ist nachzuvollziehen, daß β_2 -Mimetika nicht wirksam sind; das gilt auch für inhalative Steroide. Die systemische Therapie mit Kortikosteroiden ist umstritten, kontrollierte Therapiestudien haben keinen überzeugenden therapeutischen Effekt dieser Maßnahme gesichert.

Unnötig ist ebenfalls die Gabe von Antibiotika.

Somit bleibt die wesentliche therapeutische Maßnahme bei schwer erkrankten Säuglingen die kontinuierliche *Sauerstoffzufuhr* über Nasenbrille (Anfeuchtung beachten) mit dem Ziel, die Sauerstoffsättigung über 93% zu halten.

Eine kontinuierliche CO_2 -Retention mit einem Anstieg des pCO_2 im hyperämisierten Hautblut weist auf eine drohende respiratorische Erschöpfung hin, bei pCO_2 -Werten über 50–55 mmHg sollte der Säugling auf eine Intensivstation verlegt werden, über 55–60 mmHg ist eine Atemhilfe (nasaler CPAP) bzw. eine Beatmung notwendig.

Ribavirin ist ein RSV-spezifisches Virostatikum, das inhalativ angewendet zu einem verkürzten Virusnachweis führt. Multizentrische kontrollierte Studien haben ergeben, daß grundsätzlich der Verlauf

der RSV-Infektion durch diese Therapie nicht beeinflusst wird, daß aber schwer kranke Kinder von dieser Therapie profitieren können. In einem Konsensuspapier wurden Empfehlungen für diese Therapie ausgesprochen (Committee on Infectious Diseases 1996): eine Ribavirintherapie sollten Säuglinge und Kleinstkinder mit einer akuten RSV-Infektion dann erhalten, wenn folgende zusätzliche Risikofaktoren vorliegen:

- bronchopulmonale Dysplasie (ehemalig beatmete Frühgeborene),
- Mukoviszidose,
- angeborene Herzfehler,
- nachgewiesene humorale oder kombinierte Immundefekte.

Eine Ribavirintherapie ist auch dann gerechtfertigt, wenn grundsätzlich gesunde Säuglinge im Rahmen der akuten RSV-Infektion so schwer erkrankt sind, daß eine Respiratortherapie wahrscheinlich wird oder bereits begonnen werden mußte.

Steht klinisch die obstruktive Komponente im Vordergrund (verlängertes Expirium, hörbares expiratorisches Giemen), insbesondere bei älteren Säuglingen und Kleinstkindern, ist die Anwendung von β_2 -Mimetika in Kombination mit Ipratropiumbromid im Sinne eines akuten Therapieversuches gerechtfertigt. Bei einigen der betroffenen Kleinstkindern kommt es akut zu einer deutlichen klinischen Besserung, die Therapie ist dann fortzusetzen. Wahrscheinlich sind das die Kinder, bei denen die akute Erkrankung als Erstmanifestation eines Kleinkindesasthmas anzusehen ist.

Unter β_2 -Mimetika kann es vorübergehend zu einem Sauerstoffabfall kommen (verstärkter endexpiratorischer Kollaps der kleinen Bronchien), so daß kurzfristig die Sauerstoffzufuhr erhöht werden muß.

Die RSV-Bronchiolitis heilt in der Regel ohne Komplikationen aus, bei der Mehrzahl der Kinder lassen sich über Wochen bis Monate auskultatorisch noch Giemen und ein verlängertes Expirium nachweisen, die Säuglingslungenfunktionsuntersuchung zeigt dann eine anhaltende Überblähung und eine pathologische expiratorische Fluß-Volumen-Kurve (Thoraxkompressionstechnik). Mit spezifischen Provokationsmethoden läßt sich noch über Wochen eine bronchiale Hyperirritabilität nachweisen. Bei diesen Kindern sollte nach der akuten Erkrankung eine inhalative Therapie mit topisch wirksamen Steroiden wie beim Kleinkindesasthma für 3–6 Monate eingeleitet werden.

Bei wenigen Kindern entwickelt sich eine persistierende Bronchusobstruktion (insbesondere im Zusammenhang mit einer Adenovirusinfektion) mit Übergang in Bronchiektasen oder eine persistierende Bronchiolitis obliterans.

Prävention

Eine aktive Impfung gegen RS-Viren steht z. Z. noch nicht zur Verfügung, mit einem wirksamen Impfstoff ist aber in wenigen Jahren zu rechnen. Für Kinder mit Risikofaktoren (Mukoviszidose, kardiopulmonale Vorerkrankungen, Immundefekte) ist in der risikoreichen Jahreszeit eine Prävention durch monatliche Gaben von hochtitrigem RSV-Immunglobulin möglich.

LITERATUR

- Committee on Infectious Diseases (1996) Reassessment of the indication for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infection. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 97:137–140
- Committee on Infectious Diseases. Committee on Fetus and Newborn (1997) Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: Indications for use. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 99:645–650
- Bardin PG, Johnston SL, Pattermore PK (1992) Viruses as precipitants of asthma symptoms: II. Physiology and mechanisms. *Clin Exp Allergy* 22:809–822
- Dezateux C, Fletcher ME, Dundas I, Stocks J (1997) Infant respiratory function after RSV-proven bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1349–1355
- Flores G, Horwitz RI (1997) Efficacy of β_2 -agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 100:233–239
- Forster J, Schumacher RF (1995) The clinical picture presented by premature neonates infected with the respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 154:901–905
- Forster J, Tacke U, Krebs H et al. (1997) Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 7:55–60
- Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH (1988) Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 113:266–271
- Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wand EEL (1996) Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 150:1166–1172
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonon M, Morgan WJ (1995) Asthma and wheezing in first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 332:133–138
- Navas L, Wang EEL, Carvalho V, Robinson J (1992) Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high risk hospitalized population of canadian children. *J Pediatr* 121:348–355
- Soong WJ, Hwang B, Tang RB (1993) Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmol* 16:163–166
- Varnholt V, Lasch P, Suske G, Koelfen W, Kachel W (1996) ARDS infolge schwerer RSV-Infektion: Therapeutische Optionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 144:1364–1368

Bronchitis fibroplastica

C. RIEGER

Die Bronchitis fibroplastica ist eine akute Erkrankung. In den Bronchien eines Segmentes/eines Lappens oder sogar einer gesamten Lunge bilden sich Ausgußpfropfe, die zu einer vollständigen Atelektase des betroffenen Lungenbezirkes führen. Der Name der Erkrankung, auch ihr Synonym Bronchitis fibrinosa, ist irreführend, da das Material weniger aus Fibrin, als aus Muzin besteht. Aus diesem Grunde wird im englischen Schrifttum auch die Bezeichnung „plastic bronchitis“ vorgezogen.

Der Auslöser dieses Phänomens ist in der Regel nicht bekannt. Im 19. Jahrhundert war die Krankheit häufiger und vorwiegend mit Tuberkulose und Diphtherie vergesellschaftet. Pneumonien, Perikardergüsse und Asthma sind als Auslöser bekannt. In 2 der 4 eigenen Fälle wurden Bakterien aus den Ausgüssen gezüchtet (einmal *Haemophilus influenzae*, einmal Streptokokken der Gruppe A). Eine Patientin war Asthmatikerin, deren Symptome im Rahmen einer infektgetriggerten Episode von Atemnot auftraten. Ein Patient hatte lediglich Husten und ein persistierendes Infiltrat im linken Unterlappen.

Die Symptomatik besteht in den meisten Fällen in einer sich über Stunden bis Tage entwickelnden zunehmenden Atemnot. Das Abhusten von Bronchialausgüssen ist möglich, kommt aber eher ausnahmsweise vor. Bei der körperlichen Untersuchung fällt die verminderte Atemexkursion der betroffenen Seite auf. Die Auskultation zeigt ein vermindertes Atemgeräusch mit Bronchialatmen, gelegentlich auch Giemen und feinblasige Rasselgeräusche (RG) im Bereich der betroffenen Lunge wie auf der Gegenseite. Fieber war in einem unserer Fälle vorhanden, bei den anderen nicht.

Pathologisch-histologisch finden sich außer Schleim und Fibrinfäden metaplastische squamöse Epithelzellen und Entzündungszellen.

Für die Diagnostik ist ein Röntgenbild des Thorax erforderlich (Abb. 8.18). Eine weitergehende Diagnostik etwa im Hinblick auf eine vorhandene Allergie oder eine chronische Lungenkrankheit sind sinnvoll, sollten aber die Therapie nicht verzögern. Die Therapie besteht in jedem Fall aus einer *starrten Bronchoskopie*. Dabei wird das obere Ende des Bronchialausgusses mit einer Zange gefaßt und herausgezogen

(Abb. 8.19). Anschließend kann der betroffene Lungenbezirk mit NaCl-Cystein in einer 1:1-Verdünnung gespült werden. Bei bekannter bronchialer Hyperreaktivität sollte wegen der Gefahr des Bron-

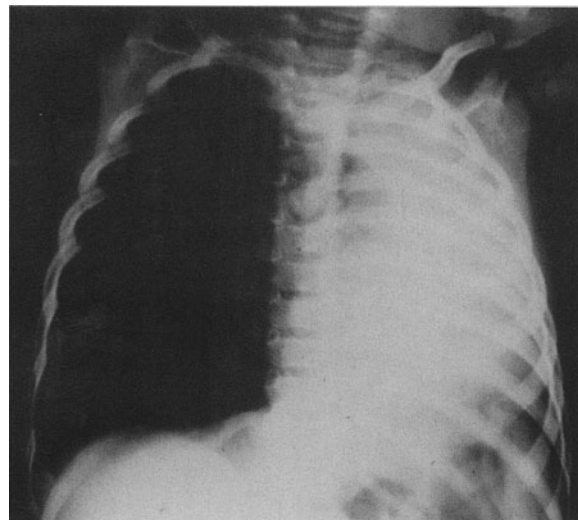


Abb. 8.18. Totalatektase der linken Lunge mit Verziehung des Mediastinums nach links. Auskultatorisch normales Atemgeräusch über der Restlunge, tubuläre Atemgeräusche ohne Vesikuläratmen der linken Lunge

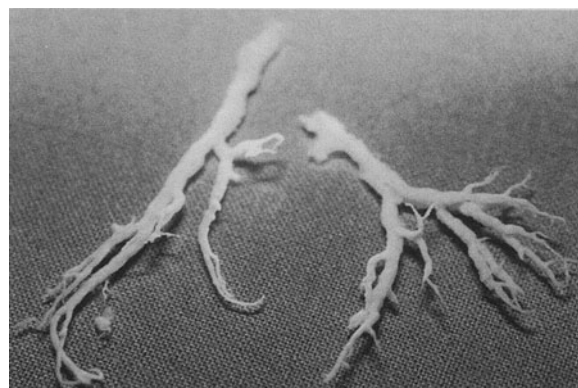


Abb. 8.19. Bronchologisch entfernte Bronchialausgüsse aus der Lunge desselben Patienten

Übersicht 8.14. Charakteristika einer Bronchitis fibroplastica

- Synonyme:
 - Bronchitis fibrinosa, „plastic bronchitis“, bronchialer Krupp, Bronchiolitis plastica, Hoffmann-Bronchitis, pseudomembranöse Bronchitis
- Pathophysiologie:
 - Bildung von Bronchialausgüssen die aus Muzin bestehen, Atelektasen
- Auslöser:
 - Infektionen: (Tbc, Haemophilus influenzae), meist unbekannt
- Symptomatik:
 - Husten, Atemnot, bei Mediastinalverziehung Schock, evtl. Aushusten von Ausgüssen, gelegentlich Fieber
- Auskultation:
 - Abgeschwächtes Atemgeräusch, gelegentliches Giemen, feinblasige RG
- Röntgen:
 - Atelektasen
- Therapie:
 - Starre Bronchoskopie mit Extraktion der Bronchialausgüsse
- Weitergehende Diagnostik:
 - Allergiediagnostik, Schweißtest, Tuberkulintest
- Prognose
 - In der Regel gut, Rezidive innerhalb von Tagen möglich

chusspasmus auf diese Maßnahme verzichtet werden. Die Bronchitis fibroplastica neigt zu Rezidiven, meist innerhalb von Tagen nach der ersten Episode. Aus diesem Grunde werden manchmal wiederholte Endoskopien nötig, in einem Fall wurden 4 Endoskopien erforderlich. Die Langzeitprognose scheint jedoch günstig zu sein. In einigen Fällen wurden Bronchusdeformierungen berichtet, die aber möglicherweise eher die Ursache als die Folge der akuten Erkrankung waren.

Von der Bronchitis fibroplastica abzugrenzen ist die Schleimverstopfung („mucoid impaction“). Sie ist viel häufiger und kann z. B. nach Thoraxoperationen, aber auch spontan, v. a. bei Asthmatikern zum Kollaps einer ganzen Lunge führen. Das intrabronchiale Material ist hier mukös und zu weich, um mit der Zange herausgezogen zu werden. Wenn die Physiotherapie nicht erfolgreich ist, gelingt die endobronchiale Absaugung.

Die Charakteristika der Bronchitis fibroplastica sind in Übersicht 8.14 zusammengefasst.

LITERATUR

- Park JY, Elshami AA, Kang DS, Jung TH (1996) Plastic bronchitis. *Eur Respir J* 9: 612–614
- Müller W, Hardt H von der, Rieger CHL (1987) Idiopathic and symptomatic plastic bronchitis in childhood. *Respiration* 52: 214–220
- Müller W, Hardt H von der, Rieger CHL (1986) Diagnostic implications and treatment of massive spontaneous atelectasis in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2: 65–69
- Jett JR, Tazelaar HD, Keim LW, Ingrassia TS (1991) Plastic bronchitis: An old disease revisited. *Mayo Clin Proc* 66: 305–311

K. PAUL

Die obliterative Bronchiolitis (OB) ist das Ergebnis eines irreversiblen bindegewebigen Umbaus der kleinen Atemwege mit einem charakteristischen klinischen, funktionellen, radiologischen und morphologischen Bild. Als unilaterale Form stellt die OB eine wichtige Differentialdiagnose zum McLeod-Syndrom, der „einseitig hellen Lunge“ als Folge einer primären Hypoplasie des Pulmonalgefäßsystems, dar. Über die Inzidenz liegen im Kindesalter keine genauen Zahlen vor. Die häufigsten Ursachen der OB waren früher deletäre toxisch-irritative Schädigungen der Bronchialwand oder Infektionen, heute steht eine Autoimmunpathogenese im Vordergrund. Die OB als Manifestation der chronischen Transplantatdysfunktion ist die häufigste Todesursache von Langzeitüberlebenden nach Lungentransplantation und stellt ein medizinisches Problem erster Ordnung dar (s. auch 3.20). Auch nach allogener Stammzelltransplantation tritt die OB, oft mit einer GVHD assoziiert, bei bis zu 20% der pädiatrischen Patienten auf. Von der OB zu unterscheiden ist die namentlich verwandte „bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (BOOP), ein unter adäquater Glukokortikosteroidtherapie meist reversibles Krankheitsbild. Das gleiche gilt für die als mögliches Vorstadium der OB anzusehende lymphozytäre Bronchiolitis.

8.5.1**Histologie**

Als histologische Vorstufen der OB werden verschiedene Formen der Bronchitis und Bronchiolitis mit Epithelläsion und peribronchiolärer Entzündung sowie interstitielle Lungenveränderungen angesehen. Die frühen Epithelläsionen manifestieren sich als degenerative Veränderungen der Mukosa mit lymphozytärer Infiltration der darunter liegenden Submukosa sowie nachfolgender Nekrose der Bronchuswand. Bei der OB nach Knochenmarkstransplantation führt das Einwachsen von Granulationsgewebe in das Atemwegslumen zur partiellen oder totalen Obstruktion. Nekrotisiert das Gewebe und wird es fibrotisch umgebaut, ist der Verschluss irre-

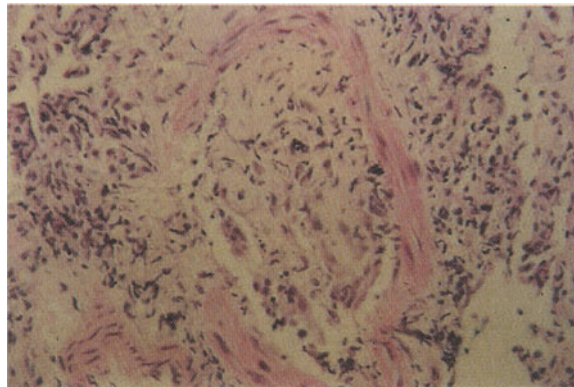


Abb. 8.20. Obliterative Bronchiolitis; transbronchiale Biopsie. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Whitehead, London)

versibel (Abb. 8.20). In Elastikafärbungen erkennt man im fortgeschrittenen Stadium nicht selten lediglich zirkuläre Elastinreste als Residuen kleiner Atemwege. Die OB spart normalerweise Alveolargänge und Alveolen aus. Nicht selten finden sich aber Mischformen einer obliterativen Bronchiolitis/Bronchitis und einer interstitiellen Fibrose. Die BOOP ist im Unterschied zur OB durch eine ausgeprägte granulomatöse interstitielle Entzündung, die sich ins Bindegewebe und in die Alveolarräume erstreckt, gekennzeichnet. Bei verschiedenen Formen der OB kann ein fleckförmiges Verteilungsmuster bestehen, was die Diagnostik erschwert.

8.5.2**Ätiologie und Pathogenese**

Die OB ist die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Krankheitsprozesse, wobei toxisch-inhalative Noxen, virale Entzündungen oder Autoimmunreaktionen die wichtigsten Auslöser darstellen (Übersicht 8.15). Inwieweit primär interstitielle, z. B. mit kapillärer Schädigung assoziierte Krankheitsprozesse zur OB führen können, ist nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahren wurde vermehrt auf Fälle

Übersicht 8.15. Ursachen der obliterativen Bronchiolitis im Kindesalter

- Chronische Abstoßung nach Lungentransplantation
- Graft-versus-host-disease nach Knochenmarkstransplantation
- Parainfektios (RSV, Adenovirus oder Rhinovirus, Influenza oder Parainfluenza, Masern/Mumps, Varicella Zoster, CMV, HIV, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis)
- Zustand nach Autoimmunreaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom)
- Inhalative Noxen (toxische Gase)
- Medikamenteninduziert
- Assoziiert mit interstitiellen Lungenerkrankungen
- Assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes)
- Induziert durch Bestrahlung
- Folge von (rezidivierenden) Aspirationen
- Vaskulitisfolge



Abb. 8.22. CT eines 8-jährigen Jungen mit OB nach Mykoplasmeninfektion und Stevens-Johnson-Syndrom

Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation

Die OB ist die wichtigste Form der chronischen Transplantatdysfunktion bei allen Formen der Lungentransplantation. Es wird angenommen, daß verschiedene „Streßfaktoren“ antigenpräsentierende Zellen aktivieren und eine chronische Abwehrreaktion auslösen. Nach experimentellen Untersuchungen zählen dazu ischämische Insulte, die Produktion reaktiver Sauerstoffmetaboliten, eine virusinduzierte Hochregulation von Zytokinen und die Expression von Adhäsionsmolekülen. Dendritische Zellen, bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe („bronchus-associated lymphatic tissue“, BALT) und Bronchialepithel sind in der Lage, Haupthistokompatibilitätskomplex-(MHC-)Klasse-II-gebundenes Antigen zu präsentieren und T-Zell-vermittelte Zytotoxizität gegen die Bronchialwand zu induzieren. Bei einzelnen Transplantatempfängern mit OB wurden in der BAL-Flüssigkeit alloreaktive T-Zellen gegen spenderspezifische Klasse-II-Antigene nachgewiesen. Gleichzeitig fanden sich erhöhte Mengen von Klasse-II-Antigen im Atemwegsepithel. Auch spenderantigenspezifische Klasse-I-Reaktivität konnte gezeigt werden. Nach retrospektiven klinischen Analysen korrelieren multiple Episoden von akuter Abstoßung am ehesten mit der späteren Entwicklung einer OB. Die Schwere der Episoden stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Obwohl die CMV-Erkrankung eine Rolle bei der Entstehung der OB spielen soll, kann eine präemptive Ganciclovirtherapie, die die CMV-Erkrankung bei Spender-Empfänger-Mißverhältnis hinausschiebt, die OB letztlich nicht verhindern. Von der OB begrifflich zu unterscheiden ist das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), das durch den Grad der Funktionseinschränkung cha-

von OB im Rahmen eines Stevens-Johnson-Syndroms oder nach Mykoplasmeninfektionen hingewiesen (Abb. 8.21, 8.22). Im Vordergrund steht aber zunehmend die OB als Folge von Transplantationen (v. a. Lunge und Knochenmark).

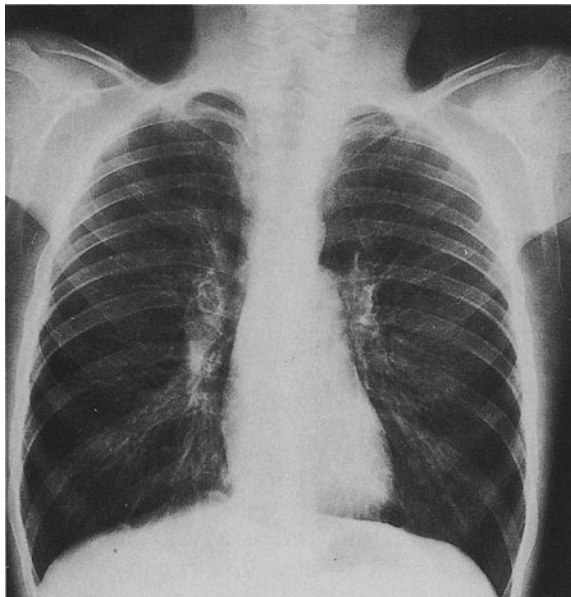


Abb. 8.21. Thoraxröntgenübersichtsaufnahme eines 8-jährigen Jungen mit OB nach Stevens-Johnson-Syndrom

rakterisiert ist und nicht notwendigerweise auf einer histologischen Sicherung fußt (s. 3.20).

Bronchiolitis obliterans nach Knochenmarkstransplantation

Die OB nach Knochenmarkstransplantation weist in vielfältiger Hinsicht Parallelen zur OB nach Lungentransplantation auf. Bei Erwachsenen ist sie mit häufigen viralen Infekten, einer Hypogammaglobulinämie sowie einer Methotrexatprophylaxe gegen die GVHD, die möglicherweise zur Expression von Haupthistokompatibilitätskomplex-(MHC-)Klasse-II-gebundenen Antigenen in der Lunge führen, assoziiert. Inwieweit es sich bei der OB um eine Form der GVHD der Lunge handelt, ist umstritten.

8.5.3 Klinik

Typisch für die fortgeschrittene Bronchiolitis obliterans sind ein leises Atemgeräusch und feinblasige RG. Es werden 3 Muster der Progression der OB beschrieben:

- schnelle Verschlechterung von Beginn ab,
- initiale schnelle Verschlechterung, die von einer Stabilisierung gefolgt wird,
- unmerklicher Beginn und langsames, stetiges Fortschreiten.

Nahezu allen Bronchiolitisformen ist gemeinsam, daß die Symptome zu Beginn eher unspezifisch sind, wie z. B. Husten oder mangelnde körperliche Belastbarkeit. Wegweisend ist z. B. bei der OB nach toxischer inhalativer Schädigung ein zeitlicher Zusammenhang mit dem auslösenden Ereignis. Dennoch wird die Einschränkung der Lungenfunktion initial meist der Grunderkrankung bzw. dem Auslöser zugeschrieben. Da die radiologischen Veränderungen eher diskret sind, vergeht bis zur weiteren Diagnostik meist wertvolle Zeit, so daß das Stadium, in dem die Veränderungen potentiell reversibel sind, verpaßt wird.

OB nach Lungentransplantation

Die Patienten äußern mitunter die Symptome eines Virusinfektes oder bemerken einen zunächst graduellen Abfall der täglich mit dem tragbaren Spirometer gemessenen FEV₁ oder des MEF_{75/25}. Bei fortgeschrittener Erkrankung treten fakultative end-expiratorische Geräusche, z. B. diskretes Giemen oder feinblasige RG, auf. Die Sputumkulturen enthalten meist Normalflora, sekundär ist eine Kolonisierung mit gramnegativen Erregern wie Pseudomonas keine

Seltenheit. Im fortgeschrittenen Stadium besteht chronischer produktiver Husten, Kurzatmigkeit sowie eine schwere irreversible Atemwegsobstruktion oder es bilden sich sogar Bronchiektasen heraus (s. 3.20).

OB nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Die Klinik der OB nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation ist ebenfalls eher uncharakteristisch. Die Erkrankung manifestiert sich meist im Zusammenhang mit einer chronischen GVHD-Erkrankung als späte Komplikation (mehr als 90 Tage, aber innerhalb der ersten 1,5 Jahre posttransplantationem). Da die Patienten insgesamt geschwächt sind, ist ihre mangelhafte Belastbarkeit nicht von vornherein offensichtlich. In einer Übersichtsarbeit über 89 konsekutive pädiatrische allogene Knochenmarkstransplantationen zwischen 1980 und 1992 entwickelte sich bei 13 (19,4%) der 67 mehr als 90 Tage überlebenden Kindern eine OB. Als typische Symptome wurden unproduktiver Husten und Belastungsdyspnoe ohne Infektion angesehen. Die Diagnose wurde in der Regel durch die Lungenbiopsie und die Computertomographie gestützt. Die Mortalität derjenigen, die eine OB nach Knochenmarkstransplantation entwickeln, ist hoch. Die Krankheit ist differentialdiagnostisch von subklinischen restriktiven Ventilationsstörungen abzugrenzen, die sich nicht selten bei onkologischen Patienten unter Immunsuppression entwickeln.

8.5.4 Diagnostik

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax zeigt geringfügig überblähte Lungenfelder oder ist normal (Abb. 8.21, 8.23 a, b und 8.24). Sie dient in frühen Stadien v. a. dem Ausschluß anderer Ursachen der pulmonalen Verschlechterung, wie z. B. Infektionen.

In der CT sind erweiterte zentrale Atemwege und eine diffuse peribronchiale Zeichnungsminderung wegweisend. Das Lungenparenchym ist überbläht und die Struktur in der Peripherie rarefiziert (s. Abb. 8.24). Da die OB gelegentlich fokal akzentuiert ist, sollte die CT-Untersuchung vor der Planung einer Biopsie erfolgen. Das „Mosaikmuster“ infolge der ungleichmäßigen Belüftung entwickelt sich eher nach Lungen- als nach Knochenmarkstransplantation.

In der Lungenfunktion manifestiert sich die Atemwegsobstruktion zuerst in der Reduktion der maximalen expiratorischen Flußraten in den kleinsten Atemwegen (MEF 75/25 < 60%), später in der Verminderung der Sekundenkapazität (FEV₁ < 80%; Abb. 8.25). Entscheidend ist die Erfassung der Pro-

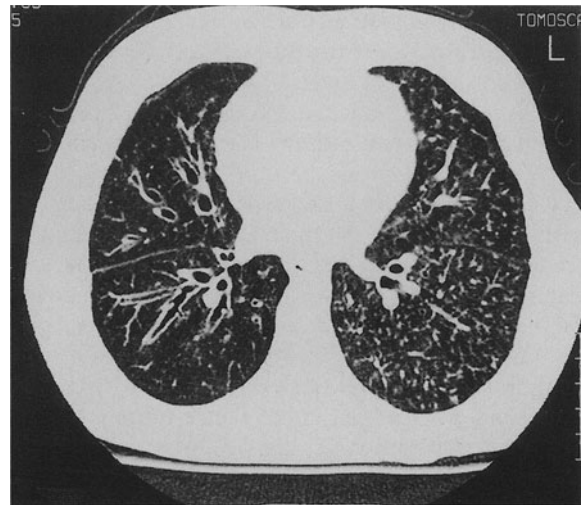
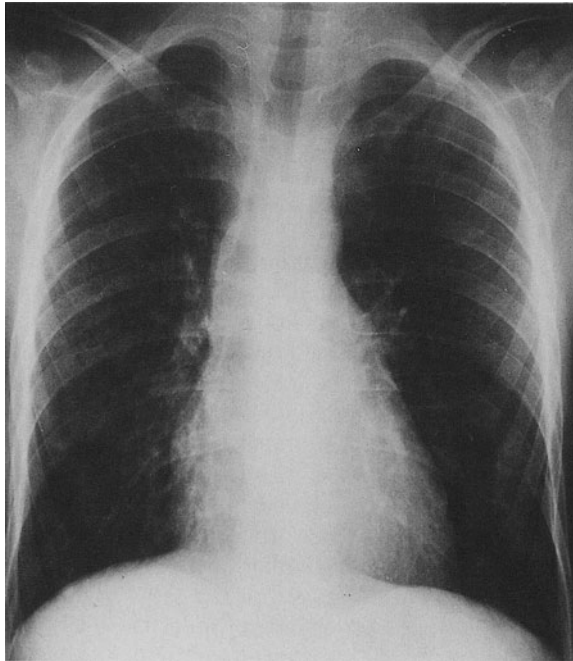
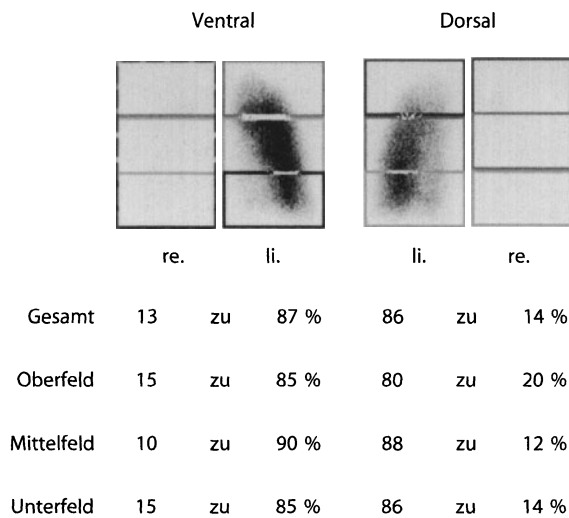


Abb. 8.24. CT des Jungen in Abb. 8.23 mit den typischen Zeichen der obliterativen Bronchiolitis rechts mit erweiterten zentralen Bronchien und Rarifizierung der peripheren Lungenstruktur. Im Vergleich dazu ist die später transplantierte linke Lunge weitgehend normal

a



b

Abb. 8.23 a, b. Thoraxröntgenübersichtsaufnahme (a) eines 10-jährigen Jungen mit beidseitiger Lungentransplantation: 3 Jahre nach der Lungentransplantation rechts und 2 Jahre nach einseitiger Retransplantation links wegen einer obliterativen Bronchiolitis rechts. Im Gegensatz zu den geringen radiologischen Veränderungen ist in der szintigraphischen Untersuchung (b) die Perfusion rechts nahezu aufgehoben

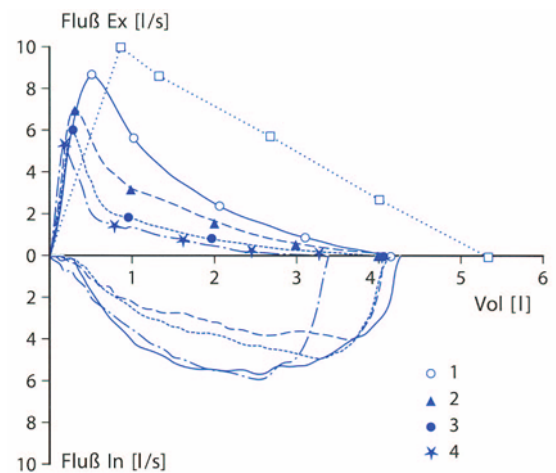


Abb. 8.25. Verschiedene Fluß-Volumen-Kurven eines Patienten mit CF und Zustand nach Lungentransplantation über einen Verlauf von 3 Monaten mit rascher Verschlechterung der Flußraten im Bereich der kleinen Atemwege und zunehmender Obstruktion als Folge einer rasch einsetzenden obliterativen Bronchiolitis (BOS, Stadium III). Die Erkrankung ist seit 2 Jahren bei einem FEV₁ von 30% vom Sollwert stabil. Es besteht keine Hypoxie

gredienz durch entsprechende Verlaufskontrollen. Die Blutgasanalyse unter Belastung ist gut reproduzierbar und korreliert gut mit dem klinischen Zustand, eine Hyperkapnie ist ein Zeichen der drohenden irreversiblen respiratorischen Insuffizienz. Der CO-Transfer (Diffusionskapazität) ist ebenfalls pathologisch, aber unspezifisch und schlecht reproduzierbar. Die Perfusion ist reduziert bis aufgehoben (s. Abb. 8.23 a, b). Im klinischen Alltag ist die BAL in der Ausschlußdiagnostik und zur Erfassung infektiöser Komplikationen hilfreich.

Die definitive Diagnose einer OB ist anhand von transbronchialen Biopsien nicht mit Sicherheit zu stellen. Ihre Sensitivität bezüglich des definitiven Nachweises ist abhängig von der Zahl der entnommenen Proben und betrug in mehreren Studien 15–85%. Die offene Lungenbiopsie ist invasiv und insbesondere beim Bestehen eines Vollbildes der OB ist die Morbidität nicht unerheblich. Eine Alternative ist die videoassistierte thorakoskopische Biopsie. Da die steife Lunge sich nach offenen Biopsieverfahren erst verzögert wieder entfaltet, ist eine verlängerte Liegezeit der Thoraxdrainage von mehr als 10 Tagen nicht ungewöhnlich.

Da Kleinkinder zu jung sind, um kooperationsabhängige Lungenfunktionstests standardisiert durchzuführen, ist die Diagnose besonders schwer zu stellen. Auch das Follow-up zum Monitoring der Progredienz gestaltet sich in diesem Lebensalter nicht einfach.

Der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf Vorliegen einer OB nach Lungentransplantation ist in Kap. 3.20 beschrieben.

8.5.5

Prävention und Therapie

Es ist selbstverständlich, daß als erster Schritt versucht werden muß, die individuellen Auslöser der Erkrankung zu entdecken und zu beseitigen. Dies betrifft unter den in der Übersicht 8.15 genannten Ursachen z. B. rezidivierende Aspirationen (Reflux?) sowie toxische Einflüsse.

Grundsätzlich wird nach Sicherung der Diagnose durch bildgebende Diagnostik, Szintigraphie, BAL und im Einzelfall Biopsie ein initialer Therapieversuch mit systemisch wirksamen Steroiden in hoher Dosis vorgenommen, z. B. Prednison 2–4 mg/kg KG/Tag über 4–6 Wochen.

Hierin unterscheidet sich die Therapie der OB nicht von der Behandlung interstitieller Lungenkrankheiten. Ist die systemische Steroidgabe nicht erfolgreich, so müssen ebenso wie in Abhängigkeit von den sich einstellenden Nebenwirkungen Alternativen gefunden werden. Dazu bieten sich folgende Möglichkeiten an, die in Einzelfällen eingesetzt wurden und mit unterschiedlichem Erfolg einhergehen:

- Methylprednisolonstoßtherapie alle 4 Wochen, 10–30 mg/kg KG/Tag für 3 Tage, kombiniert mit einer täglichen und kontinuierlichen Gabe von Hydroxychloroquin in einer Dosis von 10 mg/kg KG/Tag,
- 2) niedrigdosierte Langzeittherapie mit Prednison, z. B. 0,5 mg/kg KG/Tag, kombiniert mit Cyclophosphamidbolustherapie (500 mg/m²) alle 4 Wochen im Sinne einer „Lupusbehandlung“;
- Langzeittherapie mit Ciclosporin, kombiniert mit niedrig dosiertem Prednison.

Die Dauer dieser experimentellen Therapien hängt vom Ausmaß der Nebenwirkungen in Relation zur Verbesserung der Grundkrankheit ab. Als Parameter zur Überwachung helfen neben der Lungenfunktion die wiederholten bildgebenden Verfahren sowie Befunde aus der bronchoalveolären Lavage (Nachweis von Entzündungsmediatoren, Differentialzytologie, durchflußzytometrische Befunde). Letztgenannte sollten aber bezüglich ihrer Aussagekraft im Kindesalter zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht überschätzt werden. Bei der Bronchiolitis obliterans nach Knochmarktransplantation sind verschiedene Therapieverfahren versucht worden, allerdings außerhalb von kontrollierten Studien. Günstig scheinen sich immunsuppressive Maßnahmen von Azathioprin über systemische Glukokortikoide, Cyclophosphamid und Ciclosporin A bis hin zu i.v.-Immunglobulinen auszuwirken. Auch nach Lungentransplantation besteht das Vorgehen in einer Erhöhung der Immunsuppression (Übersicht 8.16).

Alle konservativ zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Verbesserung der Clearance und Infektionsprophylaxe sind indiziert. Über den richtigen Zeitpunkt bzw. die Notwendigkeit der O₂-Insufflation oder die Sinnhaftigkeit der Physiotherapie ist aber im individuellen Fall zu entscheiden. Auch die Auswirkungen einer antiobstruktiven Therapie müssen im Einzelfall evaluiert werden, meist sind β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika nicht wirkungsvoll. Ob eine langdauernde hochdosierte The-

Übersicht 8.16. Therapeutische Optionen bei der obliterativen Bronchiolitis nach Lungentransplantation

- Hochdosierte Kortikosteroide
- Zytolytische Therapie
- Umsetzen von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt
- Methotrexat
- Totale Lymphknotenbestrahlung
- Plasmapherese
- Photopherese
- Retransplantation

rapie mit topischen Steroiden die Progredienz der Erkrankung zu irgendeinem Zeitraum aufhalten kann, ist unklar. Als letzte therapeutische Option steht bei allen Formen der OB die Lungen(re)transplantation zur Verfügung.

Die Möglichkeiten der nichtinvasiven Maskenbeatmung sind begrenzt, da die sich entwickelnde Hyperkapnie hierdurch bei der Bronchiolitis obliterans nur schwer beeinflusst werden kann. Es kann ggf. kann unter Nutzen-Risiko-Abwägung auch die Entscheidung fallen, keine immunsuppressive oder invasive Therapie einzusetzen.

LITERATUR

- Epler GR (1988) Bronchiolitis obliterans and airways obstruction associated with graft-versus-host disease. *Clin Chest Med* 9:551
- Kim MJ, Lee KY (1996) Bronchiolitis obliterans in children with Stevens-Johnson syndrome: follow-up with high resolution CT. *Pediatr Radiol* 26:22–25
- Laraya-Cuasay LR (1989) The interstitial pneumonias. Bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia. In: Laraya-Cuasay LR (ed) *Interstitial lung diseases in children*; vol III. CRC Press, Boca Raton, pp 123–127
- Müller NL, Miller RR (1995) Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 196:3–12
- Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex J-F, Brune J, Cordier J-F (1995) Post-transplant obstructive lung disease („bronchiolitis obliterans“): a clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 8:551–558
- Schultz KR, Green GJ, Wensley D et al. (1994) Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84/9:3212–3220
- Whitehead B, Scott JP, Helms P, Malone M, Macrae D, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J, Elliott M, de Leval M (1992) Technique and use of transbronchial biopsy in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 12/4:240–246
- Whitehead BF, Stoehr C, Finkle G, Patterson G, Theodore J, Clayberger C, Starnes VA (1995) Analysis of bronchoalveolar lavage from human lung transplant recipients by flow cytometry. *Respir Med* 89:27–34
- Workman DL, Clancy J (1994) Interstitial pneumonitis and lymphocytic bronchiolitis/bronchitis as a direct result of acute lethal graft-versus-host disease duplicate the histopathology of lung allograft rejection. *Transplantation* 58:207–213
- Yousem SA (1993) Histological diagnosis of lung rejection. In: Rose ML, Yacoub MH (eds) *Immunology of heart and lung transplantation*. Edward Arnold, London Boston Melbourne Auckland, pp 152–165
- Zeevi A, Rabinowich H, Yousem SA et al. (1991) Presence of donor-specific alloreactivity in histologically normal lung allografts is predictive of subsequent bronchiolitis obliterans. *Transplant Proc* 23:1128–1129

F. RIEDEL

8.6.1**Epidemiologie**

Das Asthma bronchiale im Kindesalter ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Bronchialschleimhaut mit rezidivierenden, spontan oder nach Therapie vollständig oder teilweise reversiblen Obstruktionen der unteren Atemwege. Meistens besteht eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft der Bronchialschleimhaut auf verschiedene exogene und endogene Stimuli und eine atopische Diathese.

Bei der Diagnosestellung ist man bei jüngeren Kindern im wesentlichen auf die Anamnese und die körperliche Untersuchung angewiesen. Bei älteren Kindern kann die Lungenfunktion eine Bronchialobstruktion zeigen, die sich durch eine medikamentöse Bronchodilatation normalisiert, oder es liegen Tagesschwankungen der Lungenfunktionen über 20% vor, die auf einen wechselnden Bronchialtonus hinweisen. Eine bronchiale Hyperreaktivität muß nicht stets vorhanden sein, bis zu einem Drittel der kindlichen Asthmatiker zeigen gelegentlich keine Hyperreaktivität. Aus diesem Grunde haben sich pädiatrische Pneumologen in Europa auf eine *klinische* Definition geeinigt:

Asthma ist episodisch auftretendes Pfeifen oder Husten in einer klinischen Situation, in der Asthma wahrscheinlich ist und andere, seltene Erkrankungen ausgeschlossen werden können.

Morbidität und Mortalität

■ **Prävalenz.** Legt man die oben genannte Asthma-Definition zu Grunde, ist das Asthma die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter mit Prävalenzzahlen um 10% in Mitteleuropa. Nach der „Internationalen Studie über Allergie und Asthma im Kindesalter“ (ISAAC) liegt die Prävalenz von Asthma in den meisten Industrienationen sogar höher als bei uns, wobei die gleichen diagnostischen Kriterien zu Grunde gelegt wurden.

In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz dieser Erkrankung eindeutig angestiegen (Tabelle 8.13),

Tabelle 8.13. Weltweiter Prävalenzanstieg kindlichen Asthmas

Autoren	Zeitraum	Prävalenz [%]
Gergen et al. (USA)	1971–1976	4,8 → 7,6
Burr et al. (England)	1973–1989	5,5 → 12,0
Shaw et al. (Neuseeland)	1975–1989	7,9 → 13,3

dieses wird insbesondere mit der Zunahme der atopischen Erkrankungen insgesamt und mit dem Anstieg der Konzentration von Innenraumallergenen erklärt. Es wird diskutiert, ob die Ausstattung unserer Wohnungen mit Teppichböden und eine bessere Isolierung mit einem geringeren Luftwechsel zu einer stärkeren Belastung der Innenraumluft mit Hausstaubmilben-, Schimmelpilz- und Tierepithelallergenen führt. Daneben scheint auch der Lebensstil in den westlichen Industrienationen (gute hygienische Verhältnisse, Kleinfamilien mit wenigen Geschwistern) von Bedeutung zu sein. Diskutiert wird auch das Zunehmen von mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und in der Folge ein geringeres Geburtsgewicht der Kinder sowie eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten.

Die Zunahme an Asthma ist nicht nur durch eine häufigere Diagnosestellung erklärt. Auch die Krankenhauseinweisungen, insbesondere bei den jüngeren Kindern, haben weltweit zugenommen (Abb. 8.26). In den letzten Jahren konnte in der Bundesrepublik Deutschland wieder ein Rückgang der Krankenhauseinweisungen wegen Asthma, insbesondere aber auch ein Rückgang der Schwere des Asthmas, der Beeinträchtigung der asthmakranken Kinder im alltäglichen Leben und der Schulfehlzeiten beobachtet werden. Dieses ist auf eine wirksamere Asthmatherapie als vor zehn Jahren zurückzuführen.

Vom Säuglingsalter bis zur Pubertät besteht eine Häufung im männlichen Geschlecht, wahrscheinlich bedingt durch kleinere Atemwege bei den Jungen im Vergleich zu den Mädchen; danach kehrt sich das Verhältnis um.

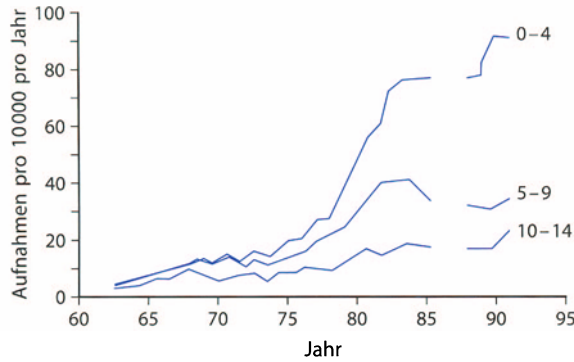


Abb. 8.26. Stationäre Aufnahmen für Asthma in England und Wales in den Jahren 1962–1991, geordnet nach Altersgruppen. (Nach Silverman 1995)

■ **Mortalität.** Die Mortalität an Asthma im Kindesalter ist in den letzten Jahrzehnten in vielen Ländern angestiegen, sie beträgt bei uns derzeit 1–3 pro 10000 und Jahr. Bei retrospektiven Analysen der Todesfälle wird klar, daß fast immer der fatale Ausgang der Erkrankung zu vermeiden gewesen wäre. Als Risikofaktoren gelten:

- eine hohe bronchiale Reaktivität,
- eine nichtvollständig reversible Bronchialobstruktion,
- eine schlechte Compliance,
- eine schlechte ärztliche Überwachung und
- fehlendes Krankheitsempfinden.

Meist kommt es in einer hochakuten Atemwegsobstruktion zu einer letal endenden Asphyxie, selten spielen Herzrhythmusstörungen eine wesentliche Rolle. Ein übermäßiger Gebrauch von β -Mimetika kann additiv von Bedeutung sein (s. unten).

■ **Erkrankungsspektrum.** Die meisten kindlichen Asthmatiker haben eine leichte Form der Erkrankung: 2 Drittel sind als mild einzustufen, 25% als mittelschwer. Nur bei 10% der Asthmatiker besteht eine schwere Erkrankung mit:

- täglichen Symptomen,
- einer Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit,
- häufigen Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt,
- einer chronisch-pathologischen Lungenfunktion,
- nächtlicher Atemnot.

Bei diesen Patienten handelt es sich stets auch um schwere Atopiker.

Bei einem Drittel der kindlichen Asthmatiker beginnt die Erkrankung im 1. Lebensjahr, die Hälfte aller Asthmatiker haben Symptome vor dem 3. Lebensjahr, 80% vor dem 6. Lebensjahr. Somit ist ein Neubeginn von Asthma im Schul- bzw. Adoleszentenalter selten.

8.6.2 Ätiologie

Genetik

Asthma bronchiale kommt in Atopikerfamilien gehäuft vor, es wird von einer multifaktoriellen genetischen Ursache mit unterschiedlicher Phänotypexpression ausgegangen. Der genetische Einfluß auf das Asthma bronchiale ist überwiegend durch die Genetik der Atopie bedingt. Hier werden mehrere Gene diskutiert, so z. B. das Gen für die β -Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors (Fc ϵ RI), das auf dem Chromosom 11 lokalisiert ist (11q13) und überwiegend maternal vererbt wird, ein sog. väterliches „imprinting“ wird vermutet. Desweiteren liegen die Gene für die IgE-Regulation (Interleukin 4, 5, 3, GM-CSF) auf dem Chromosom 5 (5q31), in deren unmittelbarer Nachbarschaft sich auch das Gen für bronchiale Hyperreaktivität und für bestimmte Mutationen der β -adrenergen Rezeptoren befinden. Hieraus erklärt sich auch die enge Korrelation zwischen Atopie und bronchialer Hyperreaktivität, die in einer epidemiologischen Untersuchung aufgezeigt wurde.

■ **Manifestationsfaktoren.** Aufgrund der hohen Diskordanz bei eineiigen Zwillingen weiß man, daß auch exogene Manifestationsfaktoren bei entsprechender genetischer Veranlagung von Bedeutung sind. Da man bei ca. einem Drittel der Bevölkerung eine immunologisch definierte Atopie finden kann, ist die genetische Belastung entsprechend hoch, nur ein Teil der genetisch belasteten Kinder entwickelt aber tatsächlich eine Atopie bzw. ein Asthma (Abb. 8.27).

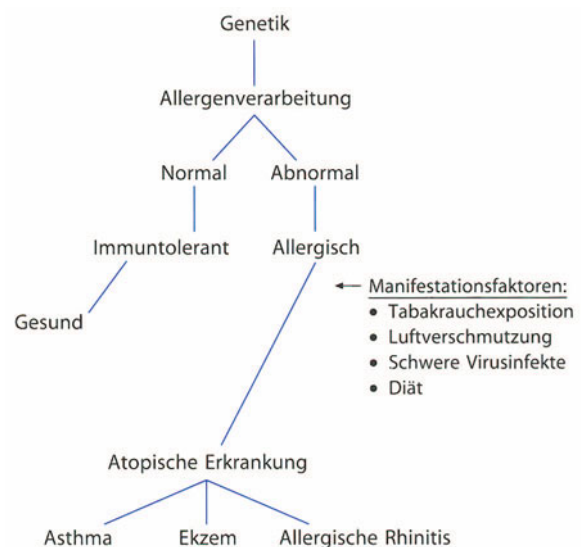


Abb. 8.27. Entstehung der Allergie

Als Manifestationsfaktoren werden u. a. Umwelteinflüsse und immunmodulatorische Effekte von Infektionen diskutiert.

Allergie

Bei fast allen Asthmatikern läßt sich im Laufe der Kindheit eine allergische Disposition nachweisen, auch wenn dieses in den ersten Lebensjahren häufig nicht gelingt. Allein eine positive Familienanamnese für Atopie ist ein Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln und somit auch an Asthma zu erkranken (Tabelle 8.14). Eine atopische Dermatitis bei einem Kind prädisponiert ebenfalls zur späteren Entwicklung von Asthma, bei der Hälfte aller kindlichen Asthmatiker findet man auch klinische Hinweise für eine atopische Dermatitis.

Allergene

■ **Hausstaubmilbe.** Die Liste der verantwortlichen Allergene wird angeführt von der Hausstaubmilbe. Für dieses Allergen konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Allergendichte in den ersten Lebensjahren und dem Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben bzw. einer Asthmaentwicklung nachgewiesen werden. Die früher vermuteten Grenzen für ein solches Risiko von 2–10 µg Hausstaubmilbenallergen Der p1 pro g Staub haben sich jedoch nicht bestätigt. Bei der Hausstaubmilbendichte spielen, neben der Zusammensetzung des Bettes, Teppiche, Sofamöbel und die Luftfeuchtigkeit eine wesentliche Rolle. Die Hausstaubmilbe kann nur in feuchtem und warmem Klima überleben.

■ **Katzenallergen.** Das Katzenallergen Fel1 ist ein weiteres sehr potentes Allergen, das durch seine ge-

ringe Größe (3–10 µm) lange in der Luft verbleibt und tief in die Atemwege eindringen kann. Man findet dieses Allergen auch in Bereichen, in denen sich nie eine Katze aufgehalten hat, und nach Abschaffen der Katze persistiert es in Wohnungen über viele Monate.

■ **Pollen/Pilze.** Bei den Pollen spielen insbesondere die Birkenpollen und die Gräserpollen eine Rolle. Im Spätsommer und Herbst sind auch die Schimmelpilze *Alternaria* und *Cladsporium* von Bedeutung, deren Sporen wesentlich kleiner sind als die Pollen und somit gut in die Lunge eindringen können. Im Innenraum können neben der Hausstaubmilbe und den Tierepithelien auch *Aspergillus* und *Penicillium* in Bad und Küche vorhanden sein, gegebenenfalls sogar in Klimaanlage.

■ **Nahrungsmittel.** Nahrungsmittel spielen bei der Auslösung asthmatischer Beschwerden selten eine Rolle, sie können aber bei sensibilisierten Patienten die bronchiale Hyperreaktivität indirekt erhöhen und dazu beitragen, daß durch andere Faktoren eine obstruktive Episode ausgelöst wird. Dieses ist insbesondere bei Fisch, Ei und Nuß der Fall.

Frühe Sensibilisierung

Entscheidend ist offensichtlich der frühe Kontakt mit einem Allergen. Von Tierexperimenten weiß man, daß ein sehr früher Allergenkontakt nicht zu einer Toleranzentwicklung, sondern zu einer Sensibilisierung führt: die nach einem Kontakt mit einem neuen Antigen normal einsetzende IgE-Produktion wird nicht herunterreguliert, sondern persistiert somit.

Schon intrauterin kommt es, evtl. bedingt durch mütterliche Mediatoren bei maternalen atopischen Diathese, zu einer abnormen T-Zellreifung, so daß bei Geburt gelegentlich schon ein hohes Nabelschnur-IgE als Zeichen eines erhöhten Risikos für eine Atopie gefunden wird.

Tabelle 8.14. Risiko für Atopieentwicklung mit 7 Jahren in Relation zur Familienanamnese (FA). (Nach Kjellman 1977)

Familienanamnese	Risiko [%]
Negativ für Atopie	10
Ein Elternteil atopisch	20
Geschwister atopisch	35
Beide Eltern atopisch	42
Eltern atopisch, gleiche Manifestation	75

Umwelt

Umweltfaktoren gehören zu den Manifestationsfaktoren eines Asthma bronchiale bei einer entsprechenden genetischen Disposition (Abb. 8.27). Zu den wichtigsten Faktoren zählt die Tabakrauchexposition, insbesondere bei mütterlichem Rauchen.

Tabakrauchexposition

Besonders die pränatale Tabakrauchexposition durch Rauchen der Mutter im letzten Teil der Schwanger-

schaft führt zu einer Häufung von Asthma. Im 1. Lebensjahr ist die Lungenfunktion von Kindern, die auf diese Weise dem Tabakrauch exponiert waren, schlechter als die von nichtexponierten Kontrollkindern, zum anderen zeigen viele dieser Kinder bereits im 1. Lebensmonat eine höhere bronchiale Reaktivität. Somit sind Effekte auf die Lungenmechanik durch pränatale Tabakrauchexposition zu vermuten, die evtl. das gesamte Leben persistieren. Diese Effekte bestehen unabhängig von einer möglichen Induktion einer Atopie durch Tabakrauchexposition, für die es in der Literatur widersprüchliche Hinweise gibt.

Postpartale Tabakrauchexposition führt bei bereits bestehendem Asthma zu einer Verschlechterung des Asthmas mit Zunahme des Medikamentenbedarfs.

Luftverschmutzung

Die ursprüngliche Vermutung, daß Luftverschmutzung durch Schwefeldioxyd und Staub zu der vermehrten Asthmaprävalenz der letzten Jahrzehnte beigetragen habe, konnte in vergleichenden Untersuchungen zwischen West- und Osteuropa nicht bestätigt werden: in durch Schwefeldioxyd und Staub stark belasteten Gebieten in Osteuropa und der ehemaligen DDR lag die Prävalenz von allergischem Asthma und Allergien insgesamt niedriger als in relativen Reinluftgebieten im Westen. Häufiger wurde allerdings in den verschmutzten Gebieten Bronchitis, definiert als Husten und Auswurf, gefunden. In den Reinluftgebieten war hingegen eine höhere Konzentration von Stickstoffdioxyd und Ozon zu verzeichnen, also von verkehrsbedingten Abgasen. Derzeit ist nicht klar, inwieweit diese moderne Form der Luftverschmutzung zu einem erhöhten Atopierisiko beiträgt. Dieselrußpartikel jedenfalls können bei experimentellem Einsatz die Immunreaktion der Schleimhaut in Richtung IgE-Produktion verschieben. Gesichert ist, daß durch Luftschadstoffe wie Schwefeldioxyd, Stickstoffdioxyd, Ozon und Staub ein bereits bestehendes Asthma verschlechtert werden kann.

Andere Umweltfaktoren

Neben der Luftverschmutzung scheinen aber auch andere Faktoren für die Zunahme des Asthmas in den westlichen Industrienationen verantwortlich zu sein, wie z.B. die oben erwähnte Allergenbelastung in modernen Haushalten, die Kleinfamilie mit einer deutlich reduzierten Infekthäufigkeit in den 1. Lebensjahren und auch moderne Ernährungsgewohn-

heiten: ein Mangel an antioxidativen Stoffen wie bestimmten Fettsäuren (Omega-3-Fettsäuren z.B. in Fischöl), Retinol, Vitamin C in frischem Gemüse und Früchten, bzw. Vitamin E. Auch Selenmangel könnte eine Rolle spielen, da die Glutathionperoxidase als wesentliches Antioxydans selenabhängig ist. Antioxydanzien sind besonders wichtig bei einer hohen inhalativen Belastung durch Oxydanzien wie Ozon bzw. bei der Antagonisierung von Entzündungsmediatoren, die im Rahmen einer chronisch-allergischen Entzündung entstehen (s. auch 8.6.3).

Virusinfektionen

Über 80% der Asthmaexazerbationen im Kindesalter werden durch virale Atemwegsinfektionen ausgelöst. Meist handelt es sich um Rhinoviren, währenddessen im Säuglings- und Kleinkindalter das respiratorische Synzytialvirus (RSV) dominiert (Tabelle 8.15). Durch den Virusinfekt kommt es auch zu einem Anstieg der bronchialen Hyperreaktivität, die u. U. über einen längeren Zeitraum persistieren kann. Rhinoviren haben als Hauptrezeptor bestimmte Adhäsionsmoleküle, die bei Asthmatikern vermehrt auf der Schleimhaut exprimiert sind (ICAM-1), deshalb kommt es bei Asthmatikern auch häufiger zu einem Angehen einer Virusinfektion.

Die Virusinfektion selbst führt zu einer Transformation der Epithelzellen mit Bildung von verschiedenen Mediatoren, die die asthmatische Entzündung potenzieren, wie Interleukin(IL-) 6 und 8 bzw. dem Granulozyten-Monozyten-colony-stimulating-Faktor (GM-CSF). Im Tiermodell kann man zeigen, daß eine Virusinfektion auch die inhalative Sensibilisierung gegenüber einem Allergen fördert.

Im Säuglingsalter bestehen aufgrund der kleinen Atemwege häufig virusinfekt-ausgelöste obstruktive Atemwegssymptome ohne Assoziation zur Atopie, hier liegt nur in einem kleinen Prozentsatz ein Asthma vor. Die Langzeitprognose der virusinduzierten obstruktiven Säuglingsbronchitis ist somit gut (s. 8.6.8).

Epidemiologische Studien der jüngeren Zeit haben gezeigt, daß in Familien mit wenigen Geschwi-

Tabelle 8.15. Bedeutung der Viren als Auslöser von Asthma

Alter	Virustyp
Säugling	RS → Parainfluenza → Adenovirus
Kleinkind	RS-/Adeno → Parainfluenza → Rhinovirus
Schulkind	Rhino → RS-/Parainfluenza-/Adeno → Influenzavirus

sterkindern und folglich einer gerade im 1. Lebensjahr geringen Infekthäufung die Prävalenz von atopischen Erkrankungen höher liegt als in Familien mit vielen Geschwistern und einer hohen Infekthäufigkeit. Ein immunmodulatorischer Effekt von Virusinfekten wird somit diskutiert. In die gleiche Richtung gehen Beobachtungen aus Japan, die zeigen, daß Tuberkulinreagenten niedrige IgE-Spiegel und eine geringere Allergieinzidenz aufweisen.

Bronchiale Hyperreaktivität

Die bronchiale Hyperreaktivität, also die Überempfindlichkeit der Bronchien auf unspezifische Reize wie kalte Luft, körperliche Belastung bzw. Bronchokonstriktiva wie Metacholin, Histamin oder Carbachol (Übersicht 8.17) tritt bei Asthma bronchiale so häufig auf, daß die amerikanische Atemwegsgesellschaft (ATS) sie zu einem Teil ihrer diagnostischen Kriterien gemacht hat. Mittlerweile ist von Fallstudien an Kindern jedoch bekannt, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt nur bei 2 Dritteln aller Asthmatiker eine bronchiale Hyperreaktivität nachzuweisen ist, andererseits aber ein Drittel aller Kinder mit bronchialer Hyperreaktivität keine asthmatischen Symptome aufweisen. Der Überlappungsbereich für die bronchiale Hyperreaktivität zwischen Gesunden und Asthmatikern ist somit groß.

Es wird nicht nur eine enge Assoziation zwischen bronchialer Hyperreaktivität und Asthma gefunden, sondern auch zwischen bronchialer Hyperreaktivität und Atopie.

Übersicht 8.17. Auslöser obstruktiver Symptome bei bronchialer Hyperreaktivität

- Körperliche Belastung/Hyperventilation
- Kalte/trockene Luft
- Osmotisch (hypertone Salzlösung, Aqua dest.)
- Pharmakologisch
 - Histamin (Nebenwirkung: Flush, Husten),
 - Metacholin (kaum Nebenwirkungen)
 - Carbochol (selten angewandt)
- Emotional (Streß, Lachen, Weinen)

Dieses kann damit zusammenhängen, daß ein wesentliches Regulationsgen für die IgE-Synthese in direkter Nachbarschaft zu dem Gen liegt, das die bronchiale Hyperreaktivität kodiert.

Chronisch-allergische Reaktionen an der Schleimhaut sowie Virusinfektionen können die bronchiale Hyperreaktivität weiterhin erhöhen. Der Grad der bronchialen Hyperreaktivität korreliert auch mit der Schwere der asthmatischen Erkrankung, wenngleich wegen einer großen Streubreite der Daten in Einzelfällen hieraus keine Schlußfolgerung möglich ist.

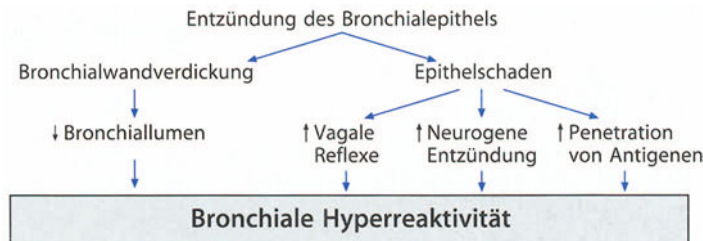
Pathogenese der bronchialen Hyperreaktivität

Als Entstehungsmechanismus der erhöhten bronchialen Reaktivität (s. 1.3.5) wird neben genetischen Einflüssen eine entzündliche Reaktion der Bronchialschleimhaut, z.B. auf dem Boden einer Atopie, diskutiert (Abb. 8.28). So kommt es bei Nichtatopikern im Rahmen von Virusinfektionen und Schadstoffinhalationen zu einem vorübergehenden Anstieg der bronchialen Reaktivität, chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Mukoviszidose oder die chronisch-neonatale Lungenerkrankung gehen ebenfalls mit einer bronchialen Hyperreaktivität einher.

Am Anfang steht also die entzündliche Reaktion der Bronchialschleimhaut. Diese führt über Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen und Entzündungszellen zur Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen und somit zur Amplifikation der Entzündung. Durch Epithelzerstörung kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Schleimhaut und zur Freilegung von cholinergen Irritant-Rezeptoren. Durch Erregung dieser afferenten cholinergen Fasern kann es dann auch zur reflexbedingten Bronchialobstruktion kommen.

Säuglinge und junge Kleinkinder haben eine höhere bronchiale Reaktivität als ältere Kinder, bedingt durch einen erhöhten Tonus der glatten Muskulatur und eine relative Dicke der Bronchialwand im Vergleich zum Lumen. Mit zunehmendem Alter sinkt die bronchiale Reaktivität, wenn nicht eine allergische Entzündung oder Virusinfekte diese natürliche Entwicklung negativ beeinflussen.

Abb. 8.28. Zusammenhang zwischen Entzündung und bronchialer Hyperreaktivität



Weitere Ursachen

Gastroösophagealer Reflux

Ein gastroösophagealer Reflux wird häufig bei Asthmatikern gefunden. Er kann sekundär durch eine Erhöhung des transdiaphragmalen Drucks bei obstruktiven Atemwegserkrankungen entstehen und dann zu schwer beeinflussbaren nächtlichen Asthmaepisoden führen. Bei erheblicher Überblähung der Lungen ist auch die Kardia offen. Eine regelmäßige Theophyllinmedikation kann zu einer Relaxation des unteren Ösophagusphinkters führen und somit einen gastroösophagealen Reflux fördern. Der Reflux hat überwiegend eine vagovagale Reflexbronchokonstriktion durch den sauren pH im unteren Drittel des Ösophagus zur Folge, Mikroaspirationen aufgrund eines gastropharyngealen Refluxes von Magensäure spielen wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.

Selten ist der gastroösophageale Reflux primär die Ursache einer asthmatischen Reaktion, dieses kommt gelegentlich beim nichtallergischen, sog. „intrinsischen“ Asthma vor. Sollten Symptome wie nächtliche Asthmabeschwerden und Sodbrennen in diese Richtung weisen, ist eine sorgfältige Refluxdiagnostik indiziert.

Frühgeburtlichkeit

Allein die Frühgeburtlichkeit prädisponiert zur Entwicklung einer bronchialen Hyperreaktivität, auch ohne daß eine Sauerstoffgabe oder gar eine Beatmung notwendig war. Hierfür werden sowohl genetisch bedingte Anomalien im Bereich der autonomen Regulation als auch schädigende Umgebungseinflüsse auf die unreife Lunge diskutiert.

Eine ausgeprägte bronchiale Hyperreaktivität mit häufiger Entwicklung eines Asthmasyndroms ist die Folge der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung, die meist in Folge einer Langzeitbeatmung aufgrund von Frühgeburtlichkeit entsteht. Die Prognose dieser chronisch-neonatalen Lungenerkrankung ist jedoch günstig, im Schulkindesalter verlieren sich meistens die Symptome. Häufig findet man jedoch mit sensiblen lungenphysiologischen Techniken auch dann noch eine bronchiale Hyperreaktivität und leichte Veränderungen im Bereich der Atemwege.

Beteiligung der oberen Atemwege

Die Schleimhäute der extrathorakalen oberen Atemwege, Nase und Nasennebenhöhlen sind bei asthmakranken Kindern häufig geschwollen und führen zu einer anhaltend behinderten Nasenatmung. Dadurch

wird insbesondere in den Herbst- und Wintermonaten die Inspirationsluft nicht ausreichend befeuchtet. Die Reizempfindlichkeit der Schleimhäute von Trachea und Hauptbronchien wird verstärkt. Bei ständig behinderter Nasenatmung ist eine Asthmatherapie wenig erfolgversprechend.

Als Ursache dieser Schleimhautschwellung ist eine unspezifische und allergenbedingte chronische Entzündung anzusehen, während eine bakterielle Infektion eher selten ist.

Die anhaltende Schleimhautschwellung insbesondere im Bereich der Nasennebenhöhlen führt zur Diagnose einer Sinusitis (chronische Sinusitis) und zur Vorstellung, daß diese Sinusitis – z.B. durch nächtliches Abfließen von Sekret in die tiefen Atemwege – Ursache der asthmatischen oder bronchitischen Symptome sein könnte (sinobronchiales Syndrom).

Diese Vorstellung ist unbewiesen. Richtig ist vielmehr, daß die Schleimhäute sowohl des oberen als auch des intrathorakalen Respirationstraktes grundsätzlich den vergleichbaren Schädigungen ausgesetzt sind und ein ähnliches Reaktionsmuster zeigen. Darüber hinaus sind nasobronchiale Reflexreaktionen nachgewiesen.

8.6.3

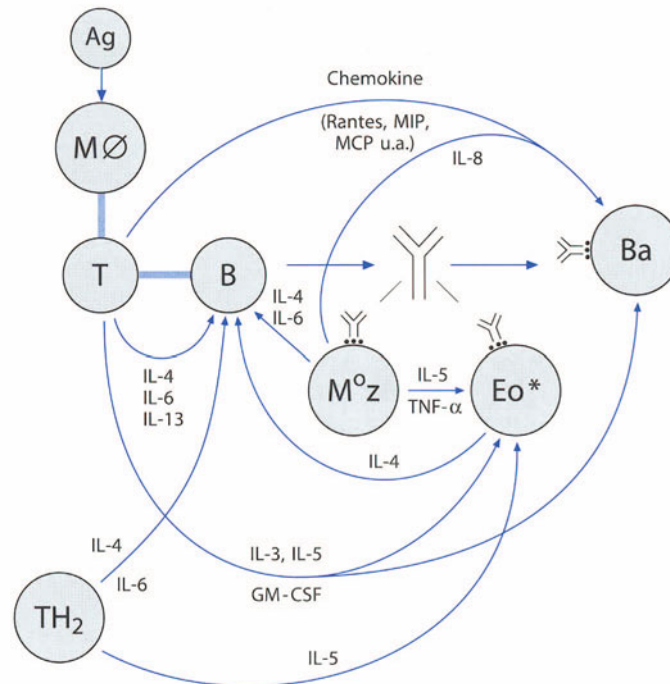
Pathogenese

Aus Bronchialschleimhautbiopsien bei Asthmatikern ist seit den 80er Jahren bekannt, daß Asthma – unabhängig vom klinischen Schweregrad – mit einer chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut einhergeht. An dieser chronischen Entzündung nehmen nicht nur ortsständige und eingewanderte Entzündungszellen wie Mastzellen, Eosinophile und Lymphozyten teil, sondern auch die Strukturzellen der Bronchialwand wie Epithel- und Endothelzellen, Fibroblasten bzw. Muskelzellen. Alle diese Zellen interagieren miteinander. Bei atopischem und nicht-atopischem („intrinsischem“) Asthma liegen sehr ähnliche Veränderungen vor, so daß man von einer einheitlichen Reaktion des Bronchialepithels ausgehen muß.

Immunologische Mechanismen der Entzündung

■ **Sensibilisierung.** Auslöser einer entzündlichen Reaktion ist meist ein durch die inhalative Sensibilisierung bedingter Mechanismus: Ein Allergen wird in einer das Allergen verarbeitenden dendritischen Zelle im Epithel aufgenommen, prozessiert und im regionalen Lymphknoten den T-Lymphozyten präsentiert. Diese führen dann über einen Kontakt mit B-Zellen zu einer spezifischen IgE-Produktion (Abb. 8.29).

Abb. 8.29. Pathogenese der allergischen Entzündung. *MØ* Makrophage, *T* T-Lymphozyt, *B* B-Lymphozyt, *MZ* Mastzelle, *Eo* Eosinophile, *Ba* Basophile, *TH₂* T-Helferzelle vom Subtyp 2, *Ag* Antigen, *IL* Interleukin, *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor, *GM-CSF* Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, *RANTES* „regulated on activated normal T-cell expressed and secreted“, *MIP* „macrophage inflammatory protein“, *MCP* „monocyte chemoattractive protein“



■ **IgE-Rezeptoren.** Das spezifische IgE kann sich nun an IgE-Rezeptoren binden, die auf verschiedenen Zellen wie Mastzellen, Basophilen und auch Eosinophilen als hochaffine Rezeptoren sitzen, während Monozyten, Makrophagen, Thrombozyten und T-Lymphozyten sowie dendritische Zellen niedrigaffine IgE-Rezeptoren aufweisen.

Erst die Kreuzvernetzung zweier hochaffiner Rezeptoren durch ein Allergen bei erneutem Allergenkontakt führt zu einer Aktivierung verschiedener Proteine und somit z. B. bei der Mastzelle zur Ausschüttung von Histamin, zur Neusynthese von Prostaglandinen und Leukotrienen sowie über Transkriptionsfaktoren zur Produktion von Zytokinen, z. B. im Fall der Mastzelle von IL-3, -4, -5, -6, Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und GM-CSF. Dieses Zytokinspektrum begünstigt eine vermehrte Ausreifung von T-Helferzellen vom Typ TH₂, die wiederum vermehrt IL-4, -5 und -6 produzieren. Diese Zytokine führen dann dazu, daß reife B-Zellen beim Kontakt mit aktivierten T-Zellen zu weiterer IgE-Produktion angeregt werden (Abb. 8.29).

■ **B-Zell-Aktivierung.** Auch B-Zellen haben niedrigaffine IgE-Rezeptoren und sind in der Lage, den Komplex „Rezeptor-IgE-Allergen“ zu internalisieren. Nach enzymatischer Zerlegung des Allergens wird dieses über den MHC-Klasse-2-Komplex einer T-Zelle gegenüber präsentiert, die somit aktiviert wird und dann mit anderen B-Zellen kooperieren kann (Abb. 8.29).

■ **Mastzellen.** Die subepitheliale Mastzelle ist die wichtigste Effektorzelle beim Asthma, sowohl für die frühe allergische Reaktion, als auch für die Chronifizierung des Asthmas. Sie besitzt, wie oben beschrieben, hochaffine IgE-Rezeptoren und ist in der Lage, bei entsprechender Aktivierung durch ein Allergen Histamin freizusetzen mit der Folge der Bronchokonstriktion, Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Außerdem werden noch Prostaglandin D₂, die Interleukine IL-3, 4, 5, 6 und 8 sowie TNF- α sezerniert. TNF- α wiederum fördert die Expression von Adhäsionsmolekülen, die Granulozytenmigration und weitere Zytokinfreisetzung. Das Mastzellenenzym Tryptase hat eine Bedeutung bei der Regulation der neuralen Entzündung (s. unten), steigert die Effektivität von Histamin und führt auch zur Chronifizierung der Reaktion. Die Mastzellenchymase hingegen fördert die Sekretfreisetzung aus den mukösen Drüsen.

■ **Eosinophile.** In zweiter Linie werden speziell über IL-5 Eosinophile angelockt, deren Überlebensdauer durch GM-CSF über Hemmung der Zellapoptose verlängert wird. Eosinophile produzieren wiederum erneut Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-4 und GM-CSF) und enthalten eine Reihe von toxischen Stoffen wie das „major basic protein“ (MBP), das toxisch für Epithelzellen und Pneumozyten ist, als auch das „eosinophile derived neurotoxin“ (EDN), das Epithelzellen und Pneumozyten zerstört. Die eosinophile Peroxydase (EPO) bildet Sauerstoffradikale und ist somit ebenfalls an einer Zellschädigung beteiligt, wie auch

das eosinophile kationische Protein (ECP). Wesentlich ist auch die Freisetzung von plättchenaktivierendem Faktor (PAF), der die Gefäßpermeabilität steigert, bronchiale Muskulatur konstringiert und selbst Eosinophile anlockt und aktiviert. Mit den Eosinophilen assoziiert ist somit die verzögerte allergische Reaktion nach 5–12 h.

■ **T-Lymphozyten.** T-Lymphozyten treten erst nach 24 h auf und sind in Biopsien beim Asthma weniger in der Zahl als mehr in der Aktivität erhöht, sie exprimieren also Aktivitätskriterien wie den IL-2-Rezeptor (CD 25) und das HLA-DR-Molekül.

Viele Effekte der T-Lymphozyten werden durch Zytokine gesteuert, die nach Antigenstimulation über Transkriptionsfaktoren (z.B. den Nuklearfaktor Kappa- β) durch Gentranskription und -translation produziert werden. Je nach Zytokinspektrum unterscheidet man 2 verschiedene T-Helfer-Zellen: TH₁ mit Sekretion von IL-2, TNF- α und GM-CSF, und TH₂ mit Sekretion von IL-4, -5, -6, TNF- α sowie GM-CSF. Das letztgenannte Zytokinspektrum ist bei Asthma von besonderer Relevanz, da IL-4 die B-Zellen zur IgE-Produktion anregt (s. oben) und IL-5 bzw. GM-CSF für das Anlocken und die Lebensdauer der Eosinophilen wichtig sind. T-Zellen mit diesem Zytokinspektrum sind bei symptomatischen kindlichen Asthmatikern sogar vermehrt im peripheren Blut nachweisbar, werden unter diesen Zytokinen aktiviert und reagieren dann IgE-unabhängig. Weitere Entzündungszellen werden durch sog. Chemokine angelockt und aktiviert. Hier sind insbesondere RANTES („regulated on activated normal t-cells expressed and secreted“) sowie das „macrophage inflammatory protein“ (MIP) und das „monocyte chemoattractive protein“ (MCP) zu nennen.

■ **Basophile.** Bei der verzögerten allergischen Reaktion spielen auch die Basophilen eine besondere Rolle, sie haben hochaffine IgE-Rezeptoren und dringen aktiv in das Gewebe ein. Auch sie können Histamin freisetzen und werden durch die im Gewebe vorhandenen Zytokine wie IL-3, -5 und -8 sowie GM-CSF, MCP, MIP und RANTES stimuliert (Abb. 8.29).

Chronische Entzündung

In den Entzündungszellen kommt es durch Induktion von bestimmten Genen zu veränderter Zytokin-, Enzym- und Rezeptorenbildung. Eine wesentliche Rolle hierbei spielen Transkriptionsfaktoren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren u.a. Gene, die die Stickstoffmonoxyd(NO-)synthese, die Cyclooxygenasebildung und die Aktivierung von T-Zellen durch Expression des IL-2-Rezeptors steuern. Auch

andere Mediatoren wie IL-1- β , GM-CSF, RANTES und die Adhäsionsmoleküle ICAM („intercellular adhesion molecule“)-1, das für das Einwandern von Leukozyten wichtig ist, sowie VCAM-1, das für die Rekrutierung der Eosinophilen aus der Zirkulation sorgt, werden beeinflusst.

■ **Umbauprozesse.** Eine Schlüsselrolle spielt der Transkriptionsfaktor Nuklearfaktor Kappa- β insbesondere bei den Makrophagen und den Epithelzellen (Abb. 8.30). Die Makrophagen setzen neben GM-CSF, IL-1 und TNF- α diverse Wachstumsfaktoren frei, die die Myofibroblastenaktivität erhöhen. Zusammen mit Endothelin, einem von den Epithelzellen freigesetzten Mediator, kommt es zu einer Vermehrung der extrazellulären Matrixkomponente in der Submukosa: Kollagen 1, 3 und 4, Laminin und Fibronectin werden vermehrt in der Retikularschicht unterhalb der Basalmembran angeordnet, die dadurch lichtmikroskopisch verbreitert wirkt. Über diese Form der Fibrose werden somit strukturelle Veränderungen geschaffen, die nach einem bindegewebigen Umbau irreversibel werden. Zusätzlich kommt es zu einer Hypertrophie der glatten Muskulatur mit einer Fältelung der Mukosa, die dann die pathophysiologisch vorhandene Steifheit der Bronchuswand erklärt.

Auch die Epithelzellen haben viele Rezeptoren. Sie wirken regulatorisch auf den Muskeltonus über relaxierende Faktoren und modulieren nervale Entzündung durch die Synthese von Endopeptidase (s. unten). Über Zytokinfreisetzung beeinflussen sie

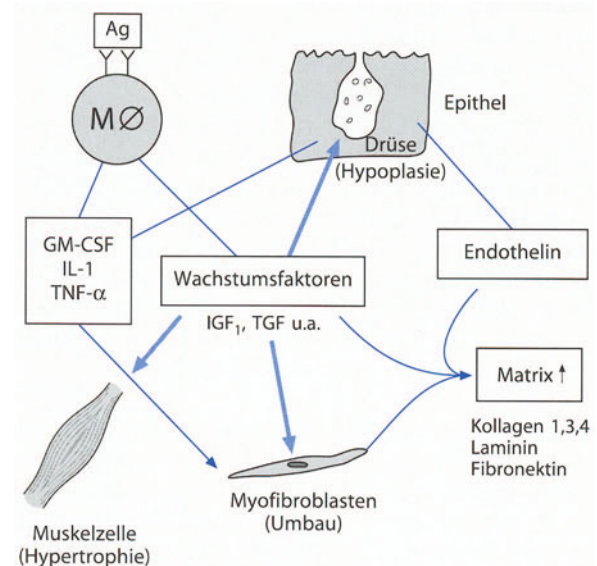


Abb. 8.30. Chronifizierung der allergischen Reaktion – Fibroseentstehung. IGF Interstitial Growth Factor, TGF Transforming Growth Factor; weitere Abkürzungen s. Abb. 8.29

ebenfalls die Funktionen von Entzündungszellen und amplifizieren über Wachstumsfaktoren die Entzündung und den Umbau.

Neben dem Auftreten von Entzündungszellen und der zunehmenden Fibrose unterhalb der Basalmembran kommt es zu einer vermehrten Gefäßdurchlässigkeit und somit zu einer Schwellung im Bereich der Adventitia und der Submukosa. Die Mukussekretion der hypertrophen Drüsen wird gesteigert. Ferner findet man auch Drüsen im Bereich der peripheren Bronchien, in denen beim Gesunden solche Drüsen nicht zu finden sind.

Somit ergibt sich das folgende pathologisch-histologische Bild des chronischen Asthmas:

- Ödem,
- Muskelzellhypertrophie,
- Epithelschädigung,
- Mukusdrüsenhyperplasie,
- subepitheliale Kollagendeposition,
- epitheliale und subepitheliale Entzündungszellen.

Autonomes Nervensystem/Neuropeptide

Das autonome Nervensystem hat eine Kontrollfunktion

- bei dem Tonus der Bronchialmuskulatur,
- bei der Sekretion von Drüsen,
- bei der Permeabilität der Bronchialgefäße und
- bei der Einwanderung von Entzündungszellen.

Das adrenerge Nervensystem ist in der Lunge nur spärlich vorhanden, die Stoffe Adrenalin und Noradrenalin führen über eine relaxierende Wirkung zu

einer Protektion gegenüber bronchokonstriktiven Reizen.

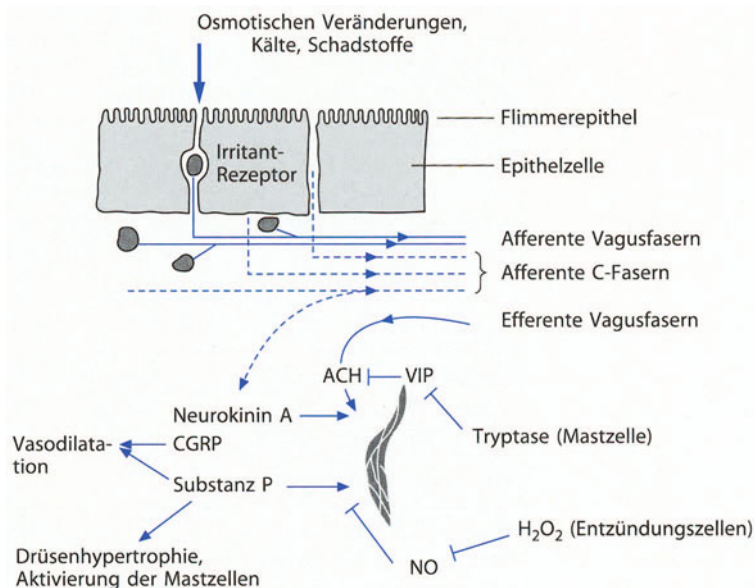
Hingegen ist das cholinerge Nervensystem in den größeren und mittleren Atemwegen dicht vertreten. Efferenzen aus dem Vagus kern führen über parasympatische Ganglien in den Bronchien direkt zur glatten Muskulatur und zur serösen Drüse. Afferente Fasern über den Vagus werden z.B. durch Schwefeldioxyd, Histamin, kalte Luft oder Entzündungsmediatoren gereizt. Außerdem kommt es über Dehnungsrezeptoren bei tiefer Inspiration zu einer Reizung, die dann zur Einleitung der Expiration führt (Herring-Breuer-Reflex). Dieser Reflex ist beim Asthma, bedingt durch die chronische Überblähung, von Bedeutung und führt zu einer Verlängerung der Expiration.

Das nichtadrenerge-nichtcholinerge (NANC) Nervensystem beinhaltet schnelleitende C-Fasern, die ebenfalls durch Reize wie Kälte, Schadstoffe oder Osmolalitätsveränderungen in den Atemwegen bei Hyperventilation über einen antidromen Axonweg direkt zur lokalen Freisetzung von den Neuropeptiden Substanz P und Neurokinin A führen können (Abb. 8.31).

Diese als Tachykine bezeichneten Substanzen bewirken eine Bronchokonstriktion, Substanz P führt auch zu einem Ödem und zu einer Hypertrophie der Goblet-Drüsen. Außerdem werden Mastzellen und Makrophagen aktiviert.

Epithelzellen enthalten ein Enzym, das diese Neuropeptide abbaut, die neutrale Endopeptidase. Durch Tabakrauchschädigung, nach Virusinfekten und auch nach Mykoplasmeninfektionen ist das Epithel nicht mehr in der Lage, ausreichend neutrale

Abb. 8.31. Neurogene Mechanismen beim Asthma. ACH Acetylcholin, VIP vasoaktives intestinales Peptid, CGRP „calcitonin gene related peptide“, NO Stickstoffmonoxid, H_2O_2 Wasserstoffperoxyd



Endopeptidase zu bilden, die Wirkung der Neuropeptide wird somit verlängert.

Bei dem NANC-Nervensystem gibt es auch einen inhibitorischen nicht-adrenergen Schenkel: das vaso-intestinale Peptid (VIP), das die Wirkung von Acetylcholin und der NO-Synthetase antagonisiert. Die NO-Synthetase synthetisiert Stickstoffmonoxyd mit bronchodilatatorischer Wirkung. Bei einer hohen entzündlichen Aktivität wird das VIP allerdings durch Mastzelltryptase und das NO durch H_2O_2 aus Entzündungszellen vorzeitig abgebaut und somit die inhibierende Wirkung verringert. Die Folge einer chronischen Entzündung ist somit eine Perpetuierung der pathologischen Effekte des cholinergen und des NANC-Nervensystems mit einer Erniedrigung der Schwelle für weitere Reize.

8.6.4

Diagnostik

Anamnese

Die Diagnose eines Asthma bronchiale im Kindesalter ergibt sich oft allein aus einer ausführlich erhobenen Anamnese. Nur selten sind zur Diagnosefindung weitere Untersuchungen notwendig. Wiederholte Symptome von anfallsartigem Husten, Pfeifen und Kurzatmigkeit, insbesondere nachts oder

nach körperlicher Belastung, lassen ein Asthma diagnostizieren. Ebenso sind wiederholte „Lungenentzündungen“ oder chronischer Husten über mehr als 6 Wochen nach einem Virusinfekt deutliche Hinweise auf ein Asthma, auch wenn pfeifende Atmung nicht beschrieben wurde. Der positive Ausgang eines Therapieversuches mit einem inhalativen Bronchodilatator ist bei chronischem Husten im Vorschulalter der beste Indikator für das Vorliegen eines Asthmas.

Neben einer gründlichen allergologischen Eigen- und Familienanamnese mit Hinblick auf Asthma, Heuschnupfen und Neurodermitis sollten die in Tabelle 8.16 aufgelisteten Fragen gestellt werden.

Körperliche Untersuchung

Größe und Gewicht geben einen wichtigen Aufschluß über die Entwicklung des Kindes. Durch eine chronische Hypoxie bei Asthma kann das Wachstum zurückbleiben, nach Therapieintensivierung und Besserung der Gesamtsituation kann mit einem Aufholwachstum gerechnet werden.

Patienten mit schwerem chronischen Asthma sind häufig dystroph, nicht zuletzt auch wegen der vermehrt zu leistenden Atemarbeit. Diese Asthmafolgen können aber heute durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten vermieden werden.

Tabelle 8.16. Anamnestische Daten

Symptome	Husten, Pfeifen, Atemnot, Stechen in der Brust
Allergologische Eigen- und Familienanamnese	Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis
Auslöser	Staub, Pollen, Tierepithelien, Infekte, körperliche Belastung, emotionale Faktoren
Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität oder Nachtschlaf	Nächtlicher Husten Husten oder Atemnot nach Belastung
Tageszeitliche oder saisonale Schwankungen	Dominanz nächtlicher Beschwerden Symptome nur im Sommer
Häufigkeit, Dauer und Schwere der Asthmaepisoden	Genauere Daten notwendig
Medikamentenbedarf	Dauer- und Akuttherapie, Ansprechen
Umgebungsanamnese	Schlafzimmer, Staub, Tabakrauch, Haustiere, Teppiche, Pflanzen
Frühere Atemwegserkrankungen, saures Aufstoßen	
Chronisch behinderte Nasenatmung, Nasenpolypen	

Bei der klinischen Untersuchung findet man gelegentlich eine Thoraxdeformierung im Sinne eines Faßthorax mit vergrößertem antero-posteriorem Durchmesser (Abb. 8.32) als Zeichen einer chronischen Überblähung und Harrison-Furchen als Ausdruck einer frühen und häufigen Dyspnoe.

Die Ruheatmung kann auch im schubfreien Intervall leicht beschleunigt sein oder es findet sich sogar eine leichte Lippenzyanose. Trommelschlegelfinger oder Uhrglasnägel sind jedoch bei Asthmatikern selten anzutreffen.

Die Auskultation im symptomfreien Intervall ergibt häufig keine Zeichen einer Obstruktion wie Giemen oder trockene expiratorische Nebengeräusche.

Durch Aufforderung zur forcierten Expiration läßt sich eine latente Obstruktion der großen Bron-

chien auskultatorisch erfassen. Bei nichtkooperativen Kleinkindern genügt eine leichte manuelle Thoraxkompression in der Expiration bei gleichzeitiger Auskultation. Eine Obstruktion der kleinen Bronchien läßt sich auskultatorisch nur an der Abschwächung des Atemgeräusches erfassen (stille Obstruktion), Giemen wird nicht gehört.

Auf die Untersuchung der oberen Atemwege sollte großen Wert gelegt werden, da mit dem Asthma oft eine chronische Rhinitis assoziiert ist. Diese führt zu einer Mundatmung, die wiederum die Anwärmung, Anfeuchtung und Reinigung der Atemluft (Funktion der Nase) verhindert und somit die asthmatischen Beschwerden verschlimmert. Bei einer chronischen Rhinitis imponieren die Schleimhäute häufig livide und geschwollen, gelegentlich auch akut entzündet mit schleimigem Sekret. Aufgrund der allgemeinen Schleimhautschwellung im Rachenbereich (große Adenoide) liegt nicht selten ein chronisches Seromukotympanon mit einer Hörminderung vor. Nasale Polypen hingegen lassen an ein im Kindesalter seltenes „intrinsisches“ Asthma mit einer Analgetikaüberempfindlichkeit oder an eine Mukoviszidose denken.

Eine gründliche Untersuchung der Haut soll auch Minimalformen der Neurodermitis wie trockene Haut, eingerissene Ohrläppchen oder die doppelte Lidfalte (Dennie-Morgan-Falte) als Zeichen einer atopischen Diathese aufzeigen.

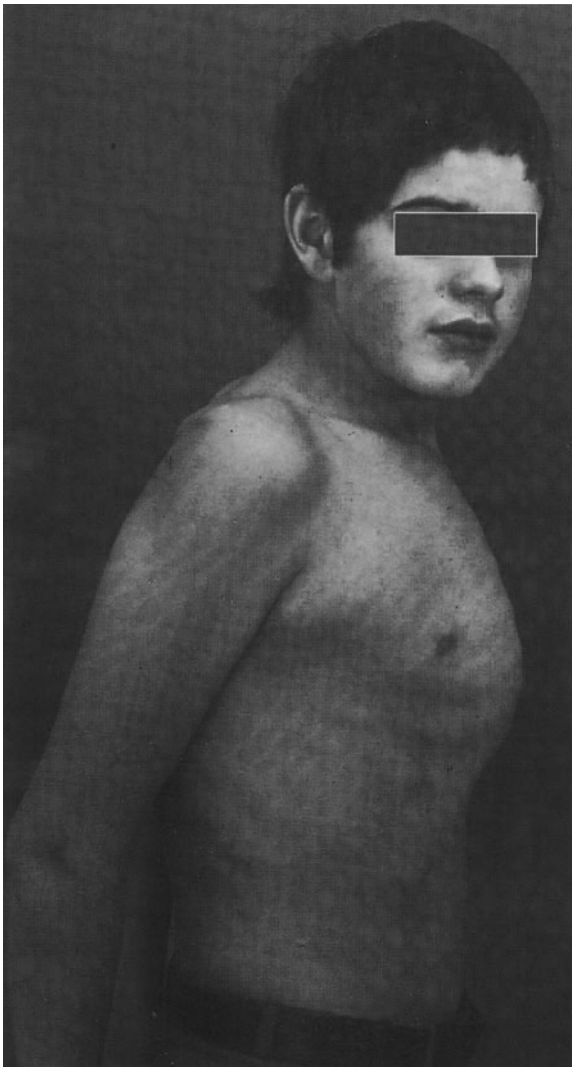


Abb. 8.32. Typische schwere Thoraxdeformierung bei chronischer Überblähung

Bildgebende Verfahren

Bei jedem Asthmtiker sollte in unklaren Fällen, insbesondere bei Ersterkrankung in den ersten Lebensjahren, ein Röntgenbild des Thorax in 2 Ebenen angefertigt werden, um differentialdiagnostisch zu erwägende kongenitale Anomalien oder andere Erkrankungen auszuschließen.

Im akuten Anfall bringt eine Röntgenuntersuchung des Thorax kaum wesentliche Informationen. Sie ist indiziert bei Verdacht auf Pneumothorax oder großflächige Atelektasen (z. B. eines Lungenlappens bei Mukoidverlegung). Bei chronischem Asthma findet man häufig im symptomfreien Intervall eine vermehrte perihiläre, peribronchiale Zeichnung als Ausdruck der chronischen Entzündung des Bronchialsystems, eine Überblähung und gelegentlich kleinere Atelektasen. Die Indikation zur Wiederholung des Röntgenbildes sollte bei einem schweren Asthmaanfall oder bei einem lokalisierten Auskultationsbefund, der auf größere Atelektasen oder einen Pneumothorax hinweist, gestellt werden.

Ein Röntgenbild der Nasennebenhöhle diagnostisch oder therapeutisch weiter, da eine Schleimhautschwellung im Bereich der

Nasennebenhöhlen bzw. eine Sinusitis bei Asthma häufig nachzuweisen sind. Die Ultraschalluntersuchung der Nasennebenhöhlen ist zwar eine nicht-strahlenbelastende Methode, aber die Schleimhautschwellungen entgehen dem Untersucher häufig. Wichtig ist deshalb die Anamnese und die klinische Untersuchung der Nase.

Allergologische Diagnostik

Eine sorgfältig durchgeführte allergologische Anamnese (s. 2.7.2) ergibt meistens ausreichend Hinweise auf eine atopische Diathese. Unterstützend kann das Vorhandensein einer Eosinophilie im peripheren Blutbild ($> 400/\mu\text{l}$) herangezogen werden wie auch ein erhöhtes Immunglobulin E (IgE) im Serum, bestimmt mit einem „Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay“ (ELISA) oder einem „Radio-Immuno-Assay“ (RIA). Ein erhöhtes Serum-IgE hat nur eine Sensitivität von ca. 80%, aber eine sehr hohe Spezifität, da parasitäre Erkrankungen, die auch zu einer IgE-Erhöhung führen können, heute sehr selten sind. Sehr hohe IgE-Spiegel finden sich z. B. bei einer aktiven Neurodermitis oder bei einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose, die bei schwerem Asthma mit allergischer Reaktion auf eine Schimmelpilzbesiedlung vorkommen kann. Extrem erhöhte IgE-Werte findet man auch bei dem Hyper-IgE-Syndrom, bei dem schwere bakterielle Infektionen der Lunge und der Haut das klinische Bild eines Asthmas mit Neurodermitis imitieren können, obwohl keine klassische Allergie vorliegt.

■ **Spezifisches IgE.** Trotz eines erhöhten spezifischen IgEs, z. B. gegen bestimmte Pollen, kann der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum im altersgemäßen Normbereich liegen. Hier hilft dann nur die Untersuchung von spezifischem IgE gegen die häufigsten Inhalationsallergene wie Hausstaubmilbe, Tierepithelien, Pollen und Schimmelpilz weiter, wie er als Screeningtest in ELISA-Form von verschiedenen Firmen angeboten wird. Eine wesentliche Indikation für diesen Suchtest ist die Frage, ob bei einem bestimmten Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung oder mit chronischem Husten eine atopische Diathese vorliegt und somit ein Asthma angenommen werden kann. Sollten ein oder mehrere sensibilisierende Allergene in Verdacht stehen, kann nach einem bestimmten spezifischen IgE im Serum mit dem Radioallergosorbenttest (RAST) oder dem Enzymallergosorbenttest (EAST) gesucht werden. Spezifisches IgE gegen Hühnereiweiß ist z. B. gegen Ende des 1. Lebensjahres ein sensitiver Marker für eine atopische Diathese.

■ **Prick-Test.** An kutane Mastzellen fixiertes spezifisches IgE kann durch eine Hauttestung mit dem jeweiligen Allergen erfaßt werden. Im Kindesalter wird überwiegend der Prick-Test angewandt, der die Patienten wenig belastet und nach 15–20 min abgelesen werden kann. Durch Histaminliberation tritt dann im Falle einer positiven Reaktion eine Quaddel auf, deren Durchmesser ein Maß für die Sensibilisierung darstellt. Durch den Vergleich mit gleichzeitig getesteter Histamin- und Kochsalzlösung als Positiv- bzw. Negativkontrolle ist eine Differenzierung des Grades der Sensibilisierung möglich.

■ **Allgemeine Hinweise.** Lediglich bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, einer Urticaria factitia oder bei jungen Säuglingen, die wenig zellgebundenes IgE und einen niedrigen Histamingehalt der kutanen Mastzellen haben, kann der Hauttest irreführen, in diesem Fall ist der Nachweis von spezifischem IgE im Serum vorzuziehen.

Sinn der beschriebenen allergologischen Diagnostik ist, festzustellen, ob bei einem Patienten eine atopische Diathese vorliegt. Bei diesbezüglich positiver Eigen- oder Familienanamnese erübrigt sich somit oft eine allergologische Untersuchung. Man sollte nicht den Umfang einer häuslichen Allergensanierung von positiven oder negativen Allergietesten auf bestimmte Allergene wie Hundehaare oder Hausstaubmilbe abhängig machen. Beim Nachweis einer atopischen Diathese ist bei gesichertem und klinisch relevantem Asthma eine weitestgehende Allergenreduktion vorzunehmen, unabhängig von den Ergebnissen der spezifischen allergologischen Diagnostik und unabhängig von anamnestischen Angaben über möglicherweise auslösende Faktoren. Zum einen liefern die beschriebenen Allergieuntersuchungen an der Haut oder im Blut keine Angaben über die aktuelle Sensibilisierung an den Bronchien, zum anderen ist bei einer atopischen Diathese jederzeit die Neuentwicklung einer Sensibilisierung möglich, wenn man lange genug dem Allergen ausgesetzt ist. Außerdem ist die Sensitivität des Prick-Tests unterschiedlich gut, bei Tierepithelien liegt sie oft sehr niedrig.

Wichtig ist die Frage, gegen welche Allergene ein Asthmatiker sensibilisiert ist, lediglich bei einer geplanten Immuntherapie, z. B. bei einem Patienten mit Pollenasthma (s. u.).

Lungenfunktionsuntersuchung

Die Lungenfunktionsuntersuchung ist ein wichtiges Instrument zur objektiven Sicherung der Diagnose einer reversiblen Bronchialobstruktion bzw. einer bronchialen Hyperreaktivität. Sie dient auch zur

differentialdiagnostischen Klärung von unklaren Atembeschwerden, hat aber ihre wesentliche Bedeutung in der Steuerung der medikamentösen Therapie bei chronischem Asthma bronchiale.

Möglich ist eine Lungenfunktionsuntersuchung meist erst ab dem 6. Lebensjahr und auch dann nur bei einem kooperativen Kind. In der akuten Asthmaepisode erlaubt die Bestimmung einfacher Parameter (z.B. des Atemspitzenflusses, Peak flow) eine bessere Erfassung des Schweregrades der jeweiligen Asthmaepisode als die klinische körperliche Untersuchung. Auch der objektivierbare Nachweis eines positiven Effektes von Bronchodilatoren ist so möglich.

Bei chronischem Asthma sind Lungenfunktionsmessungen im symptomfreien Intervall zur Steuerung und Überprüfung der Langzeittherapie unverzichtbar. Insbesondere wird nur so die häufig von Patienten, Eltern und den behandelnden Ärzten nicht wahrgenommene „stille“ Obstruktion der kleinen Bronchien mit Lungenüberblähung erfaßt.

■ **Lungenfunktionsparameter.** Wichtige Obstruktionsparameter sind der Atemwegswiderstand als Maß der Weite der großen Bronchien, das intrathorakale Gasvolumen als Maß einer Überblähung und, besonders in der Praxis, die Fluß-Volumen-Kurve. Diese beinhaltet den Spitzenfluß als Parameter der großen Bronchien und den maximalen expiratorischen Fluß bei 25% der Vitalkapazität (MEF_{25}) als Maß für die Obstruktion der peripheren Bronchien. Die Sollwerte für die beschriebenen Lungenfunktionsparameter werden meist auf die Körperlänge bezogen und haben eine große Streubreite. Vergleichbar sind v.a. die *intraindividuellen* Veränderungen der Parameter im Laufe der Erkrankung.

Forcierte expiratorische Lungenfunktionsmanöver können selbst zu einer leichten akuten Bronchialobstruktion führen (Spirometerasthma). Zudem sind der Peak flow und die Einsekundenkapazität (FEV_1) sehr von der willkürlichen Anstrengung des Patienten bei der Untersuchung und somit von der Mitarbeit abhängig.

Trotzdem ist es bei einigen Schulkindern und Jugendlichen mit mittlerem und schwerem chronischen Asthma, die die Veränderung ihrer Erkrankung nicht ausreichend wahrnehmen, sinnvoll, Peak-flow-Messungen mit hierzu entwickelten preiswerten, aber zuverlässigen Heimgeräten durchführen zu lassen, um danach die häusliche Therapie zu steuern. Eine hohe tägliche Variabilität der Peak-flow-Werte ist auch ein Maß für die Ausprägung der bronchialen Hyperreaktivität.

■ **Bronchiale Reaktivität.** Ist bei einem Patienten mit chronischem Husten oder mit nächtlicher Atemnot

die Diagnose „Asthma“ nicht sicher zu stellen, hilft die Messung der unspezifischen bronchialen Reaktivität häufig weiter, die bei den meisten Kindern mit Asthma deutlich erhöht ist. Bei der Messung der unspezifischen bronchialen Reaktivität haben inhalative Provokationen mit Histamin und Methacholin in ansteigenden Konzentrationen bis zum Eintreten einer signifikanten Bronchialobstruktion (z.B. Abfall der Einsekundenkapazität um 20% des Ausgangswertes) die höchste Sensitivität. Andere Methoden nutzen z.B. den bronchokonstriktorischen Effekt einer isokapnischen Hyperventilation mit kalter Luft (Kaltluftprovokation, -10°C bis -20°C über 4 min bei 75% des Atemgrenzwertes) aus. Osmotisch bedingte Veränderungen in der Trachea und den großen Bronchien spielen hierbei die wesentliche auslösende Rolle. Über einen ähnlichen Mechanismus kommt es auch beim Anstrengungsasthma zur bronchialen Obstruktion, dieses läßt sich im Lungenfunktionslabor am besten auf einem Laufband durch submaximale Belastung über 6–8 min provozieren.

Zu den diagnostischen Kriterien des Asthmas gehört auch die Reversibilität einer Bronchialobstruktion, die durch Bestimmung von Obstruktionsparametern vor und nach Inhalation mit Betamimetika (Bronchospasmodolysetest) geprüft wird.

Für spezifische inhalative Provokationen mit Allergenen gibt es kaum noch Indikationen, da durch Hautteste und In-vitro-Diagnostik ausreichend sensible Instrumentarien zur Allergiediagnostik zu Verfügung stehen (s. 2.7.2).

8.6.5 Differentialdiagnose

Nicht jedes expiratorische Giemen bedeutet Asthma, so wie auch nicht jeder Asthmatiker giemt. Die Kombination von expiratorischer Dyspnoe mit Giemen, Husten bzw. trockenen und z.T. feuchten Rasselgeräuschen hat eine breite Differentialdiagnose (Tabelle 8.17).

Da eine Allergie in der Bevölkerung häufig ist, können auch verschiedene Erkrankungen gemeinsam mit einem Asthma bronchiale vorkommen, so daß differentialdiagnostische Überlegungen immer dann angestellt werden müssen, wenn der Patient auf eine antiasthmatische Therapie nicht anspricht. Gegen Asthma als alleinige Ursache der Beschwerden sprechen Befunde wie Gedeihstörung, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger, Stridor, Beginn in der Neonatalperiode, Symptome bei Nahrungsaufnahme, plötzlicher Beginn und im Röntgenbild persistierende Infiltrate.

Insbesondere die kleine Gruppe der sog. „intrinsic“ Asthmatiker, bei der man keinen Anhalt für

Tabelle 8.17. Differentialdiagnose obstruktiver Atemwegserkrankungen

Erkrankung	Hinweise
Asthma bronchiale	Episodisch, Auslöser Infekte oder Allergene
Akute virale obstruktive Bronchitis	Atemwegsinfekt, häufig Säuglingsalter
Bronchiolitis	Atemwegsinfekt, Epidemie mit RS-Viren
Laryngotracheobronchitis	Inspiratorischer Stridor
Mukoviszidose	Gedeihstörung
Tracheobronchomalazie	Wenig beeinträchtigt, chronisch
Anatomische Einengung des Tracheobronchialsystems	Chronisch, früher Beginn
Fremdkörperaspiration	Plötzlich, meist einseitige Symptome
Primäre Ziliendyskinesie	Chronische Sinusitis
Rezidivierende Nahrungsaspirationen/tracheoösophageale Fistel	Symptome bei Nahrungsaufnahme
Linksherzversagen	Bei Vitium cordis (Shunt)
Immunmangel	z. B. IgA-Mangel
Hyperventilationssyndrome	Jugendliche, Anamnese
Larynxdysfunktion	Jugendliche, plötzlich
Gastroösophagealer Reflux	Saures Aufstoßen, nächtliche Symptome
Chronische neonatale Lungenerkrankung	Anamnese

eine atopische Diathese findet (s. unten), bedarf einer umfassenden Abklärung inklusive einer bronchologischen Diagnostik, denn die Diagnose „intrinsic“ Asthma ist bei Kindern eine seltene Auschlussdiagnose.

Gerade im Säuglings- und Kleinkindalter ist die Abgrenzung zwischen virusbedingten obstruktiven Bronchitiden und der Erstmanifestation eines Asthma bronchiale schwierig (s. 8.6.8).

Die Mukoviszidose kann im Kleinkindalter mit asthmaphähnlichen Symptomen verlaufen, deshalb sollte bei allen Asthmatikern mit chronischen Beschwerden ein Schweißtest zum Ausschluß dieser Erkrankung durchgeführt werden. Später kann die Mukoviszidose mit einem Asthmasyndrom kombiniert sein und sich unter entsprechender antientzündlicher oder antiasthmatischer Therapie deutlich bessern.

Fehlbildungen, die zu einer Verengung der Bronchien oder der unteren Trachea führen, sind meist nur bronchoskopisch zu diagnostizieren. Diese Stenosen neigen im Rahmen von interkurrenten Virus-

infekten zu einer weiteren Lumeneinengung durch Schleimhautschwellungen und können somit ein episodisches Asthma imitieren. Fehlbildungen sind v. a. in den ersten beiden Lebensjahren von Bedeutung.

Am häufigsten wird im 1. Lebensjahr bronchoskopisch die Tracheobronchomalazie, eine Instabilität des Knorpelgerüsts im Tracheobronchialbaum, gefunden. Es kommt hierbei zu einem expiratorischen Kollaps des dysplastischen Knorpels. Diese Erkrankung hat eine gute Prognose und ist nach einigen Jahren nicht mehr nachzuweisen. Sekundär kommt es zu Tracheobronchomalazien durch Kompression des Knorpels von außen, z. B. durch ein abnorm verlaufendes Gefäß, das dann zu einer pulsierenden Einengung der Trachea oder eines Hauptbronchus führen kann. Wenn eine Obstruktion, insbesondere im Säuglingsalter, persistiert, sollte stets eine bronchologische Untersuchung durchgeführt werden. Mit speziellen Lungenfunktionstechniken in diesem Alter kann die Indikation zur Bronchoskopie präzisiert werden.

Bei plötzlich auftretenden und nicht reversiblen Atemnotzuständen muß bei älteren Säuglingen und Kleinkindern immer eine Fremdkörperaspiration ausgeschlossen werden. Wenn das Aspirationsereignis länger zurückliegt, werden häufig die anamnestischen Angaben der Eltern ungenau, auch kann sich die Symptomatologie verändern. So führt z.B. eine aspirierte Erdnuß durch Lipoproteine und Lektine rasch zur lokalen Entzündung der Bronchialschleimhaut oder sogar zur allergischen Sensibilisierung mit entsprechender Reaktion. Als Spätkomplikation nach Fremdkörperaspiration werden Atelektasen bishin zu lokalisierten Bronchiektasen gesehen. Eine Bronchoskopie mit evtl. Entfernung eines Fremdkörpers ist die Maßnahme der Wahl, sobald anamnestisch oder klinisch ein begründeter Verdacht besteht. Eine seitengleiche Belüftung der Lungen oder ein normales Thoraxröntgenbild schließen eine Aspiration nicht aus.

Eine primäre Ziliendyskinesie geht mit rezidivierenden Bronchopneumonien und chronischen Sinusitiden einher, doch können durch Sekretretention auch obstruktive Symptome im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen. Bei entsprechendem Verdacht (Klinik, Familienanamnese) kann die Diagnose durch Funktionsuntersuchung der Zilien oder durch elektronenmikroskopische Aufarbeitung von Schleimhautbiopsien mit zilientragenden Zellen gesichert werden.

Mikroaspirationen von saurem Mageninhalt kommen insbesondere bei zerebral behinderten Kindern vor und können über einen Vagusreiz auch bei normaler bronchialer Reaktivität zu Bronchialobstruktion führen. Selten wird eine tracheoösophageale Fistel erst jenseits der Neugeborenenperiode durch pulmonale Symptome bei Aspiration von flüssiger Nahrung auffällig.

Im jungen Säuglingsalter kann ein Linksherzversagen im Rahmen eines dekompensierten konnatalen Vitium cordis über eine Lungenstauung zu Kompression der Bronchien führen und somit eine asthmatische Erkrankung imitieren. Die sorgfältige Auskultation des Herzens, das Röntgenbild des Thorax und das fehlende Ansprechen auf die antiasthmatische Therapie führen zur Diagnose und verhindern eine falsche und ineffektive Therapie mit Bronchodilatoren.

Chronische bronchopulmonale Infektionen oder häufig rezidivierende schwere Infekte sind wesentliche Hinweise auf einen Immundefizit. Sollten die Infektionen bezüglich Häufigkeit und Schwere über das normale altersabhängige Maß hinausgehen, müssen die Serumimmunglobuline, die spezifische Antikörperproduktion und bei niedrigem Serum-IgA auch das sekretorische IgA im Speichel untersucht werden, um einen humoralen Immunman-

gel bzw. einen sekretorischen IgA-Mangel auszuschließen.

Ein Hyperventilationssyndrom trifft man nahezu ausschließlich bei Jugendlichen und Erwachsenen an. Im Vordergrund stehen hierbei Angst, Dyspnoe und Tachypnoe bei jedoch normaler Belüftung der Lunge und einem normalen Auskultationsbefund. Beruhigung und evtl. Rückatmung mit Hilfe eines Plastikbeutels führen rasch zu einer Linderung der psychogenen Atemnot.

Eine Stimmlippendysfunktion kann ebenfalls zu pfeifender Atmung mit Atemnot führen, die auf eine normale bronchodilatatorische Inhalationstherapie nicht anspricht. Hierbei handelt es sich um eine pathologische Adduktion der anterioren Stimmlippenanteile bei Ein- und gelegentlich auch bei Ausatmung im Sinne einer Konversionsneurose. Zur Diagnostik ist eine flexible Laryngoskopie in der jeweiligen Situation nötig, hilfreich ist auch das rasche Ansprechen auf Benzodiazepine. Die Therapie besteht aus psychotherapeutischen Maßnahmen und Stimmtherapie.

8.6.6 Klinik des Asthmas

Einteilung

■ **Allergisch/nichtallergisch.** Generell wird das Asthma danach eingeteilt, ob eine atopische Diathese vorliegt und somit allergische Reaktionen als Auslöser einer Asthmaepisode möglich sind. Dieses ist bei mehr als 95 % der Kinder mit Asthma bronchiale der Fall. Bei den meisten Kindern bestehen jedoch noch andere Auslöser, wie z. B. Infekte der Atemwege oder körperliche Anstrengung. Diese Gruppe faßt man als „gemischtes“ Asthma zusammen (85%) und stellt sie den Kindern gegenüber, bei denen ausschließlich allergische Reaktionen auslösend sind, wie z. B. Pollenasthmatiker (ca. 10%), bzw. den „intrinsic“ Asthmatikern, bei denen keine atopische Diathese vorliegt (Tabelle 8.18).

Bei dem intrinsic Asthma sind die gleichen pathogenetischen Mechanismen wie bei den atopi-

Tabelle 8.18. Einteilung des Asthmas

Extrinsisches Asthma	ca. 10%	Nur allergisch bedingt
Gemischtes Asthma	> 85%	Allergische und nicht-allergische Auslöser
Intrinsisches Asthma	< 5%	Keine allergische Diathese oder Auslöser

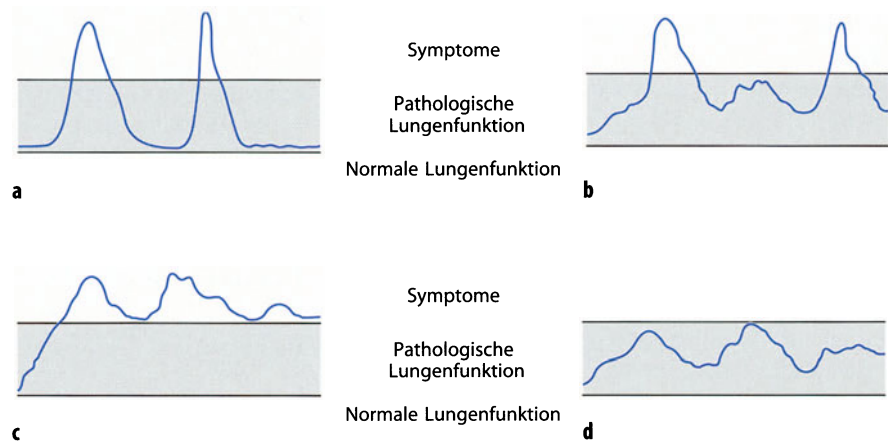
Tabelle 8.19. Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale

Grad	Symptome ^a	Lungenfunktion (im Intervall)	GdB ^b	Deutsche Atemwegsliga
I	< 5 Episoden/Jahr (selten)	Normal	Unter 50%	Leicht
II	6–12 Episoden/Jahr (monatlich)	Normal	50–69%	Leicht
III	> 12 Episoden/Jahr (wöchentlich)	Leichte Überblähung und periphere Obstruktion	70–99% Hilflosigkeit	Mittel
IV	Dauerbeschwerden (täglich) oder maligne Asthmakrisen	Deutliche Überblähung und periphere Obstruktion	100% Pflegebedürftigkeit	Schwer

^a Als Asthmaepisode wird ein Zustand von Atemnot in Ruhe für die Dauer von mindestens 6 h bezeichnet.

^b Grad der Behinderung nach dem Bundessozialhilfegesetz (BSHG).

Abb. 8.33 a–d. „Eisbergkonzept“ des Asthmas; **a** akut-intermittierendes Asthma; **b–d** chronisches Asthma: **b** mit akuten Episoden, **c** mit Dauerbeschwerden, **d** ohne subjektive Symptome. (Nach Biermann und Pearlman 1990)



schen Asthmaformen von Bedeutung, auch hier hat die subepitheliale Mastzelle mit ihren Mediatoren und die TH₂-Zelle mit ihrem spezifischen Zytokinmuster eine wesentliche, die Entzündung anstoßende Bedeutung, auch wenn die Stimulation der Zellen nicht über die Antigenbindung an IgE-Moleküle erfolgt.

■ **Schweregrad.** Ein anderer Einteilungsmodus, der für die Form der Therapie sehr viel wichtiger ist, unterscheidet 4 Schweregrade je nach Häufigkeit der asthmatischen Episoden pro Jahr und nach der Lungenfunktion im symptomfreien Intervall (Tabelle 8.19). Nicht alle Asthmaformen im Kindesalter lassen sich anhand dieser Gradeinteilung klassifizieren, wie z. B. der chronische Husten als Zeichen der chronisch asthmatischen Bronchitis ohne wesentliche Beeinträchtigung des Kindes.

Die Deutsche Atemwegsliga hat in einem aktuellen Konsensusbericht nur 3 Stufen zugrundegelegt, wobei Stufe 1 der Einteilung Grad 1 und 2 nach Tabelle 8.19 entspricht, also ein Asthma mit normaler Lungenfunktion im symptomfreien Intervall. Die

weitere Differenzierung nach Häufigkeit der Episoden pro Jahr auch bei normaler Lungenfunktion ist jedoch deshalb nicht unwichtig, da bereits bei häufigen asthmatischen Beschwerden nach dem derzeitigen Kenntnisstand eine früh einsetzende antiinflammatorische Dauertherapie indiziert ist, um eine Chronifizierung der Erkrankung zu verhindern. Unter einer solchen Therapie soll der Schweregrad des Asthmas sich bessern, d. h. die Symptome seltener werden bzw. die Lungenfunktion sich normalisieren. Eine Lungenfunktionsuntersuchung bei höhergradigem Asthma ist auf jeden Fall notwendig, da man sonst den Schweregrad des Asthmas nicht erfasst. Dieses wird in dem sogenannten „Eisbergkonzept“ von Biermann und Pearlman (Abb. 8.33 a–d) deutlich.

Asthmaauslöser

Neben den Allergenen spielen überwiegend virale Atemwegsinfekte bei der Asthmaauslösung eine wesentliche Rolle, im Kindesalter konnte dieses für über

80% der Asthmaepisoden gezeigt werden. Selten können auch einmal bakterielle Infektionen, wie Pertussis, Mycoplasma- oder Chlamydia-pneumoniae-Infektionen von Bedeutung sein. Sicher beeinflussen Infektionen die bronchiale Hyperreaktivität und können so eine vorbestehende asthmatische Erkrankung verschlechtern.

Asthmatische Reaktionen werden ferner durch die Inhalation von kalter und trockener Luft ausgelöst, so z. B. bei der Hyperventilation im Rahmen von körperlicher Belastung. Auch die Inhalation von Ozon erhöht die bronchiale Reaktivität und kann bei Asthmatikern vermehrt zu Symptomen führen. Außerdem konnte von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß eine Ozonexposition die spezifische Reaktion auf Allergene bei vorausgegangener Sensibilisierung verstärkt. Dieses ist insbesondere bei Pollenallergikern im Sommer bei hohen Ozonkonzentrationen von klinischer Bedeutung.

Farben und Sprays werden von vielen Asthmatikern nicht vertragen, auch Wetterwechsel oder hormonale Ereignisse, wie z. B. die Menstruation, werden häufig als Auslöser angegeben, ohne daß hierfür klare pathogenetische Mechanismen aufgezeigt werden können.

Einige kindliche Asthmatiker reagieren auf die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika im Sinne eines Analgetikaasthmas. Selten können bei Asthmatikern auch Nahrungsmittelzusatzstoffe asthmatische Beschwerden auslösen. Gesichert ist jedoch der negative Einfluß einer Tabakrauchexposition bei bestehendem Asthma. Zum Zusammenhang zwischen gastro-ösophagealem Reflux und asthmatischen Beschwerden s. 8.6.2.

Bei älteren Kindern mit chronischem Asthma wird nicht selten ein zeitlicher Zusammenhang zwischen emotionalem Streß, Lachen oder Weinen und obstruktiven Symptomen gesehen. Auf dem Boden einer chronisch-asthmatischen Entzündung der Schleimhaut können auch psychogene Einflüsse über nervale Mechanismen als initialer Stimulus wirken: Beeinflussung der vagovagalen Reflexbronchokonstriktion. Eine für die kindlichen Asthmatiker typische psychische Konstellation besteht nicht, bedenkt man, daß bei bis zu 12% der Kinder einer Normalbevölkerung psychische Störungen vorhanden sein können.

Akuter Asthmaanfall

Pathophysiologie

Der akuten asthmatischen Reaktion liegt pathophysiologisch eine Obstruktion der intrathorakalen Atemwege zugrunde. Diese ist bedingt durch Bron-

chokonstriktion, Schleimhautödem und Dyskrie mit Mukostase. Die Obstruktion führt zu einer Zunahme des Atemwegwiderstandes und zu einer Überblähung der Lungen, da es bei Expiration zu einem vorzeitigen Verschuß der kleinen Bronchien vor Ende der Ausatmung kommt.

Eine Erhöhung der transmuralen Drücke bedingt eine weitere Kompression der Atemwege. Bei chronischer Überblähung bildet sich eine anatomische Thoraxdeformierung im Sinne eines Faßthorax aus. Die Ruheatmung erfolgt dann auf einem erhöhten Inspirationsniveau mit abgeflachten Rippen und mit der Folge einer erhöhten inspiratorischen Atemarbeit. Auch die erhöhte elastische Vorspannung durch die überblähte Lunge führt zu einem Mehr an Atemarbeit.

Ferner kommt es durch regionale Unterschiede im Atemwegwiderstand zu einer ungleichen Ventilation der einzelnen Lungenabschnitte und somit zu einer lokalen Veränderung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse. Die Folge ist eine Hypoxie, die häufig sogar bei symptomfreien Patienten mit Asthma gefunden werden kann. Die hypoxiebedingte Hyperventilation führt zunächst zu einer Hypokapnie, da das CO₂ leicht über die alveolo-kapilläre Membran diffundiert. Erst durch Zunahme der Obstruktion und Verringerung der alveolären Ventilation bzw. durch zunehmende Erschöpfung kommt es im schweren Asthmaanfall zu einer Hyperkapnie. Die anfangs bestehende respiratorische Alkalose aufgrund der Hypokapnie wird dann zu einer gemischten Azidose, wobei sich der metabolische Anteil durch die Gewebshypoxie und die gleichzeitig vermehrte Atemarbeit erklärt.

In einem akuten Asthmaanfall werden meist zentrale und periphere Atemwege in gleicher Weise betroffen. Die Obstruktion der großen Bronchien spricht rasch auf eine bronchodilatatorische Therapie an, währenddessen die Obstruktion der peripheren Atemwege, bedingt durch Schleimhautschwellung, entzündliche Infiltrationen und Sekretverlegung nur auf eine intensive antiinflammatorische Therapie reagiert.

Besonderheiten bei Säuglingen

Bei Säuglingen, bei denen der Anteil der kleinen Atemwege am Gesamtemwegwiderstand über 50% beträgt, kann somit eine Obstruktion der kleinen Atemwege zu einer erheblichen Ventilationsstörung führen. Zudem tritt, bedingt durch die geringere Elastizität des Säuglingsthorax ein Atemwegsverschuß in der Peripherie bei Ruheatmung schon früh ein, eine deutliche Überblähung ist die Folge. Die kollaterale Ventilation durch die Kohn-Poren, ein Kompensationsmechanismus bei partiel-

ler Obstruktion, ist im Säuglingsalter nur gering ausgeprägt. Deshalb führen Obstruktionen in dieser Altersgruppe häufiger zu Atelektasen und Hypoxien als im späteren Alter. Diese pathophysiologischen Besonderheiten begünstigen die oft schweren Krankheitsverläufe bei Asthmaepisoden und akuter obstruktiver Bronchitis im Säuglingsalter.

Klinik

Die Schwere einer akuten asthmatischen Episode lässt sich durch einige wenige klinische Daten relativ gut abschätzen (Tabelle 8.20), nach der Schwere wird über die Intensität der Therapie entschieden. Der früher gebräuchliche „Pulsus paradoxus“ (verringertes Blutausstrom bei der Inspiration bedingt durch hohe intrathorakale Druckschwankungen bei der Atmung mit der Folge eines Abfalles des systolischen Blutdruckes über 15 mmHg bei der Einatmung) ist ein sensibler, jedoch in der Klinik nur selten untersuchter Parameter.

Der Asthmaanfall tritt selten plötzlich und ohne Vorankündigung auf, meist folgt er einem Atemwegsinfekt. Es kommt zu schwerer Kurzatmigkeit, hörbarem Pfeifen und Giemen, bedingt durch die Turbulenzen in den verengten großen Atemwegen, und zu hartnäckigem trockenem Husten, der gelegentlich bis zum Erbrechen führt. Selten wird zäher, klarer bis gelblicher Schleim abgehustet, in dem dann auch reichlich Eosinophile zu finden sind.

Das Kind sitzt mit ängstlichem Blick (Erstickungsangst) zyanotisch mit nach vorne geneigtem Oberkörper und gebraucht bei fixiertem Schultergürtel die Atemhilfsmuskulatur zur Erleichterung der Einatmung. Häufig ist bei der raschen, schnappenden Inspiration auch ein inspiratorischer Stridor zu hören, der durch Turbulenzen in der Trachea bedingt ist. Nimmt im Spätstadium eines Asthmaanfalles das Atemzugvolumen weiter ab, wird das Pfeifen und Giemen leiser und man findet bei schwer zyanotischen Patienten als lebensbedrohliches Zeichen die sog. „stille“ Obstruktion vor.

Tabelle 8.20. Klinische Daten bzgl. Schwere einer Asthmaepisode: klinische Daten

Symptome	Leicht	Schwer
Herzfrequenz (1/min)	< 120	> 120
Atemfrequenz (1/min)	< 30	> 30
Lautstärke Atemgeräusch	++	(+)
Dyspnoe	+	++
Zynose	∅	+
Angst	∅	+
Peak flow (% des Sollwertes)	50–80	< 50

Von einem Status asthmaticus geht man aus bei der Dauer einer asthmatischen Episode von 12 h und gleichzeitig fehlendem Ansprechen auf inhalative Bronchodilatoren. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche Situation, die einer sofortigen intensiven stationären Therapie bedarf (s. 8.6.7).

Besondere Verlaufsformen

Hustenform des Asthmas

Kinder im Vorschulalter werden häufig wegen chronisch-persistierendem produktivem Husten vorgestellt. Dieser tritt meist nachts und nach körperlicher Belastung auf und besteht auch im infektfreien Intervall, ein Pfeifen oder eine Kurzatmigkeit werden bei dieser Gruppe von Patienten nicht beschrieben. Auch bei gründlicher klinischer Untersuchung findet man im infektfreien Intervall keinen Hinweis auf eine bronchiale Obstruktion. Meist führt hier die allergologische Anamnese oder Diagnostik weiter und das Erfragen von belastungsabhängigen Symptomen wie Husten oder Kurzatmigkeit kann eine bronchiale Hyperreaktivität aufzeigen. Bei der Hustenform des Asthmas, die man auch als „asthmatische Bronchitis“ bezeichnet, wird oft die richtige Diagnose nicht gestellt, stattdessen werden Antibiotika verordnet, die nicht helfen können, und notwendige therapeutische Maßnahmen, wie Allergenkarenz und Beginn einer antientzündlichen Therapie, werden nicht durchgeführt. Ein versuchsweise verordnetes β -Mimetikum kann manchmal eine rasche Symptomlinderung bringen und somit zur Diagnosestellung beitragen.

Saisonales Asthma

Ein geringer Teil der kindlichen Asthmatiker hat lediglich in der Pollenflugzeit (März bis September) obstruktive Beschwerden, meist in Form von akuten Anfällen bei gutem Wetter und Aufenthalt im Freien. Häufig gehen diese Beschwerden mit einer Heuschupfensymptomatik (Rhinitis und Konjunktivitis) einher. Eine genaue Anamnese, ein über die Pollensaison geführter Symptomkalender, ein Hauttest oder die Bestimmung des spezifischen IgE-Wertes können die für die Symptomatik verantwortlichen Pollen feststellen. Meist handelt es sich um die frühblühenden Bäume wie Birke, Erle und Hasel, um Gräser- und Getreidepollen oder auch um *Cladosporium herbarum* (Schimmelpilz). Bei saisonalem Asthma sind eine konsequente antiinflammatorische und protektive Therapie in der Saison bzw. eine gezielte Hyposensibilisierung erfolgsversprechende therapeutische Maßnahmen (s. 8.6.7).

Nächtliches Asthma

Nächtliche Beschwerden bei chronischem Asthma sind häufig, da die meisten Asthmatiker eine Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben aufweisen und im Bett mit diesem Allergen eine intensive Kontaktmöglichkeit besteht. Meist wird als einziges Symptom über regelmäßigen Husten geklagt, gelegentlich kommt es auch zu nächtlicher Atemnot. Auch eine behinderte Nasenatmung, z. B. bei unbehandelter chronisch allergischer Rhinitis oder ausgeprägter Adenoidhypertrophie, führt zu häufigen nächtlichen Beschwerden, da hierbei die wesentliche Funktion der Nase, nämlich das Anwärmen, Anfeuchten und Filtern der Atemluft wegfällt. Außerdem unterliegt der Bronchialmuskeltonus einem zirkadianen Rhythmus: durch niedrige Spiegel von Nebennierenrindenhormonen und Katecholaminen kommt es auch bei Gesunden in den frühen Morgenstunden zu einer Tonuserhöhung. Eine entsprechend zeitlich eingearbeitete medikamentöse Therapie (s. unten) kann Abhilfe schaffen. Auf den gastroösophagealen Reflux als seltene Ursache des nächtlichen Asthmas wurde bereits hingewiesen.

Anstrengungsasthma

Über Symptome wie Husten oder Atemnot nach körperlicher Belastung wie Laufen und Radfahren, insbesondere in kalter Luft, klagten 75–80% aller kindlichen Asthmatiker. Schwimmen ist in geringerem Maße von asthmatischen Beschwerden gefolgt. Als pathogenetischer Mechanismus des Belastungsasthmas wird – in Analogie zur Kaltlufthyperventilationsprovokation des Asthmas – der Wärmeverlust bzw. die Austrocknung der Sekrete in Trachea und Bronchien durch anstrengungsbedingte Hyperventilation und Mundatmung und der Anstieg der Osmolalität gesehen. Ob neben einer Mediatorfreisetzung aus Mastzellen die reaktive Hyperämie der Bronchialschleimhaut auch an der erst einige Minuten nach der Belastung auftretenden Obstruktion einen Anteil hat, ist derzeit nicht eindeutig geklärt.

Bei Anstrengungsasthma ist eine Refraktärperiode von einigen Stunden bekannt, diese Tatsache kann man sich durch entsprechendes vorsichtiges „Aufwärmen“ zunutze machen. Immerhin leidet ein nicht geringer Anteil der amerikanischen Olympiateilnehmer an Asthma bronchiale.

Analgetikaasthma

Asthmatische Beschwerden nach Einnahme von Azetylsalizylsäure oder anderen nichtsteroidalen

Antiphlogistika wie Indometacin oder Ibuprofen sind im Kindesalter viel seltener als bei Erwachsenen. Es handelt sich hierbei um eine nicht-IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion durch Beeinflussung des Arachidonsäurestoffwechsels, wobei mit Auftreten der Symptome ca. 1–2 h nach Einnahme zu rechnen ist. Auch Lebensmittelfarbstoffe wie Tartracin können selten einmal ähnliche Symptome auslösen. Zu empfehlen ist deshalb bei Asthma, die Indikation für eine Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika eng zu stellen; am besten wird noch Paracetamol toleriert.

Maligne Asthmakrisen

Von den schweren und lebensbedrohlichen Asthmakrisen sind einige Jugendliche mit geringen subjektiven Symptomen bedroht. Ohne Vorankündigung und eben nicht infolge eines schweren Asthmastatus kommt es zu akuten, schwersten peripheren Obstruktionen mit ausgeprägter Hypoxie bis zum Bewußtseinsverlust. Sogar hypoxisch bedingte zerebrale Krampfanfälle sind möglich, die bei nächtlichem Auftreten nur durch unwillkürliche Blasen- und Mastdarmentleerungen, Verwirrheitszustände am Morgen oder durch noch bestehende Zyanose ersichtlich werden.

Die Mortalität der malignen Asthmakrisen bei Jugendlichen ist hoch und nimmt in der Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten zu. Ursache ist meist eine nicht ausreichende Dauertherapie des Asthmas. Im subjektiv symptomfreien Intervall besteht eine hochgradige obstruktive Ventilationsstörung mit deutlicher Überblähung und peripherer Obstruktion in der Lungenfunktion mit der Folge einer chronischen Hypoxämie, die ohne objektivierende Untersuchung weder vom Arzt, noch von den Eltern oder Patienten selbst wahrgenommen wird. Deshalb ist eine regelmäßige Überwachung aller Asthmatiker mit Schweregrad 3 und 4 durch Ärzte mit Erfahrung in pädiatrischer Pneumologie bzw. in pädiatrisch-pneumologischen Zentren mit regelmäßigen Lungenfunktionsuntersuchungen notwendig.

8.6.7 Therapie

Allgemeine Konzepte

Ziel der Therapie

Ziel der Asthmatherapie im Kindesalter ist es, dem erkrankten Kind ein möglichst normales Leben mit

regelmäßiger Teilnahme an Spiel und Sport zu ermöglichen. Die Patienten sollen ein normales Wachstum ohne Thoraxdeformierung haben und eine normale körperliche und seelische Entwicklung zeigen. Akute Asthmaanfälle sollten nur selten oder gar nicht auftreten und die Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung im späteren Erwachsenenalter sollte vermieden werden. Bei den meisten Kindern mit Asthma bronchiale ist es heute möglich, diese Ziele mit geringem medikamentösen Aufwand ohne wesentliche therapiebedingten Nebenwirkungen zu erreichen.

Asthmaschulung

Eine wesentliche Voraussetzung für eine sinnvolle Therapie ist zunächst die enge Kooperation zwischen behandelndem Arzt, Eltern und Patienten. Die Kinder und deren Eltern müssen im Umgang mit ihrer Erkrankung intensiv geschult werden (s. 8.7).

Zunächst muß die Erkenntnis vermittelt werden, daß es sich um eine chronische Erkrankung handelt und meist eine Dauertherapie notwendig ist. Die Vermeidung auslösender Faktoren und der korrekte Gebrauch der Medikamente muß bis in das Detail besprochen werden. Ein medizinischer Behandlungsplan sollte schriftlich fixiert werden und auch durchführbar sein, d.h. möglichst wenige verschiedene Medikamente zu praktikablen Zeiten (z.B. nicht während der Schulzeit). Die verordneten Medikamente, die Wirkungen und Nebenwirkungen, v.a. aber deren Bedeutung bei der Therapie des Asthmas muß dem Patienten und deren Eltern deutlich gemacht werden. Ein Notfallregime sollte genauestens besprochen werden.

In mangelnder Information liegen häufige Gründe für eine schlechte Therapiecompliance. Nach einer jüngeren Untersuchung erhalten nur ein Drittel aller Asthmapatienten im Kindesalter eine regelmäßige inhalative Therapie, noch weniger werden entsprechend den internationalen Therapierichtlinien adäquat behandelt.

In zahlreichen Zentren werden Schulungskurse für Asthmatiker und der Eltern angeboten mit dem Ziel, eine umfassende Aufklärung von Patienten und Familien zu erreichen, das Kind im Umgang mit dem Asthma zu schulen und v.a. auch die sekundär auftretenden psychischen Folgen zu verhindern.

Umgebungssanierung

■ **Primärprävention.** Die beste Form der Allergenprävention ist die primäre Prävention, also die Verhinderung einer Sensibilisierung durch frühe Re-

duktion der Allergenexposition bei Hochrisikopatienten. Das Stillen hat lediglich einen marginalen Effekt auf die Sensibilisierungsrate, ein positiver regulativer Effekt auf die Reifung des Immunsystems wird jedoch diskutiert. Auch eine entsprechende Diät, reich an Vitaminen C und E mit antioxidativer Wirkung und reich an Omega-3-Fettsäuren sowie salzarm, kann evtl. primär zur Reduktion der Asthmaentstehung beitragen. Gesichert sind mittlerweile Erkenntnisse, daß mütterliches prä- und postnatales Rauchen, unabhängig von der atopischen Disposition, das Risiko für eine Asthmaentwicklung erhöht.

Hochrisikopatienten sind bei Geburt am sensitivsten durch eine atopische Diathese bei Familienangehörigen 1. Grades definiert, der prognostische Wert der Konzentration des IgEs im Nabelschnurblut ist geringer.

■ **Allergenreduktion.** Bei der Sekundärprävention geht es auch darum, den Kontakt mit Irritantien wie Gase, Sprays und Gerüche zu verhindern.

Im Vordergrund steht jedoch die Allergenreduktion im Haushalt, da Kinder über 80% ihrer Zeit in der Wohnung verbringen. Diese sog. „Umgebungssanierung“ sollte bei nachgewiesener atopischer Disposition unabhängig von der spezifischen Allergianamnese und den Ergebnissen der einzelnen Allergietests erfolgen, um weitere Sensibilisierungen mit vorhandenen Allergenen zu vermeiden.

Die Intensität der häuslichen Sanierung sollte sich nach der Schwere der Erkrankung richten: so würde man bei einem leichten Asthma Grad 1 bzw. einem saisonalen Asthma weniger intensiv auf eingreifende häusliche Maßnahmen drängen als bei schwerem chronischen Asthma. Eine vernünftige Relation zwischen Krankheit und Lebensqualität im häuslichen Bereich sollte bewahrt bleiben.

Die Maßnahmen zur Allergenreduktion sind:

- Schlafbereich kühl und trocken,
- Schaumstoffmatratze,
- Milbendichter Matratzenüberzug aus Polyurethan o. ä.,
- Baumwollbezüge (2mal/Woche waschen),
- Oberbett und Kopfkissen synthetisch (alle 2 Wochen bei 60 °C waschen),
- Teppiche reduzieren, häufig saugen, Staubsauger mit Mikrofilter,
- keine Vorhänge oder offene Regale,
- keine Plüschtiere oder häufiges Waschen,
- keine Haustiere,
- Reduktion von sichtbarem Schimmel,
- Einstellen des Rauchens.

Zunächst konzentriert sich die Allergenreduktion auf den Schlafbereich des Patienten, die Atmosphäre sollte hier eher trocken (45–45% relative Luftfeuchtigkeit) und kühl sein, um die Hausstaubmilbenbesiedelung zu reduzieren. Elektrostatische Luftreiniger haben sich nicht bewährt. Die Matratze sollte aus Schaumstoff bestehen, das Baumwollaken bzw. der Bettbezug häufig (2mal wöchentlich) gewechselt werden. Hierbei geht es im wesentlichen um die Reduktion von Hausstaubmilben und deren Hauptallergen Der p1, gegen das über 90% der kindlichen Asthmatiker eine Sensibilisierung aufweisen. Zusätzlich sollte man die Matratze mit einer dünnen Polyurethanfolie umhüllen, um eine Penetration des Allergens zu verhindern. Hierdurch kann sowohl die unspezifische als auch die spezifische bronchiale Hyperreaktivität gegenüber Hausstaubmilben über einen längeren Zeitraum signifikant gesenkt werden. Eine Behandlung von Matratzen oder Möbeln mit dem Akarizid Benzylbenzoat ist nur sehr kurz wirksam, außerdem potentiell atemwegsreizend und sollte daher unterbleiben.

Oberbett und Kopfkissen sollten ebenfalls aus synthetischem Material sein und alle 2 Wochen bei 60°C gewaschen werden. Teppiche im Schlafzimmer sind zu vermeiden. Sollten sie nicht zu entfernen sein, müssen sie häufig (alle 2 Tage) mit einem Staubsauger, der mit einem Hausstaubmilbenfilter ausgerüstet ist, gesaugt werden. Glatte Flächen müssen täglich feucht gewischt werden, *Staubfänger* wie schwere Vorhänge oder offene Bücherregale sind zu vermeiden. Die Zahl der Plüschtiere und Stoffpuppen im Bett muß deutlich reduziert werden, sie sollten regelmäßig gewaschen werden oder im Wäschetrockner > 60°C erhitzt werden, wodurch alle Hausstaubmilben vernichtet werden.

Fell- und federtragende Haustiere dürfen nicht in der Wohnung gehalten werden, da sie nicht nur die eigenen Allergene verbreiten, sondern auch die Hausstaubmilbe weitertragen. Das Katzenhaarallergen Fel 1 ist nicht nur sehr aggressiv, sondern auch überall vorhanden, auch in Wohnungen, in denen sich bisher keine Katze aufgehalten hat. Nach Abschaffen der Katze dauert es bis zu 6 Monate, bis die Allergenbelastung in der Wohnung deutlich gesunken ist.

Besonders potente Allergene sind Pferdehaare, diese können auch durch Kleidung von Verwandten in die Wohnung gebracht werden. Auf Haustiere sollte bei bedeutsamem Asthma auch dann verzichtet werden, wenn im Hauttest keine spezifische Sensibilisierung festgestellt werden konnte, da bei ständigem Kontakt mit einem Allergen eine Sensibilisierung jederzeit erfolgen kann. Das Risiko der Neusensibilisierung nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab.

Nach *Schimmel* muß gründlich gesucht werden, meistens findet man ihn im Bad, im Bereich der Fenster und an feuchten Wandstellen. Gegen ihn ist bedingungslos vorzugehen, da Schimmelpilzsporen potente Inhalationsallergene darstellen. Auch Topfpflanzen bergen eine Reihe von Schimmelpilzen auf der Blumenerde, die oft optisch nicht wahrgenommen werden. Ebenso sind Hydrokulturen zu vermeiden.

Durch umfassende Reduktion der inhalativen Allergenbelastung kann die Schwere der asthmatischen Erkrankung häufig deutlich reduziert werden, auch die bronchiale Hyperreaktivität sinkt unter der Allergenreduktion. In Heilverfahren an Kliniken über 1500 m ü. M. (keine Hausstaubmilbenexposition) kann meist eine eindrucksvolle Reduktion der medikamentösen Therapie erfolgen, die noch für einige Zeit nach der Rückkehr in das übliche Milieu anhält. Auch die häufig zu beobachtenden positiven Effekte eines Krankenhausaufenthaltes ohne wesentliche Änderung der medikamentösen Therapie sind z. T. auf die verringerte Allergenexposition in der „sterilen“ Krankenhausatmosphäre zurückzuführen.

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Prinzipien

Die medikamentöse Therapie des Asthmas im Kindesalter ist in den letzten Jahren auf internationaler Ebene durch klare Richtlinien einheitlich standardisiert worden (Warner et al. 1998). Bei akuten asthmatischen Beschwerden werden jeweils kurzwirksame β -Mimetika inhalativ eingesetzt. Die Langzeittherapie richtet sich nach einem Stufenschema, wobei die antiinflammatorische Therapie deutlich im Vordergrund steht. Diese sollte dann beginnen, wenn häufiger als alle 2 Monate eine akute Therapie notwendig ist, denn es konnte gezeigt werden, daß bei frühem Einsetzen einer antientzündlichen Therapie der Asthmaverlauf deutlich günstiger ist.

Durch eine Verbesserung der antiasthmatischen Therapie in den letzten Jahren konnte, trotz Zunahme des Asthmas, die Mortalität gesenkt werden. Während vor 10 Jahren ein Therapiefehler anzunehmen war, wenn ein asthmaerkranktes Kind auf einer Intensivstation behandelt werden mußte, so gilt heute, daß bereits die stationäre Aufnahme mit einem Asthmaanfall meistens auf einen Therapiefehler oder fehlerhaftes Verhalten zurückzuführen ist.

β -Mimetika

■ **Anwendung.** Die inhalativen β -Sympatomimetika sind das wichtigste Medikament für die Akutthera-

pie von asthmatischen Symptomen. Inhalativ appliziert entfalten sie die maximale Wirkung nach ca. 10 min, die Wirkung hält über eine Dauer von 4–6 h an. Zur Applikation stehen Aerosole mit und neuerdings auch (dosisäquivalent) ohne Fluorkohlenwasserstoff sowie Pulverinhalatoren zu Verfügung. Für Säuglinge und Kleinkinder gibt es eine Inhalationslösung zur Verwendung in einem Vernebler. Schulkinder können jedoch bei entsprechender Schulung das Aerosol mit der gleichen Effektivität wie mit dem Vernebler benutzen. Für orale β -Mimetika gibt es praktisch keine Indikation in der Asthmatherapie, für die Intensivtherapie bei einem schweren Status asthmaticus steht eine parenteral anwendbare Lösung (s. unten) zu Verfügung.

Neben der bronchodilatatorischen Wirkung ist in vitro bei Anwendung von Betamimetika auch eine Stabilisierung von Mastzellen und Basophilen nachgewiesen worden, ein klinisch relevanter antientzündlicher Effekt konnte jedoch nicht gezeigt werden. Insbesondere auf die Spätreaktion haben die kurzwirksamen Betamimetika keine Wirkung.

■ **Nebenwirkungen.** Als Nebenwirkung tritt häufig ein Tremor auf durch Stimulation der β -Rezeptoren im Bereich der Skelettmuskeln, selten kommt es bei hohen Dosen zum Anstieg der Herzfrequenz durch eine nicht-selektive β_1 -Rezeptorwirkung.

In der letzten Dekade sind die β -Mimetika z. T. in Mißkredit geraten, da aus Neuseeland und Kanada über angestiegene Mortalitätsraten in Zusammenhang mit vermehrtem Verbrauch an β -Mimetika bei Asthma berichtet wurde. Diese Studien haben aber methodische Schwächen, in Skandinavien und Deutschland konnte ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden. Benutzt wurden damals überwiegend Fenoterolpräparate mit einer geringeren β_2 -Rezeptorselektivität und einer höheren Dosis pro Spraystoß. Die kritische Sichtung dieser Studien zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen β -Mimetikatherapie und Mortalitätsanstieg nicht gesichert werden kann, eher liegt der erhöhten Mortalität eine nichtoptimale Langzeittherapie des Asthmas zugrunde.

Eine Langzeittherapie mit β -Mimetika führt zu einer Tachyphylaxie, in vitro konnten Rezeptorinternalisierung und „Down“-Regulation mit verringerter Produktion von Rezeptor-RNA in den Zellen nachgewiesen werden. Es gibt Hinweise, daß eine Dauertherapie mit β -Mimetika die bronchiale Hyperreaktivität erhöht. Insbesondere wurde in den Tagen nach dem Absetzen von β -Mimetika ein Anstieg der bronchialen Hyperreaktivität als Rebound-Phänomen beobachtet, evtl. sind so auch nächtliche Beschwerden zu erklären.

Die neueren langwirksamen β -Mimetika Salmeterol und Formoterol erzeugen keine bronchiale

Hyperreaktivität, aber auch eine Tachyphylaxie. Durch eine hohe Rezeptoraffinität wirken sie über einen Zeitraum von 8–12 h, der maximale Wirkungseintritt erfolgt erst nach 30–60 min. Formoterol schützt auch gegen verzögerte allergische Reaktionen, somit gegen die Chronifizierung des Asthmas bzw. die bronchiale Hyperreaktivität, obwohl eine eigentliche antiinflammatorische Wirkung nicht zu beobachten ist.

Die langwirksamen β -Mimetika sind nicht für die Akuttherapie geeignet, haben aber in der Stufentherapie mittlerweile einen klaren Stellenwert. Auch bei regelmäßiger Anwendung von langwirksamen β -Mimetika sollten bei interkurrenten asthmatischen Episoden kurzwirksame β -Mimetika hinzugegeben werden (s. Übersicht 8.18).

Dinatriumchromoglyzinsäure (DNCG)

■ **Wirkmechanismus.** Die Cromoglyzinsäure ist ein weit verbreitetes Medikament zur Dauertherapie bzw. zur Prophylaxe des kindlichen Asthmas. Sie wirkt, unabhängig von dem jeweils initialen Stimulus, im wesentlichen durch Hemmung der Degranulation von Mastzellen. Eine antiinflammatorische Wirkung konnte auch durch eine Verringerung der Eosinophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage bei Asthmatikern unter DNCG-Therapie demonstriert werden. Als weitere Wirkungen werden postuliert

- ein hemmender Effekt auf die vagovagalen Reflexmechanismen, die von den Irritant-Rezeptoren über die afferenten C-Fasern ausgehen, und
- eine Hemmung der Phospholipase A2 und somit eine Beeinflussung des Arachidonsäurestoffwechsels.

In einigen Studien konnte ein Antagonismus gegenüber den Neuropeptiden Substanz P und Neurokinin A und somit ein Effekt auf die neuronale Pathogenese des Asthmas gezeigt werden. Einige Autoren vermuten zudem einen hemmenden Effekt auf die T-Zell-vermittelte IgE-Synthese von B-Zellen.

DNCG wirkt deshalb nicht nur bei allergischem Asthma, sondern auf die gemeinsame pathogenetische Endstrecke aller Asthmaauslöser wie Allergene, Anstrengung, Kälte, Hyperventilation und Inhalation von Irritantien. Gehemmt werden die asthmatischen Früh- und Spätreaktionen nach Allergenkontakt, besonders aber der allergen- oder reizgasinduzierte Anstieg der bronchialen Hyperreaktivität. Eine Dauertherapie mit DNCG führt somit auch zu einer Senkung der bronchialen Empfindlichkeit, jedoch ist dieser Effekt nicht sehr ausgeprägt.

■ **Anwendung.** DNCG wird inhalativ angewandt und steht als Dosieraerosol, Inhalationslösung für Kompressionsvernebler oder auch als Pulver zur Inhalation zur Verfügung. Letzteres ist zwar vom umweltschonenden Standpunkt besonders günstig, da es keine Fluorkohlenwasserstoffe enthält, führt aber häufig in der derzeit noch vorliegenden suboptimalen Form zu Hustenreiz. In der Zukunft ist jedoch mit besseren Produkten zu rechnen.

Eine orale Absorption erfolgt nicht, der geringe in der Bronchialschleimhaut resorbierte Anteil wird sofort unverändert über Galle und Urin ausgeschieden. Nennenswerte Nebenwirkungen sind, außer Irritation der Schleimhaut – insbesondere bei der Pulverform –, nicht beschrieben worden, ganz selten wird über Pruritus und Hautreaktionen berichtet.

DNCG eignet sich nicht zur Akuttherapie einer Asthmaepisode, da jegliche bronchodilatatorische Wirkung fehlt. Sinnvoll ist ausschließlich eine prophylaktische regelmäßige Daueranwendung von 3–4 inhalativen Applikationen pro Tag, auch im beschwerdefreien Intervall. Eine maximale Wirkung tritt erst nach 6–12 Wochen Therapie ein, evtl. muß nach 6 Wochen erfolgloser Therapie die Dosis verdoppelt werden. Kombinationspräparate mit β -Mimetika zur Daueranwendung sind somit *nicht* sinnvoll, werden aber z.Z. von einigen Institutionen (Deutsche Atemwegliga, Berufsverband der Kinderärzte) empfohlen.

Bei Pollenasthma sollten die DNCG-Inhalationen 2–3 Wochen vor der Saison begonnen und über die gesamte Blüteperiode fortgesetzt werden. Wird DNCG 15–30 min vor körperlicher Belastung inhaled, kommt es in ca. 2 Drittel der Fälle zu einer Protektion vor Anstrengungsasthma.

■ **Nedocromil.** Nedocromil ist eine chemisch völlig differente Substanz zur inhalativen Applikation, hat aber ähnliche Wirkungen wie DNCG. Der positive Effekt auf die bronchiale Hyperreaktivität und die Protektion vor Irritantien bzw. vor unspezifischen Reizen wie Nebel und Schwefeldioxyd ist wahrscheinlich ausgeprägter als bei DNCG. Auch die Hemmung in der Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen wie Makrophagen und Eosinophilen erfolgt durch Nedocromil stärker, bei Anstrengungsasthma ist die Wirksamkeit des Nedocromils der des DNCGs vergleichbar. In der Therapie der Hustenform des Asthmas scheint Nedocromil dem DNCG überlegen zu sein.

Nedocromil steht derzeit nur als Aerosol zur Verfügung und ist, wie das DNCG, frei von wesentlichen Nebenwirkungen. Die Bedeutung von Nedocromil in der Asthmathherapie im Kindesalter im Vergleich zum DNCG ist aus den jetzt vorliegenden Studien noch nicht sicher abzuschätzen.

Steroide

Der positive Effekt der Glukokortikoide auf das Asthma ist schon seit langem bekannt, wird jedoch erst gut verstanden, seitdem man weiß, welche bedeutende Rolle die chronische Entzündung bei der asthmatischen Erkrankung spielt. Durch die Einführung der inhalativen Steroide in die Asthmathherapie hat die antiinflammatorische Behandlung erheblich an Bedeutung gewonnen, und inhalative Steroide stellen heute die erste Wahl bei der Therapie des chronischen Asthmas der Erwachsenen dar.

■ **Wirkung.** Der wesentliche Vorteil gegenüber allen anderen Antiasthmatica besteht im frühen Ansatzpunkt an der pathogenetischen Kaskade des Asthmas: Steroide führen durch direkten Effekt auf die Wand der Kapillaren zu einer Reduktion der entzündungsbedingten Permeabilitätsstörung und verringern somit den Einstrom von Flüssigkeit und Entzündungszellen in das Entzündungsgebiet. Weiterhin wird über Stimulation der Adenylatzyklase und Anstieg des cAMP die Mediatorenfreisetzung aus Makrophagen und Eosinophilen inhibiert, nicht jedoch die von Mastzellen. In diesen wird aber durch Makrokortinproduktion Phospholipase A, ein Schlüsselenzym im Arachidonsäuremetabolismus, gehemmt: die Produktion von Prostaglandinen, Leukotrienen, plättchenaktivierendem Faktor (PAF) und Thromboxan wird inhibiert.

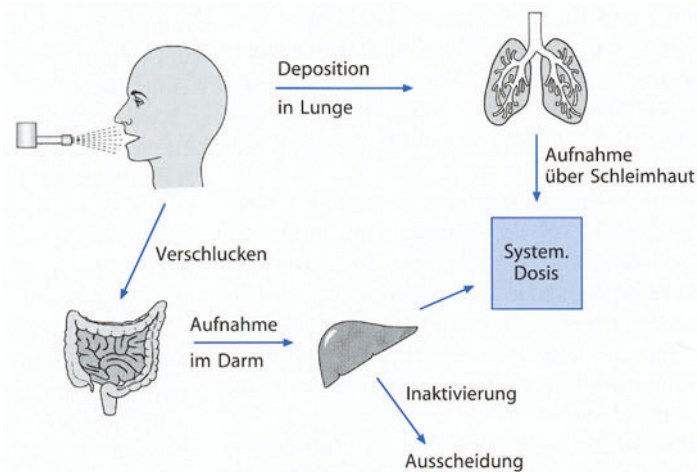
Steroide führen weiterhin zu einer Verringerung der subepithelialen Fibrose und verhindern somit die Chronifizierung des Asthmas. Sie reduzieren die Zahl der Eosinophilen, Monozyten und Lymphozyten im peripheren Blut und die Zahl der Mastzellen in den Atemwegen. Die Migrationsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten wird reduziert, ihre lysosomale Aktivität stabilisiert. Sie erhöhen die Empfindlichkeit und Zahl der β_2 -Rezeptoren für endogene oder exogene Adrenergika über vermehrte Transskription der Rezeptorproteine in den Zellen. In hohen Dosen wird durch Steroide auch die Phosphodiesterase gehemmt, es tritt eine rasche Bronchodilatation ein. Dies erklärt wahrscheinlich unter anderem den raschen Effekt hoher Steroiddosen bei der Therapie des Status asthmaticus.

Die langfristige Folge einer Steroidtherapie bei Asthma sind somit:

- die Reduktion der Entzündungsaktivität,
- eine Verringerung der subepithelialen Fibrose,
- eine Hemmung der asthmatischen Spätreaktion, und auf Dauer
- eine Senkung der bronchialen Hyperreaktivität, jedoch
- keine Heilung.

Tabelle 8.21. Eigenschaften inhalierbarer Steroide (Pharmakokinetik)

	Orale Bioverfügbarkeit	Rezeptoraffinität	Topische Potenz	Gewebsbindung
Beclometason dipropionat		(+)	+	+
Beclometason monopropionat		++	(+)	++
Flunisolid	+++	+	(+)	(+)
Budesonid	++	++	++	+++
Fluticason	(+)	+++	+++	+++

Abb. 8.34. Bioverfügbarkeit der inhalativen Steroide. (Nach Johnson, 1996)

Nach Absetzen der Steroide kommt es bei Persistenz der auslösenden Faktoren erneut zur asthmatischen Entzündung.

Die Entwicklung der inhalativen Steroide vor über 20 Jahren hat die Steroidtherapie des Asthmas deutlich verbessert. Die neuen Präparate zeichnen sich durch eine überwiegend lokale Wirkung, geringe orale Bioverfügbarkeit, bedingt durch eine rasche Verstoffwechslung nach Resorption zu unwirksamen Metaboliten, und eine hohe Steroidrezeptoraffinität aus (Tabelle 8.21 und Abb. 8.34).

■ **Nebenwirkungen.** Als lokale Nebenwirkung tritt gelegentlich und dosisabhängig eine Heiserkeit durch eine reversible Myopathie der Larynxmuskeln auf. Seltener ist eine orale Candidose, die bei lokaler antimykotischer Therapie ein Absetzen der lokalen Steroide nicht nötig macht. Diese lokalen Nebenwirkungen, aber auch die Resorption über den Gastrointestinaltrakt, können durch den Einsatz von großvolumigen Spacern bei Aerosolen, durch Inhalationspulver und durch Mundpflege nach der Anwendung reduziert werden.

Systemische Nebenwirkungen sind bei niedrigen Dosen inhalativer Steroide sehr selten und können durch Anwendung von großvolumigen Spacern bei Benutzung von Aerosolen, gefolgt von Ausspülen des Mundes zur Reduktion des oralen Niederschlages, oder durch die Anwendung von Inhalationspulver reduziert werden. Eine Nebennierenrindensuppression ist unter 400 µg Budesonid oder Beclometason pro Tag nicht beschrieben worden.

Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel sind bei höheren Dosen bekannt und sehr variabel. Ab 1000 µg Budesonid oder Beclometason bzw. 500 µg Fluticason pro Tag kommt es über eine verringerte Kalziumresorption im Darm und Niere und über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer *Osteoporose*. Hier sind Kalzium- und Vitamin-D-Gaben sowie evtl. krankengymnastischer Aufbau der Rumpfmuskulatur prophylaktisch indiziert. Bei Dosen unter 400 µg/Tag Budesonid oder Beclometason sind Effekte auf die Knochenmasse jedoch nicht beschrieben.

Bei längerfristiger Therapie mit hohen Dosen (z.B. über 3 Monate mehr als 400 µg/Tag) kann es

jedoch zu einer *Wachstumsreduktion* kommen. Deshalb sollte 2mal im Jahr das Längenwachstum kontrolliert werden. Die klinische Bedeutung einer solchen Wachstumsreduktion ist aber unklar, wahrscheinlich wird später eine normale Endlänge erreicht. Bei schwerem Asthma wirken sich inhalative Steroide eher positiv auf das sonst krankheitsbedingt eingeschränkte Wachstum aus.

Die Entwicklung einer Katarakt oder eines Diabetes ist bei normalen Dosen inhalativer Steroide nicht beobachtet worden, lediglich das Risiko für Glaukom steigt ab der Dosis von 1600 µg Beclometason bzw. Budesonid pro Tag. Auch eine Immunsuppression wurde nicht beobachtet, z.B. verlaufen Varizellen problemlos. Bei Anwendung von inhalativen Steroiden über Vernebler und Maske im Säuglingsalter kann es zu einer Verdünnung der Haut perioral kommen.

Die Sicherheit der niedrig dosierten inhalativen Steroide ist bei Schulkindern und bei schwerem Asthma gut belegt, keine gesicherten Daten liegen für leichtes Asthma, insbesondere im frühen Kindesalter, vor.

■ **Anwendung.** Die inhalativen Steroide stehen als Dosieraerosole zur Verfügung. Sie sollten nur mit Hilfe eines Spacers angewendet werden. Mindestens 10–15% der Substanz werden so intrabronchial deponiert. Bei Anwendung einer Pulverinhalation kann die intrabronchiale Dosis bis auf 20–30% gesteigert werden (z.B. bei Verwendung von dem Turbohaler für Budesonid); deswegen kann bei Anwendung dieser Inhalationstechnik die Dosis entsprechend reduziert werden. Von Budesonid steht auch eine Inhalationslösung für die Anwendung im Vernebler zur Verfügung, hierbei ist jedoch die 6- bis 10fache Dosis nötig. Auf keinen Fall sollten inhalative Steroide mit einem Ultraschallvernebler appliziert werden.

Eine Therapie mit inhalativen Steroiden ist als langfristige antientzündliche Dauermedikation zu betrachten, die meist über mehrere Jahre durchgeführt wird. Es soll stets versucht werden, die Dosis auf die niedrigste noch wirksame Menge zu reduzieren (keine Symptome, wenig Akutmedikamente, guter Nachtschlaf, normale Leistungsfähigkeit).

Theophyllin

■ **Wirkmechanismen.** Das Theophyllin ist seit ca. 70 Jahren als Bronchodilatator bekannt. In hohen Serumkonzentrationen führt es zu einer Hemmung der Phosphodiesterase und somit zu einem verringerten Abbau von zyklischem AMP mit der Folge einer Bronchodilatation. Da Phosphodiesterase auch in

T-Lymphozyten, Mastzellen, Eosinophilen und Makrophagen vorhanden ist, wird durch Theophyllin immunmodulatorisch die Aktivität dieser Entzündungszellen verringert. Die Folge ist eine Reduktion der Zytokinsynthese und -freisetzung und somit eine antiinflammatorische Wirkung. Als weiterer Wirkungsmechanismus wird die Blockade der Adenosinrezeptoren an den synaptischen Vesikeln und somit die Hemmung von intrazellulärer Kalziumfreisetzung in den Muskelzellen diskutiert. Einen Einfluß auf die bronchiale Hyperreaktivität hat Theophyllin jedoch nicht.

■ **Pharmakokinetik.** Die Metabolisierung erfolgt überwiegend hepatisch und wird durch eine Lebererkrankung, Makrolidantibiotika oder Cimetidinmedikation (nicht Ranitidin!) gestört – die Folge ist eine verlängerte Halbwertszeit. Diese ist ohnehin vom Alter der Patienten sehr stark abhängig, weiterhin von dem Proteingehalt der begleitenden Nahrung und dem Zigarettenkonsum. Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Stunden.

Diese Abhängigkeit vom Alter des Patienten wie auch eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität von Absorption und Metabolisierung erschweren die initiale Dosierung und machen regelmäßige Spiegelbestimmungen im Serum oder auch im Speichel notwendig. Während man früher eher hohe Serumspiegel zwischen 10 und 20 mg/l anstrebte, so weiß man heute, daß die wesentliche antiinflammatorische Wirkung bereits mit einem Serumspiegel von 5–10 mg/l erreicht wird.

■ **Nebenwirkungen.** Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Unruhe sind erst bei Spiegelkonzentrationen über 20 mg/l häufig. Bei der spiegelkontrollierten Langzeittherapie wurden jedoch Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten oder Sprachstörungen sowie EEG-Veränderungen bei einer Reihe von Kindern beobachtet. Hyperaktivität und Verhaltensstörungen scheinen insbesondere bei den Kindern unter Theophyllin deutlicher zu werden, die vorher bereits zu derartigen Auffälligkeiten neigten.

Durch eine Tonusreduktion des unteren Ösophagussphinkters kann es auch zu einer Zunahme von gastroösophagealem Reflux kommen, die klinische Bedeutung dieses Effektes ist jedoch unklar.

■ **Applikation.** Die Theophylline stehen in Form von Aminophyllin mit Aethylendiamin als Lösungsvermittler für parenterale Applikation zur Verfügung. Wichtiger ist jedoch für die Dauertherapie das Retardpräparat in Tablettenform oder als mikroverkaps-

selte Pellets, die vor den Mahlzeiten mit Joghurt oder Pudding auch schon bei Säuglingen und Kleinkindern problemlos zu applizieren sind. Wesentliche Unterschiede bei der Resorption oder Wirkung der einzelnen Präparate gibt es nicht. Eine rektale Applikation ist nicht zu empfehlen, da die resorbierte Dosis unsicher ist.

Bei Beginn einer Dauereinstellung mit Theophyllin sollte man langsam die Dosis steigern, um Nebenwirkungen durch plötzlich auftretende hohe Spiegel zu vermeiden. Man beginnt mit der Hälfte der errechneten Dosis und steigert alle 3 Tage um 25%. Eine Spiegelkontrolle sollte frühestens 3 Tage nach Erreichen der Enddosis 4 h nach (Peak-Wert) oder direkt vor der Gabe des Retardpräparates (Tal-Wert) erfolgen. Weitere Kontrollen sind dann halbjährlich bzw. bei mangelnder Wirkung oder bei Überdosierungserscheinungen sinnvoll.

Parasympatikolytika

Anticholinergika hemmen den vagalen cholinergen Tonus der Bronchialmuskulatur und führen so zur Bronchialerweiterung. Der bronchodilatative Effekt ist allerdings deutlich geringer als bei den β_2 -Sympatomimetika und findet ausschließlich an den großen Bronchien statt, denn nur hier sind cholinerge Nervenfasern vorhanden.

Parasympatikolytika wirken prophylaktisch gegen vagale Reflexbronchokonstriktion über Irritant-Rezeptoren z. B. beim Anstrengungsasthma; bei einer allergeninduzierten Obstruktion sind sie weniger effektiv.

Ipratropiumbromid, ein quaternes Isopropylderivat des Atropins, hat in geringem Maße die Nebenwirkung von Atropin, wie Herzfrequenzanstieg und Mundtrockenheit, eine Sekreteindickung erfolgt nicht. Es wird nicht resorbiert und verfügt somit über eine große therapeutische Breite. Eine Kombination mit β_2 -Sympatomimetika ist sinnvoll, da das Wirkungsmaximum von Ipratropiumbromid später eintritt und die Wirkung bis zu 8 h andauert. Die rasche und kurze Wirkung der β_2 -Sympatomimetika wird somit sinnvoll ergänzt. In neueren Therapieempfehlungen wird die Kombination von β -Mimetika und Ipratropiumbromid gerade auch beim akuten Asthmaanfall deutlich befürwortet.

Antihistaminika

Da bei Asthma das Histamin nur einer von vielen Mediatoren ist, haben H_1 -Rezeptor-Antagonisten keinen bedeutenden Platz in der Asthmatherapie erlangt. Sie setzen zwar den Bronchialtonus herab –

wahrscheinlich durch Antagonisieren von lokal endogen produziertem Histamin – und können die histamininduzierte Bronchokonstriktion hemmen, sind aber wenig potente Inhibitoren der allergenbedingten Frühreaktion. Neuere, nichtsedierende Antihistaminika wie Cetiricin oder Loratadin scheinen jedoch weitere therapeutische Potenzen wie Hemmung von Leukotrienen, Serotonin und Bradykinin zu besitzen und weisen somit auch eine antiinflammatorische Wirkung auf.

Ketotifen, ein oraler H_1 -Rezeptor-Antagonist mit geringer sedierender Nebenwirkung, ist bei Kindern in vielen Studien erprobt. Einige Untersuchungen zeigen keine signifikanten Erfolge, andere jedoch weisen eine prophylaktisch-protective Wirkung mit Senkung der bronchialen Hyperreaktivität nach. Wahrscheinlich ist hierfür nicht nur die früher genannte mastzellstabilisierende Wirkung verantwortlich, sondern auch eine Hemmung von PAF-induzierter Eosinophileninfiltration und somit die Beeinflussung der asthmatischen Spätreaktion. Der Stellenwert von Ketotifen in der Asthmatherapie ist aber als nicht gesichert anzusehen.

Sekretolytika

Die Dyskrie ist ein wesentliches Charakteristikum des Asthmas. Im Anfall kommt es durch die Tachypnoe zu einer Zunahme der Perspiratio insensibilis und somit zu einer weiteren Flüssigkeitsverarmung und Austrocknung der Sekrete.

Das beste Sekretolytikum ist Wasser, z. B. oral in Form von Tee. Die Inhalation von isotonen Lösungen wirkt lokal verflüssigend, hypertone oder hypotone Lösungen wirken hingegen reizend und führen zur Bronchialkonstriktion. Ungeeignet sind auch Inhalationen von Sekretolytika wie Ambroxol oder N-Acetylcystein, da hierdurch bei vorhandener bronchialer Hyperreaktivität Husten oder sogar obstruktive Symptome ausgelöst werden. In oraler Form können diese beiden Substanzen jedoch bei ausreichend hoher Dosierung im akuten Asthmaanfall effektiv sein, ersetzen aber nicht die orale oder intravenöse Flüssigkeitsgabe.

Leukotrienantagonisten

Die Cystenyl-Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄ haben eine starke bronchokonstriktorische Wirkung, sie erhöhen die Gefäßpermeabilität und die Schleimsekretion in den Bronchien. Kürzlich entwickelte orale Antagonisten für Leukotrienrezeptoren können in den bisher vorliegenden Studien die asthmatischen Symptome und den Bedarf an β -Mimetika, die

bronchiale Hyperreaktivität und das belastungsinduzierte Asthma verringern, ebenso fallen allergische asthmatische Reaktionen schwächer aus. Einen ähnlichen Effekt haben Inhibitoren der Lipoxygenase, des Enzyms, das die Biosynthese der Leukotriene regelt.

Nebenwirkungen bei diesen Medikamenten sind kaum beobachtet worden, gelegentlich wird über Kopfschmerzen oder Durchfall geklagt. Der Stellenwert in der Therapie des Asthmas ist, insbesondere bei Kindern, bisher noch unklar, evtl. können sie eine Reduktion der Dosis von inhalativen Steroiden ermöglichen. Wichtig ist diese Substanzgruppe möglicherweise bei aspirinempfindlichen Asthmatikern, da hier die Leukotrienfreisetzung die wesentliche Rolle spielt.

Experimentelle antiasthmatische Therapie

Verschiedene antiinflammatorisch oder immunsuppressiv wirkende Medikamente sind bei Asthma, insbesondere im Erwachsenenalter, versuchsweise eingesetzt worden, so z. B. Methotrexat, Cyclosporin A, Gold oder Hydroxychloroquin. Erfahrungen bei Kindern sind praktisch nicht vorhanden. Von der Pathophysiologie her scheint das Cyclosporin A am interessantesten zu sein, da es einen hemmenden Einfluß auf die Zytokinsekretion der T-Lymphozyten hat.

Studien mit intravenösen Immunglobulinen, regelmäßig alle 3–4 Wochen unter der Vorstellung einer Immunmodulation verabreicht, haben in einer multizentrischen deutschen Studie zu keiner signifikanten Besserung geführt. Auch die Kombination von dem Makrolid Troleandomycin und Methylprednisolon hat sich bei steroidpflichtigen Asthmatikern nicht durchgesetzt. Das Troleandomycin reduziert den Abbau des Methylprednisolons in der Leber und verlängert somit dessen Halbwertszeit. In klinischen Studien konnte jedoch kein steroidsparender Effekt nachgewiesen werden.

Stufentherapie des Asthmas

Art und Intensität der medikamentösen Therapie muß der Schwere und Häufigkeit von asthmatischen Beschwerden angepaßt werden (Stufentherapie). Der in Übersicht 8.18 dargestellte Therapieplan orientiert sich an den in Deutschland gebräuchlichen Schemata und geht im wesentlichen konform mit einer Empfehlung, die als Konsensusreport 1998 von pädiatrischen Pneumologen weltweit aufgestellt wurde (Warner et al.).

Mildes Asthma mit nur gelegentlichen obstruktiven Episoden (unter 6 Episoden im Jahr, Grad 1)

Übersicht 8.18. Schema zur Dauertherapie. (Nach Warner et al. 1998)

Stufe Dauertherapie

(bei Bedarf stets β -Mimetika)

- 0 Keine Dauertherapie
- 1 DNCG-Dauerprophylaxe
- 2 Niedrig dosierte inhalative Steroide ($\leq 400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Beclomethason/Budesonid, $\leq 250 \mu\text{g}/\text{d}$ Fluticason)
- 3 + langwirksame β -Mimetika (Salmeterol, Formoterol) oder + Theophyllin oder + LT-Antagonisten
- 4 + mittelhoch dosierte inhalative Steroide ($400\text{--}800 \mu\text{g}/\text{d}$ Beclomethason/Budesonid, $250\text{--}500 \mu\text{g}/\text{d}$ Fluticason)
- 5 + hochdosierte inhalative Steroide bzw. orale Steroide

bedarf lediglich einer intermittierenden Akuttherapie mit inhalativen β_2 -Sympatomimetika. Je nach Auslöser und Schwere sollte die Therapie nur kurz, z. B. bei einem viralen Infekt über 1–2 Wochen, durchgeführt werden.

Bei häufigen Episoden (6–12 Episoden pro Jahr bis zu monatlich, Grad 2) oder bei wenigen, aber schweren Asthmaanfällen ist eine Dauertherapie zu beginnen. In diesem Punkt geht die Deutsche Atemwegsliga mit ihren Therapieempfehlungen für das Asthma im Kindesalter nicht konform, sie empfiehlt eine Dauertherapie erst bei monatlichen Episoden.

■ **Stufe 1.** Mittel der Wahl ist hierbei in der 1. Stufe der Dauertherapie das DNCG, unabhängig von der Art und Genese des Asthmas. Hierdurch kommt es meist zu einer Reduktion der Asthmaepisoden und somit auch des Bedarfs an β -Mimetika. Diese stehen weiterhin zur Akuttherapie bei trotzdem auftretenden asthmatischen Episoden, z. B. im Rahmen eines Virusinfektes, zur Verfügung.

Nedocromil bietet in Studien gegenüber DNCG eine bessere Protektion gegenüber einigen Auslösern wie Schwefeldioxyd und körperliche Belastung. Da es evtl. nur 2mal am Tag inhaliert zu werden braucht, kann dieses Präparat bei Compliance-Problemen ab dem Alter von 12 Jahren (Zulassung) hilfreich sein, wenngleich eine generelle Überlegenheit gegenüber DNCG bisher nicht eindeutig demonstriert werden konnte. Ebenso konnte bisher nicht gezeigt werden, daß bei nicht ausreichendem Schutzeffekt durch DNCG der Ersatz durch Nedocromil den Schritt zur 2. Therapiestufe verhindern konnte.

Mit diesem Therapieschema sind ca. 3 Viertel aller kindlichen Asthmapatienten erfaßt. Das restliche Viertel stellt die Gruppe der schweren chronischen

Asthmatiker dar mit monatlichen Episoden oder gar Dauerbeschwerden, die einer sorgfältigen Betreuung und Überwachung durch in der Asthmatherapie erfahrene Pädiater bzw. pädiatrisch-pulmologischen Spezialambulanzen bedürfen.

■ **Stufe 2.** Wird unter der Dauertherapie der 1. Stufe (DNCG) aufgrund von weiterhin bestehenden asthmatischen Beschwerden noch eine häufige Beta-mimetikatherapie notwendig (entsprechend Konsensusreport mehr als 3mal wöchentlich), werden inhalative Steroide in einer niedrigen Dosis (unter 400 µg/Tag Beclometason oder Budesonid bzw. unter 250 µg Fluticason pro Tag) empfohlen. Man sollte mit einer hohen Tagesdosis (z.B. 400 µg) in 2–3 Einzeldosen beginnen und dann alle 1–2 Monate um 25–50% reduzieren, soweit dieses Symptome und Betamimetikabedarf zulassen.

Ein früher Beginn mit inhalativen Steroiden als 1. Stufe der Dauertherapie ist intensiv diskutiert worden, sollte jedoch, insbesondere bei leichten Asthmaformen und im Kleinkindalter, zurückhaltend gehandhabt werden. Sicher ist, daß bei mäßigem Asthma, das mit DNCG-Inhalationen nicht kontrollierbar ist, die inhalativen Steroide auf jeden Fall angewandt werden sollen, um irreversible Veränderungen der Bronchialwand („remodeling“) zu vermeiden. Wegen der sehr viel effektiveren Wirkung der antiinflammatorischen Wirkung der inhalativen Steroide ist es nicht sinnvoll, die regelmäßige DNCG-Prophylaxe zusätzlich beizubehalten; ein steroidsparender Effekt konnte bisher für das DNCG nicht gezeigt werden.

■ **Stufe 3.** Sollten auch die niedrig inhalierten Steroide nicht ausreichen, muß ein weiteres Medikament hinzugefügt werden. Hier stehen zur Verfügung:

- mittelhoch dosierte inhalative Steroide (z. B. 400–800 µg Beclomethason/Budesonid pro Tag)
- langwirksame β -Mimetika (Salmeterol, Formoterol),
- Theophyllin-Dauermedikation oder
- Leukotrienrezeptorantagonisten, über deren Stellenwert jedoch derzeit noch wenig bekannt ist.
- Ipratropiumbromid könnte zusätzlich und regelmäßig inhaliert werden.

■ **Stufe 4.** Erst wenn diese Kombination wiederum nicht ausreicht, ist eine Hochdosistherapie mit inhalativen Steroiden (800–2000 µg/Tag) notwendig. Nur bei einer sehr kleinen Gruppe von Patienten sind unter einer solchen Therapie zusätzlich dauerhaft systemische Steroide notwendig, wobei dann die Erhaltungsdosis möglichst unter 5–10 mg Prednison-äquivalent/Tag in einer einmaligen morgendlichen

Gabe liegen soll. In diesen schweren Fällen ist eine alternierende Steroidtherapie meist nicht ausreichend, um die Beschwerden zu kontrollieren.

Bei Exazerbationen, schweren interkurrenten Erkrankungen, Unfällen und größeren Operationen muß die systemische Steroiddosis kurzfristig erhöht werden, da mit einer Nebennierenrindensuppression gerechnet werden muß. Die lokalen Steroide sollten im Falle einer systemischen Steroidtherapie auf jeden Fall in hoher Dosierung beibehalten werden, um die Dosis der systemische Steroide weiterhin reduzieren zu können.

■ **Sonderformen.** Bei überwiegend nächtlichem Asthma kann ein inhalatives langwirksames β_2 -Sympatomimetikum Beschwerdefreiheit schaffen.

Bei Anstrengungsasthma wirken protektiv:

- β -Mimetika inhalativ 5 min zu Beginn der Anstrengung bei ca. 80–100% und
- DNCG inhalativ 15–30 min vorher.

Bei schon eingetretener Obstruktion nach körperlicher Anstrengung sind inhalative β -Mimetika am besten wirksam.

■ **Therapieplan.** Bei jeder chronischen Asthmaform ist ein genauer Therapieplan schriftlich aufzustellen und mit den Eltern ausführlich zu erläutern. Bei Infekten und Symptomzunahme wird den Eltern empfohlen, kurzfristig die nächste Therapiestufe zu beschreiten, z. B. die inhalative Steroiddosis vorübergehend zu erhöhen. Langfristig sollte man versuchen, als Dauertherapie mit der möglichst niedrigsten Stufe auszukommen. Reduktionen der Therapie sind aber langsam, frühestens im 6 Wochenabstand, besser alle 3 Monate durchzuführen.

Der Therapieplan sollte neben der Dauertherapie detaillierte Empfehlungen für das Auftreten einer akuten Atemwegsobstruktion beinhalten. Sollte der Patient seine Obstruktion unzureichend wahrnehmen, empfiehlt es sich, insbesondere bei schwerem Asthma, eine regelmäßige Peak flow-Kontrolle 2mal täglich durchzuführen. Aus dem jeweiligen Peak flow-Wert ergibt sich dann nach dem Therapieschema die jeweilige Therapie. Die Kombinationen von Symptomen und β -Mimetikabedarf ist aber i. allg. als Therapiekontrolle ausreichend.

Therapie des Asthmaanfalles/Status asthmaticus

■ **Häusliche Therapie.** Sollte ein akuter Asthmaanfall häufiger auftreten, muß die Dauertherapie intensiviert werden. Die Erstmaßnahme in einem akuten Asthmaanfall ist die Inhalation von β -Sympatomimetika mittels Kompressionsvernebler oder

Dosieraerosol. Bei Säuglingen und Kleinkindern (Inhalation mittels Maske) werden 4–6 Tropfen des β -Mimetikums in die Inhalationslösung gegeben, ggf. Wiederholung nach 15 min. Bei älteren Kleinkindern, die schon mit dem Spray umgehen können, und bei Schulkindern werden 1–2 Spraystöße mit dem Spacer genommen. Sind die Kinder mit akuten Beschwerden so aufgeregt, daß sie den Spacer nicht korrekt benutzen können, sollte auch bei ihnen die Flüssigkeitsinhalation eingesetzt werden, hier jedoch mit Mundstück. In der häuslichen Situation dürfen β_2 -Sympatomimetika in dieser Form maximal alle 4 h inhaliert werden.

Sollte der Patient auf die β -Mimetika noch ansprechen, jedoch nicht völlig symptomfrei werden, so empfiehlt sich bei chronischem Asthma und entsprechend geschulten und informierten Eltern die orale Gabe eines Kortisonpräparates (1–2 mg/kg KG Prednisonäquivalent einmal täglich über einen Zeitraum von einigen Tagen). Vorher benutzte inhalative Steroide können stattdessen auch für die Dauer von 5 Tagen verdoppelt bis verdreifacht werden.

■ **Schwerer Anfall/Status asthmaticus.** Sollte der Patient auf die β -Mimetikainhalation nicht mehr ansprechen oder schon vor Ablauf der Vierstundenfrist (s. oben) weitere Inhalationen notwendig werden, ist sofort ein Arzt aufzusuchen. Bei der Gruppe der älteren Asthmatiker, die regelmäßig häusliche Peak-flow-Messungen vornehmen, ist ein Peak-flow-Wert unter 50 % des Sollwertes direkt nach Inhalation von β -Mimetika eine klare Indikation, sich in weitere ärztliche Behandlung zu begeben. Von einem „Status asthmaticus“ spricht man bei Bestehen einer Ruhedyspnoe über 12 h und gleichzeitig fehlendem Ansprechen auf inhalative β -Sympatomimetika, es muß sofort eine stationäre Einweisung erfolgen.

Bei einem schweren Asthmaanfall kann der einweisende Arzt oder der Notarzt vor dem Transport ein Adrenergicum (Terbutalin oder auch Adrenalin) subcutan verabreichen. In der Aufnahmesituation sind für die klinische Beurteilung des Patienten folgende Symptome von Bedeutung:

- Zyanose,
- Tachydyspnoe,
- Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur,
- Tachykardie,
- leises Atemgeräusch mit wenig hörbarem Giemen,
- deutlich verlängertes Expirium und
- erniedrigte Sauerstoffsättigung.

Eine transkutane Sauerstoffsättigung unter 90 % nach β -Mimetikainhalation, ein $p\text{CO}_2$ über 40 mm Hg und, wenn durchführbar, eine Peak-flow-Messung unter 20 % des Sollwertes deuten auf eine schwerste Asthmaepisode hin.

■ **Stationäre Akuttherapie.** Die ersten Maßnahmen bei Aufnahme sind Beruhigung des Patienten, Oberkörperhochlagerung und Sauerstoffgabe über eine Maske mit einer hohen Flußrate, die durch die Hyperventilation des Patienten notwendig wird. Medikamentös (Übersicht 8.19) sollte, unabhängig von der vorausgegangenen Therapie, hochdosiert mit β -Sympatomimetika inhaliert werden. Diese Inhalation ist evtl. alle 20 min in der 1. Stunde, alle 30 min in der 2. Stunde und alle 60 min in den darauffolgenden 3 h zu wiederholen.

Die Verneblung der β -Mimetika sollte auf jeden Fall unter Sauerstoffgabe erfolgen, da es kurzfristig durch vasodilatatorische Effekte der β -Mimetika zu einer Zunahme der Ventilations-Perfusions-Störung kommen kann, wobei nicht belüftete Gebiete erneut durchblutet werden (Relaxierung der kompensatorischen Vasokonstriktion) und somit die Hypoxie vergrößert wird (Zunahme des intrapulmonalen Rechts-links-Shunts).

Kommt es unter dieser Hochdosistherapie mit β -Mimetika nicht zu einer deutlichen klinischen

Übersicht 8.19. Akuttherapie des schweren Asthmaanfalles

- O_2 -Gabe über Nasensonde oder Maske
- β -Mimetikainhalation
 - 1–2 Hübe Aerosol alle 20 min
 - im Notfall Terbutalin 0,01 mg/kg KG s.c.
 - besser: 0,15 mg (0,03 ml)/kg Salbutamol im Vernebler (O_2 -getrieben), maximal 1 ml (20 Tropfen), minimal 0,25 ml (5 Tropfen), verdünnt auf 2 ml mit NaCl, alle 20 min in 1. Stunde, dann stündlich
- Anticholinergika
 - Ipratropiumbromid inhalativ (maximal alle 4 h)
- Steroide
 - Methylprednisolon 4 mg/kg KG i.v., dann alle 6 h 2 mg/kg über 24 h, dann 2 mg/kg KG/Tag in 4 ED
- i.v.-Infusionen
 1. Stunde 10 ml/kg KG halbisotone Lösung, dann 50–80–100 ml/kg KG/Tag drittelsotone Lösung
- Sedierung (nur in Ausnahmefällen) evtl. mit Chloralhydrat (30–80 mg/kg KG als ED)
- Intensivtherapie (bei Verschlechterung):
 - Salbutamol: kontinuierliche Verneblung (O_2 -getrieben) oder i.v.-Bolus 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG über 10 min, dann 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, langsam steigern auf 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. (Cave: Kalium)
- Azidoseausgleich mit Natriumbicarbonat
 - ab $\text{pH} < 7,15$

Besserung, wird über einen venösen Zugang Methylprednisolon injiziert. Methylprednisolon hat eine bessere Penetration in die Lunge, nach einem Bolus von 4 mg/kg KG sollten 2 mg/kg KG alle 6 h am 1. Tag gegeben werden.

Theophyllin kann im akuten schweren Asthmaanfall noch eine zusätzliche Bronchodilatation ermöglichen, wenn hochdosierte β -Mimetika und Steroide nicht ausreichen. Zusätzlich sind positive Effekte des Theophyllins auf die Zwerchfellkontraktilität beschrieben. Allerdings muß man von einer Potenzierung der Toxizität der β -Mimetika, insbesondere im Hinblick auf Elektrolytverschiebungen ausgehen. Sollte man sich trotzdem zu einer Theophyllinmedikation entscheiden, erfolgt zunächst die langsame Gabe von intravenösem Theophyllin als 20-minütige Kurzinfusion in der Dosis von 5–7 mg/kg KG, bei Vortherapie mit Theophyllin wird die Dosis auf die Hälfte reduziert. Anschließend erfolgt eine Dauerinfusion mit Theophyllin entsprechend der zu erwartenden altersbedingten Metabolisierungsrate (0,4–1,0 mg/kg KG/h). Bereits nach 2 h kann man durch eine Theophyllinspiegelbestimmung die Dosis überprüfen und evtl. korrigieren, spätestens nach 12 h sollte jedoch stets eine Spiegelkontrolle erfolgen.

Die pulsoxymetrische Überwachung der Patienten mit schwerem Asthmaanfall ist dringlich notwendig, der Sauerstoffbedarf kann anfänglich z.T. mehrere Liter pro Minute betragen. Bei Sättigungswerten unter 90% ist auch gelegentlich eine arterielle Kontrolle wichtig.

Da es bei akutem Asthma, insbesondere bei längerer Dauer des Anfalles, häufig zu einer Dehydratation des Patienten kommt, ist eine gute Rehydratation wichtig. In schweren Fällen werden initial 10 ml/kg KG in der 1. Stunde verabreicht, dann erfolgt die Substitution des Erhaltungsbedarfes. Eine übermäßige Flüssigkeitsgabe sollte vermieden werden, da durch Veränderung des intrathorakalen Druckes (hoher negativer intrapleuraler Druck) ein Lungenödem droht. Bei jungen Kindern wurde auch selten eine inadäquate ADH-Sekretion mit Retention von Wasser beobachtet. Auf eine ausreichende *Kaliumsubstitution* (10–25 mmol/l Kalium in der Infusionslösung) ist zu achten, da sowohl hochdosierte β -Mimetika als auch hochdosierte Steroide und Theophyllin zu einer Hypokaliämie führen können.

Ipratropiumbromid sollte bei akutem Status asthmaticus gemeinsam mit den β -Mimetika inhaliert werden, braucht jedoch bei langer Halbwertszeit nur alle 4–6 h wiederholt zu werden.

Regelmäßige Blutgasanalysen sind zur Bestimmung des CO_2 -Partialdruckes wichtig. Wenn dieser Wert, der die alveoläre Ventilation reflektiert, trotz intensiver Therapie über 50 mmHg ansteigt, droht eine Erschöpfung des Patienten, und eine Verlegung auf die Intensivstation ist wegen bevorstehender respiratorischer Insuffizienz zu veranlassen. Eine Pufferung mit Bicarbonat ist ab einem pH unterhalb 7.15 (respiratorische und metabolische Azidose) indiziert, damit die β -adrenergen Medikamente besser wirken können.

Sedativa sind *kontraindiziert*, da sie den Atemantrieb reduzieren. Evtl. hilft das nichtatemdepressive Chloralhydrat in niedriger Dosis (30–80 mg/kg KG/Dosis), den unruhigen Patienten zu sedieren. Eine intensive antiobstruktive Therapie und Sauerstoffgaben sind jedoch die besten „Sedativa“.

■ **Intensivpflege.** Auf der Intensivstation kann durch eine kontinuierliche β_2 -Sympatomimetikainhalation oder eine intravenöse β_2 -Sympatomimetikagabe (Übersicht 8.19) über Dauerinfusion gelegentlich noch eine drohende mechanische Beatmung abgewendet werden. Auf eine ausreichende Kaliumsubstitution ist dann zu achten.

Eine Beatmungsindikation besteht bei zunehmender Hyperkapnie mit arteriellen CO_2 -Werten über 70 mmHg und einer schweren Hypoxie, bzw. bei totaler Erschöpfung des Patienten. Beatmet werden sollte mit volumengesteuerten Geräten unter niedriger Frequenz, einem PEEP von 5–10 cm H_2O , langer Expirationszeit und einem maximalem inspiratorischen Druck möglichst unter 50 cm H_2O . Ziel ist zunächst eine ausreichende Oxygenierung ohne sofortige Normalisierung des CO_2 -Partialdruckes.

Meist ist eine Relaxierung notwendig, gelegentlich reicht auch eine tiefe Sedierung mit Benzodiazepinen. Nach wenigen Stunden kann meist auf eine intermittierende mandatorische Beatmung (IMV) umgestellt und nach 1–2 Tagen extubiert werden. Bei Nichtansprechen auf diese Beatmungstherapie ist der Einsatz von Halotan oder Ketamin notwendig, auch die Mischung von Helium und Sauerstoff hat sich durch die Senkung der Atemarbeit als positiv bewährt. Intravenöses Magnesium hat keinen Effekt. Die wesentlichste Komplikation der maschinellen Beatmung im Rahmen eines schweren Asthmaanfalles ist der *Pneumothorax*, er tritt in ca. 10% der Fälle auf.

Technik der Inhalationstherapie

■ **Dosieraerosole.** Die Antiasthmatica werden im Kindesalter im wesentlichen inhalativ appliziert. Die

älteste Applikationsform ist das Aerosol. Unter Zuhilfenahme eines großvolumigen Spacers mit Ventil kann bei perfekter Inhalationstechnik und langsamer Inspiration eine Lungendeposition von 11–13% des Medikamentes erreicht werden.

Korrektur Aerosolgebrauch (ohne Inhalierhilfe):

- Kanister schütteln,
- tiefe Ausatmung (auf FRC-Niveau),
- Kanisteröffnung vor offenen Mund halten, Lippen nicht um Öffnung schließen,
- Beginn einer langsamen und tiefen Einatmung durch offenen Mund, gleichzeitige Aerosolauflösung,
- danach 10 s Atem anhalten,
- wenn immer möglich, Spacer benutzen.

Durch Verwendung eines Metallspacers wird die elektrostatische Aufladung des Aerosols im Spacer reduziert, hierdurch kann die Deposition noch weiter erhöht werden. Alternativ sollte der Spacer nur einmal wöchentlich mit Detergenzien ausgewaschen und nicht trocken gewischt, sondern an der Luft getrocknet werden.

■ **Pulverinhalatoren.** In der neueren Zeit werden von den meisten Präparaten auch Pulverinhalatoren angeboten, die in Abhängigkeit vom jeweiligen System wesentliche höhere Depositionen als die Aerosole ermöglichen. Limitierend ist bei einigen älteren Geräten lediglich der notwendige hohe inspiratorische Fluß von 60–120 l/min, neuere Geräte, wie der Discus-Inhalator oder der Turbohaler, kommen mit sehr viel niedrigeren Flußraten aus und sind deshalb auch bereits im Vorschulalter anwendbar (Tabelle 8.22).

■ **Kompressionsvernebler.** Im Säuglings- und Kleinkindalter ist die Benutzung von Dosieraerosolen ohne Inhalationshilfe oder von Pulverinhalatoren nicht möglich. Hier stehen elektrische Kompressionsvernebler (Druckluftdüsenvernebler) zur Verfügung, die jedoch eine wesentlich geringere Effizienz als die Dosieraerosole haben, somit wird eine

um den Faktor 3- bis 5mal höhere Dosis notwendig. Die Düsenvernebler erzeugen ein lungengängiges Teilchenspektrum von 0,5–5 µm, trotzdem liegt die Atemwegsdeposition im Säuglingsalter lediglich bei 2–3%.

Alternativ ist bei Säuglingen auch ein Aerosol mit Spacer und aufgesetzter Maske anzuwenden, die Depositionsraten liegen hierbei nach Untersuchungen mit radioaktivem Marker nicht wesentlich höher. Bei Kleinkindern sollte man schon früh versuchen, einen Vernebler mit Mundstück statt mit Maske zu benutzen, da die Anwendung der Maske, bedingt durch nasale Verluste, die Deposition um weitere 50% reduziert.

Immuntherapie

Da bei fast allen Kindern mit Asthma Allergien eine wesentliche Rolle spielen, liegt es nahe, über eine mögliche Hyposensibilisierung (s. 3.6) gegen bestimmte Allergene nachzudenken. Bei saisonaler oder auch perennierender allergischer Konjunktivitis und Rhinitis weist die Immuntherapie hohe Erfolgsquoten auf, bei Asthma hingegen wird diese Therapieform sehr kontrovers diskutiert. Da bei Asthma bronchiale neben den Allergien bekanntermaßen auch andere Auslösefaktoren von Bedeutung sind, kann die Hyposensibilisierungstherapie nur in einem Teil der Fälle zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik führen. Hier ist ohne Einschränkung das reine Pollenasthma zu nennen.

Als Wirkungsmechanismus wird heute ein immunmodulatorischer Effekt auf die T-Lymphozyten mit Beeinflussung der IgE-Synthese vermutet, eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen den spezifischen T-Helferzellsubpopulationen TH₁ und TH₂ wird diskutiert.

■ **Nebenwirkungen.** Eine Hyposensibilisierungsbehandlung ist nicht nebenwirkungsfrei: lokale Reaktionen im Sinne von Rötung, Schwellung und Überwärmung von 1 bis 2 Tagen Dauer sind unvermeidbar, aber harmlos. Die Rate der systemischen Reaktionen auf die subkutane Allergenapplikation liegt bei richtiger Injektionstechnik unter 0,1%, und lebensbedrohliche Folgen sind äußerst selten, wenn man entsprechende Vorkehrungen trifft und bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion richtig handelt. Gerade aber bei schwerem und instabilem Asthma mit einer sehr hohen bronchialen Hyperreaktivität werden häufiger systemische Reaktionen im Sinne von Asthmaanfällen beobachtet.

■ **Indikationen.** Mittlerweile liegen einige gut kontrollierte Studien zur Immuntherapie bei Asthma

Tabelle 8.22. Inhalationshilfen in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Inhalationshilfe
Säugling (< 2 Jahre)	Aerosol mit Spacer und Maske Kompressionsvernebler
Kleinkind (> 2 Jahre)	Aerosol mit Spacer (bald möglichst Mundstück) Pulverinhalation (ab 4 Jahre)
Schulkind	Pulverinhalation Aerosol mit Spacer

auch im Kindesalter vor, die einen Rückgang der Symptome, des Medikamentenbedarfes und der bronchialen Hyperreaktivität zeigen. Trotzdem sollte die Indikation zur Immuntherapie bei Asthma sehr streng gestellt werden. Nicht hyposensibilisieren sollte man gegen Allergene, deren Exposition vermeidbar ist, so z.B. gegen Tierepithelien oder aber gegen Schimmelpilze, von denen, mit Ausnahme von *Alternaria*, keine hochgereinigten Antigene zur Verfügung stehen.

Eine klare Indikation zur Hyposensibilisierung ist ein Pollenasthma, das sich durch eine saisonale DNCG-Inhalationstherapie nicht beherrschen läßt. Hierbei liegt der zu erwartende Erfolg einer prä-saisonalen oder besser ganzjährig durchgeführten parenteralen Hyposensibilisierung bei ca. 80%, insbesondere bei frühem Beginn ab Schulalter. Bei Hausstaubmilbenallergie wird eine Indikation für eine Hyposensibilisierung heute dann gesehen, wenn das Asthma mit den üblichen Sanierungsmaßnahmen und einer adäquaten medikamentösen Therapie nicht zu kontrollieren ist. Voraussetzung ist jedoch, daß die Hausstaubmilbe das wesentliche bronchiale Allergen ist.

Physiotherapie und Sport

Bei chronischem Asthma ist das Erlernen von atemgymnastischen Techniken wichtig, zum einen, um Sekundärschäden am Bewegungs- und Halteapparat wie Brustkorbdeformierungen zu vermeiden, zum anderen, um richtiges Atemverhalten bei Belastungen und in Krisensituationen zu erlernen. Hierzu dienen z.B. atemerleichternde Stellungen, Atemverhalten wie die Lippenbremse und die Verringerung der Preßatmung. Zur Erreichung der Brustkorbbeweglichkeit sind Dehnlagen (Mond, Schraube etc.) zu erlernen.

Auf regelmäßige Teilnahme am Sport sollte Wert gelegt werden, die Lehrer müssen jedoch über die Erkrankung und über mögliche Therapiemaßnahmen im Falle einer Asthmaepisode informiert sein. Bei einem interkurrenten viralen Infekt sollte eine Teilnahme an Laufsportarten nicht unbedingt stattfinden, bei Auftreten einer Atemwegsobstruktion sollte die sportliche Betätigung jederzeit unterbrochen werden können.

Ziel regelmäßiger sportlicher Betätigung ist es, die gestörte Körperfunktion zu kompensieren und Sekundärschäden vorzubeugen. Eine sehr zu fördernde Sportart ist das Schwimmen. Bei Leichtathletik oder Spilsport sollte eine Aufwärmübung mit geringer Belastung vorausgehen, gefolgt von einem Intervalltraining. Besonders günstige Intervallsportarten sind Volleyball und Basketball.

Klimatherapie

Die Klimatherapie hat in der Asthmatherapie ihre Berechtigung. So trägt bei Hausstaubmilbenallergikern ein Aufenthalt im Hochgebirge oberhalb von 1500 m (keine Hausstaubmilben vorhanden) zur Verringerung der allergischen Entzündung der Schleimhäute und zur Reduktion des Medikamentenbedarfes bei. Die Auswirkungen bestimmter Klimareize wie Aufenthalt an der See wird von Eltern und Patienten oft positiv beurteilt, gesicherte Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Rehabilitationsmaßnahmen sind indiziert, wenn eine Einschränkung der sozialen Integration und der körperlichen Leistungsfähigkeit zu befürchten oder bereits eingetreten ist. Ziel der von den Rentenversicherungsträgern finanzierten Maßnahmen sind langfristige Verbesserungen der sozialen Integration und der Lebensqualität. Wesentlich ist eine Schulung im Asthmamanagement, an der nach Möglichkeit auch die mitaufgenommenen oder besuchenden Eltern teilnehmen sollen (s. 8.7).

Psychologische Aspekte

Das Asthma ist keine psychosomatische Erkrankung, jedoch kann bei bestehendem Asthma durch bestimmte psychische Konstellationen eine Verschlimmerung eintreten. Depressionen, Angst und Therapieabwehr führen zur Verschlechterung, ebenso wie familiäre Konflikte und soziale Isolation. Auch schlechte Betreuung von an Asthma erkrankten Kindern durch ihre Eltern ist ein wichtiger Risikofaktor. Oft findet man, wie bei anderen chronischen Erkrankungen, sekundäre Entwicklungsverzögerung und Verhaltensauffälligkeiten.

Eine psychologische Therapie kann diesen Folgen abhelfen, für eine bessere Akzeptanz der chronischen Erkrankung sorgen und eine Verbesserung im Umgang mit der Situation bzw. ein besseres Krankheitsbewußtsein schaffen. Außerdem können Entspannungsverfahren vermittelt werden, die in Situationen von Atemnot hilfreich sind.

Häufig erwarten und erhoffen Eltern asthmakranker Kinder endgültige Heilung durch dieses oder jenes Behandlungsprogramm. Diese Erwartung wird nicht selten in sog. alternativen, nicht wissenschaftlich belegbaren Therapieverfahren erweckt. Das Ziel aller therapeutischen Bemühungen kann nur sein, möglichst geringe Symptome mit Maßnahmen zu erreichen, die selbst möglichst geringe Nebenwirkungen haben. Für viele Kinder bedeuten „geringe Symptome“ weitgehende Beschwerdefreiheit über Monate und Jahre, andere Kinder müssen zufrieden sein, wenn erreicht wurde, daß im Krankheitsverlauf aus einem Asthma des Schweregrads 4 ein Asthma Grad 2 wurde.

Bei Nebenwirkungen der Therapie ist nicht nur an die Folgen der Medikamente zu denken, sondern auch an die psychischen Rückwirkungen verschiedener therapeutischer Maßnahmen auf das Kind selbst und auf die Familie, in der es lebt. Bei manchen Kindern bedeutet die Langzeittherapie eine erhebliche psychische Belastung, andererseits können wochen- bis monatelange Kuraufenthalte die weitere Entwicklung des Kindes im Familien- und Klassenverband sehr nachhaltig beeinflussen.

■ **Betreuung.** Die medikamentöse Therapie akuter Symptome und die Langzeittherapie sind vergeblich, wenn der für die Betreuung des Kindes zuständige Arzt nicht bereit ist, sich persönlich zu engagieren. Dieses Engagement ist notwendig, nicht nur um akute Symptome zu kopieren, sondern um das gesamte Spannungsfeld, das sich oft um diese Erkrankung aufbaut, durch Vertrauen zu beeinflussen. Er wird dann erfahren, daß einzelne, meist chronisch asthmakranke Kinder und ihre Familie zusätzliche psychologische Hilfe brauchen, die er mit Fachkenntnis vermitteln soll.

Zu begrüßen ist der Zusammenschluß von Eltern allergiekranker Kinder. In diesen Kontaktgruppen erhalten die Eltern Gelegenheit, ihre Erfahrungen auszutauschen und sich einander zu öffnen.

einer Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung mit einem intrapulmonalen Rechts-links-Shunt kommt.

Im Säuglings- und Kleinkindalter stehen die durch einen Virusinfekt ausgelösten obstruktiven Atemwegsbeschwerden (virale obstruktive Bronchitis) im Vordergrund. Diese sind nicht mit einem Asthma gleichzusetzen, hierbei besteht auch kein Zusammenhang mit einer atopischen Diathese oder einer bronchialen Hyperreaktivität.

Lediglich ein Drittel der Fälle mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen in diesem Lebensalter geht später in ein Asthma über.

Die Liste der zu bedenkenden Differentialdiagnosen bei einer obstruktiven Atemwegserkrankung im frühen Kindesalter ist lang (Tabelle 8.17). Insbesondere dann, wenn Bronchodilatoren ineffektiv sind, muß eine genauere Diagnostik erfolgen, die häufig auch eine Bronchoskopie zum Ausschluß von umschriebenen Einengungen und Fehlbildungen einschließt. Einige Faktoren aus der Anamnese können darauf hindeuten, daß sich aus der obstruktiven Säuglingsbronchitis doch später ein Asthma bronchiale entwickeln kann und somit die Prognose eher ungünstig ist.

Risikofaktoren für Asthmaentstehung:

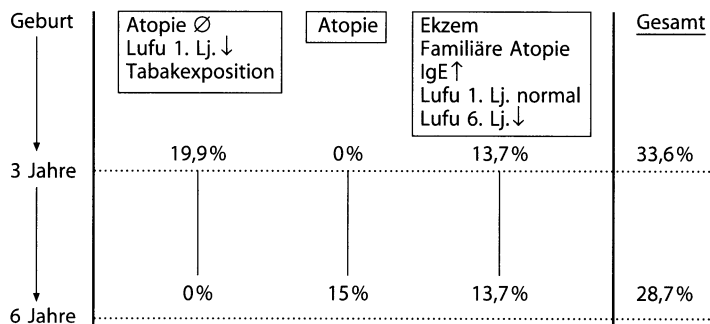
- schwere Symptomatik,
- früher Symptombeginn,
- deutliche bronchiale Hyperreaktivität,
- IgE-Anstieg nach Virusinfekt,
- atopische Diathese,
- Atopie in Familienanamnese,
- Tabakrauchexposition.

Eine an über 1200 Kindern von Geburt an durchgeführte Langzeitstudie aus Arizona (USA) zeigte, daß etwa ein Drittel aller Kinder unter 3 Jahren eine obstruktive Atemwegserkrankung durchmachte, davon wiederum aber nur ein Drittel später ein Asthma entwickelte, entsprechend ca. 10% der Gesamtpopulation. Diese waren auch überwiegend diejenigen, die bereits eine atopische Familiendiathese aufwiesen. Die übrigen 20% der Gesamtpopulation hatten lediglich kleine Atemwege und hierdurch bedingte obstruktive Symptome bei Virusinfektionen.

8.6.8 Säuglings- und Kleinkindasthma

Bei Säuglingen kann eine obstruktive Atemwegserkrankungen besonders schwerwiegende Folgen haben. Bedingt durch die kleinen Atemwege kann bereits schon eine Schleimhautschwellung und Hypersekretion zu einer wesentlichen Verlegung der Atemwege führen. Aufgrund der geringen kollateralen Ventilation kommt es rasch zu Atelektasen, und die atemmechanisch ungünstig ansetzenden Rippen bzw. der Zwerchfellansatz bedingen eine geringe funktionelle Reserve. In diesem Alter haben die Arteriolen noch eine geringe muskuläre Ausstattung, weshalb es häufig bei diffusen Minderbelüftungen zu

Abb. 8.35. Epidemiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen im Vorschulalter; *Lufu* Lungenfunktion, *Lj* Lebensjahr. (Nach Martinez et al. 1995)



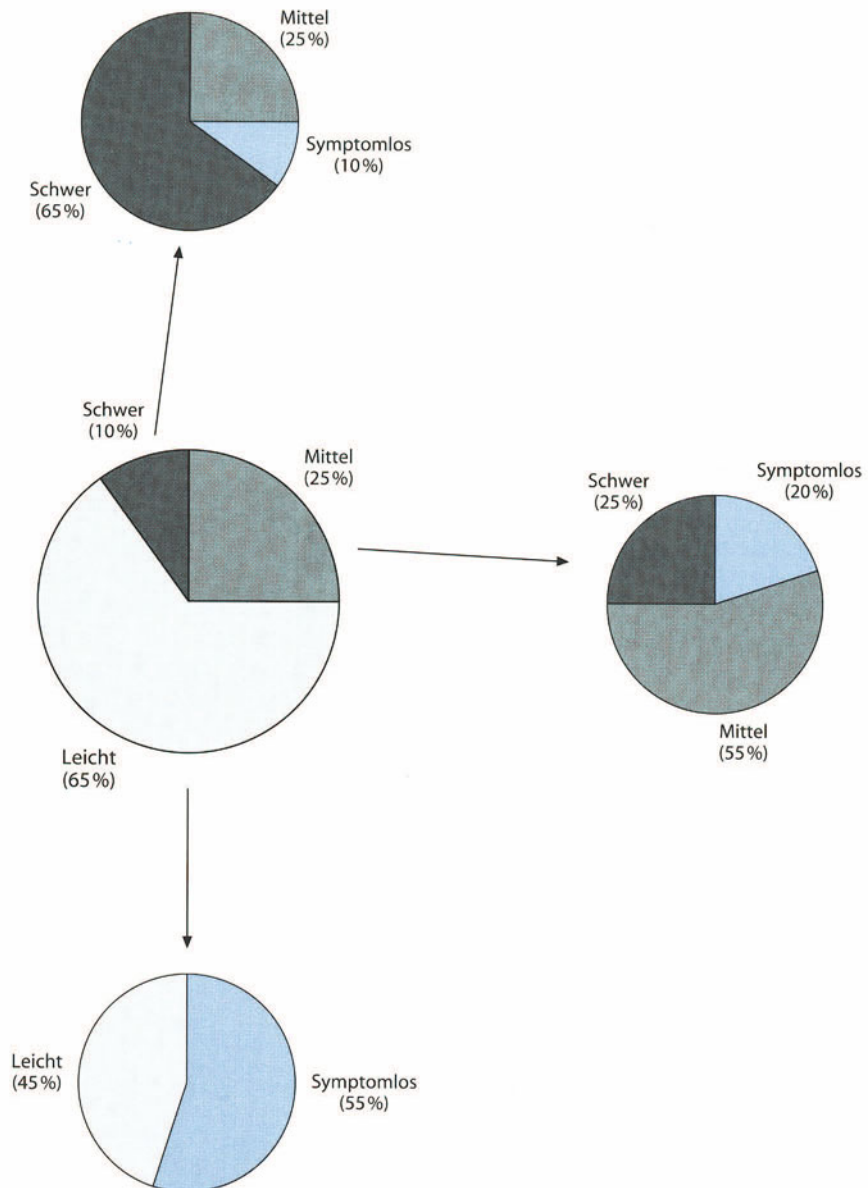
Nach dem 3. Lebensjahr kann es bei weiteren 15% zum Neuauftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen, hierbei handelte es sich jedoch meist um Atopiker. Ab dem 6. Lebensjahr ergaben sich keine weiteren Veränderungen dieser Population, die jetzt bis zum 11. Lebensjahr verfolgt wurde (Abb. 8.35).

Nachuntersuchungen in einer Gruppe von ursprünglich 7jährigen australischen Schulkindern, bis zum Alter von jetzt 35 Jahren haben gezeigt, daß zwar mit 21 Jahren 78% der Probanden keine oder wenige Symptome hatten; bei 60% konnte jedoch noch eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität festgestellt werden. Mit 35 Jahren hatte ein Drittel der asymptomatischen Gruppe wieder erneut Symptome, so daß 40–50% aller kindlichen Asthmatiker im Erwachsenenalter ihre Erkrankung behalten. Betrachtet man nur die milden Asthmatiker, so verlieren 2 Drittel ihre Symptome, bei schwerem Asthma jedoch nur 10% der Patienten, 25% haben wenig Symptome, jedoch 65% ein klinisch bedeutsames Asthma (Abb. 8.36).

8.6.9 Natürlicher Verlauf und Prognose

Langzeitstudien über den Verlauf des kindlichen Asthmas machen klar, daß die früher weit verbreitete Meinung, die meisten Kinder würden in der Pubertät ihr Asthma „auswachsen“, nicht zutrifft. Regelmäßige

Abb. 8.36. Prognose des kindlichen Asthmas nach einer australischen Studie. (Oswald et al. 1994)



Prognostisch ungünstige Faktoren für Persistenz der asthmatischen Beschwerden sind:

- Atopie,
- Schwere des Asthmas,
- ein früher Beginn des Asthmas,
- hohe bronchiale Hyperraktivität,
- passives und aktives Rauchen sowie
- der Lungenfunktionsbefund zu Beginn der Adoleszenz mit persistierender Überblähung und peripherer Obstruktion.

Es ist noch abzuwarten, ob eine früh einsetzende moderne Asthmatherapie mit besonderer Berücksichtigung der antiinflammatorischen Wirkung nicht nur die Beschwerden und die Lungenfunktionsergebnisse deutlich verbessert, sondern auch die Spätprognose des Asthmas günstig beeinflusst. Die inhalativen Steroide können jedenfalls bei schwerem Asthma nicht eine Änderung der Langzeitprognose bewirken. Ob ein entsprechend früherer Einsatz der inhalativen Steroide andere Ergebnisse zeigen würde, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

Inwieweit durch Maßnahmen wie intensive antiinflammatorische Therapie, Rauchverbot und Allergenkarrenz später der Übergang in den Symptomenkomplex der chronisch-irreversiblen obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) des Erwachsenen vermieden werden kann, bleibt abzuwarten.

LITERATUR

- Aalbers R, Smith M, Timens W (1993) Immunohistology in bronchial asthma. *Respir Med* 87:13–21
- Barnes PJ, Pedersen S (1993) Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 148:S1–26
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW (1998) Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157:S1–S53
- Bierman CW, Pearlman DS (1990) Asthma. In: Kendig EL, Chernick V (eds) *Disorders of the respiratory tract in children*. Saunders, Philadelphia, p 557–600
- Griese M (1996) Aerosolapplikation bei Asthma bronchiale im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 144:302–312
- Holgate ST, Bradding P, Sampson AP (1996) Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 98:1–13
- Johnson M (1996) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 97:169–176
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. (1995) Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Br Med J* 310:1225–1229
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Haonen M, Morgan WJ, the Group Health Medical Associates (1995) Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 332:133–138
- Nicolai T (1995) Therapie des akuten Asthmaanfalles. *Monatsschr Kinderheilkd* 143:1261–1272
- Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A (1994) Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *Br Med J* 309:95–96
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD (1991) Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325:1067–1071
- Silverman M (1995) *Childhood asthma and other weezing disorders*. Chapman & Hall, London, pp 1–6
- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ (1990) Exposure to house dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 323:502–507
- Tinkelman D (1996) Theophylline therapy for children with asthma. *Eur Respir Rev* 34:79–83
- Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA (1998) Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 25:1–17

Schulungsprogramme und andere Compliance-unterstützende Maßnahmen 8.7

R. SZCZEPANSKI

8.7.1

Compliance – Probleme der Definition und Erfassung

Die klassische Definition beschreibt Compliance als „das Ausmaß, zu dem das Verhalten eines Patienten (z. B. Einnahme der Medikamente, Befolgen einer Diät oder die Umsetzung einer erforderlichen Veränderung eines Lebensstils) mit den Empfehlungen und Ratschlägen eines Arztes übereinstimmt“, also als eine wertfreie, aber eher eingleisige Beziehung zwischen Therapeut und Patient. Die Angaben über Non-Compliance bei Kindern mit Asthma bronchiale schwanken zwischen 2 und 100%, wobei die meisten Angaben im Bereich von 40–50% liegen. Die Streubreite der Angaben resultiert aus den Problemen einer direkten oder auch indirekten Erfassung der Non-Compliance. Die Schwierigkeiten können

- in ethischen Problemen liegen (z. B. „heimliche“ Kontrollen der Therapietreue),
- in technischen Problemen (z. B. Messung des Gebrauches elektronische Geräte, aber nicht die erfolgte Medikamenteninhalation),
- in psychischen Problemen (z. B. erhöht die Teilnahme an einer Compliancestudie für sich bereits die Compliance, Beobachtung durch Dritte können aufdringlich sein),
- in der Repräsentanz der Daten (z. B. spiegelt der Theophyllin-Blutspiegel nur die Biokinetik der letzten 36 h wider),
- in der Manipulierbarkeit (z. B. bei Symptomtagebüchern oder Dosiszählern),
- beim Finanz- und Zeitbedarf (z. B. bei einer Patientenbeobachtung durch Personal) und
- in der Abbildbarkeit einer Compliance (z. B. ist die Relation zum natürlichen Verlauf und zum Einfluß nicht deklarerter anderer therapeutischer Maßnahmen schwer zu definieren).

Oft resultieren die Probleme der Erfassung auch aus der Definition von Compliance, die z. T. recht kontrovers diskutiert wird. Die meisten Untersuchungen zur Compliance und Non-Compliance basieren auf einer Definition aus Therapeutesicht (Tabelle 8.23).

Dieses Problem haftet auch vergleichbaren Begriffen (wie z. B. „adherence“, Akzeptanz, Therapietreue, Coping, Ko-Management) an.

Non-Compliance gilt den meisten als negatives Persönlichkeitsmerkmal des Patienten („schwieriger Patient“), somit als Hindernis für die Durchführung der ärztlicherseits intendierten Therapie. Ursachen dafür sind zu finden und zu „überwinden“, ggf. unter Hinzuziehung psychosozialer Unterstützung. Diese Sichtweise definiert den Arzt als denjenigen, der weiß und mitteilt, bzw. veranlaßt, was für den Patienten richtig und gut ist; der Patient ist dabei in der Rolle dessen, der gefügig einen Teil seiner oder die gesamte Verantwortung abgibt und möglichst alle Empfehlungen befolgt. Die Inhalte einer Arzt-Patient-Kommunikation reduzieren sich dabei auf Erfolgsmeldungen (des Patienten), Lob und Tadel (des Arztes), Neuempfehlungen mit der Notwendigkeit neuer Gefügigkeiten und Kontrollen derselben, usw. In diesem Kontext ist der non-compliant Patient derjenige, der sein Leben nach medizinischen Imperativen organisieren soll. Es wird ärztlicherseits die Chance vertan, wertschätzend und verstehend Vorstellungen der Kinder und Familien über Krankheit und Gesundheit, Lebensziele und eigene Bewältigungsbemühungen in bezug auf die chronische Krankheit zu erfahren und diese in die Arzt-Patient-Beziehung konstruktiv einfließen zu lassen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß Patienten mit einer „optimalen Compliance“ aus psychologischer Sicht eher über eine fatalistische Kontrollüberzeugung verfügen (s. Abb. 8.40).

Neben medizinisch-soziologischen Kritiken (Compliance als neues und verfeinertes „Machtinstrument“ in der Arzt-Patient-Beziehung) mehren sich Stimmen, die vor einer Betrachtung der Patientencompliance die Defizienz ärztlicher Fähigkeit und Kompetenz bei Diagnose und Therapie ins Zentrum ihrer Überlegungen stellen sowie das Arzt-Patient-Verhältnis als zentralen Angelpunkt der Compliance definieren. Creer und Levstek (1996) berichten über erschreckende Defizite von seiten der Ärzte und des medizinischen Personals bei der korrekten Anwendung von Inhalationshilfen: 43% der Kinder mit

Tabelle 8.23. Häufige Irrtümer der Compliance-Forschung

Intention	Auswirkung
Arzt-/Therapeutensicht als Maßstab	Patientensicht sowie Lebensplan und -ziel nicht berücksichtigt. Mißachtung Patientenautonomie Entwicklung verfeinerter Kontrollmethoden, die patientenunabhängig sind, evtl. von ihm nicht bemerkt werden
Einteilung in Compliance und Non-Compliance inklusive „Checkliste“ für Non-Compliance	rasche Etikettierung Dichotomie reduziert die Vielfalt von Verhaltensweisen, Übergängen, Änderungen des einzelnen Patienten über die Zeit
Aufwendige Studien bezüglich Non-Compliance	Kaum Forschung zur Compliancemotivation aus Patientensicht
Zuweisung der Verantwortung für Compliance an Patient	Übersehen der therapeutenzentrierten Sicht/Non-Compliance Außerachtlassen der Arzt-Patient-Beziehung als wesentliches Element
Statische Beschreibung der Compliance	Mißachtung der Variabilität von Compliance und Krankheitsverlauf Einengung auf nur eine oder wenige Compliancevariablen
Unterstellung der gegebenen Fachkompetenz	Übersehen von Defiziten in der Fachkompetenz bei Diagnose und Therapie sowie in den Fähigkeiten, Zusammenhänge und Therapie klar zu vermitteln und notwendige Techniken korrekt zu zeigen Fehlende Standards bezüglich Dauer- und Akuttherapie sowie Diagnostik
Ärztliche Empfehlung als Handlungsmaßstab	Patient als Erfüllungsgehilfe Nichtbefolgen einer Therapie als „Delikt“ des Ungehorsams
Optimale Therapie (akut und chronisch) aus Therapeutensicht	Entwicklung von Strategien des Patienten zur Vermeidung der Therapie und zum Vortäuschen von Compliance Institutionalisierung von Kontrollmechanismen teils gegen den Willen des Patienten
Korrekte Befolgung der Anweisung durch Patienten	Aus Patienten-/Familiensicht sinnvolle oder notwendige (evtl. vielleicht nur vorübergehend falsch erscheinende) Problemlösungen werden mißachtet sowie eigene Anstrengungen zur Bewältigung nicht gewürdigt

Asthma bronchiale können nicht korrekt inhalieren, nur ca. 10% der Ärzte können den Spraygebrauch korrekt demonstrieren (deutlich besser schneiden die Krankenhausschwester, am besten noch die Atemtherapeuten ab). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß inkomplette oder inadäquate Instruktionen der Inhalationstechniken einer der wichtigsten Gründe einer Non-Compliance sind („Medikamenten-Compliance beim Asthma könnte die Unmöglichkeit des Patienten sein, Instruktionen zu befolgen, die nicht erteilt wurden“).

Die Arzt-Patient-Beziehung als erweiterter Compliance-Begriff

Aus einem neuen grundsätzlichen Verständnis heraus wird Compliance gegenwärtig von den meisten Autoren als Ausdruck und Ergebnis einer offenen und vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung gesehen, die von Kompetenz, gegenseitigem Respekt und

gleichberechtigter Verantwortung getragen wird. Dieses impliziert, daß die Vorstellungen über Gesundheit und Therapie von Patient und Familie respektiert und gleichberechtigt mit in die therapeutischen Überlegungen des Arztes einbezogen werden. Die Behandlungsziele werden gemeinsam definiert. Daraus folgt, daß patente Konzepte, ein Klassifizieren und Delegieren „schwieriger Patienten“ an psychosoziale Hilfsberufe zur Überwindung von Non-Compliance nicht taugen.

Eine Fülle an Arbeiten der letzten 20 Jahren in den Bereichen Medizin, Pädagogik, Psychologie und Soziologie beschäftigen sich mit Einflüssen auf Compliance und Non-Compliance. In Abb. 8.37 sind alle in der Literatur aufgeführten Aspekte dargestellt, die entweder Arztseite, Patientenseite oder im Bereich der Arzt-Patient-Beziehung die partnerschaftliche Beziehung beeinflussen können. Jeder der Aspekte der Individuen (Arzt, Kind, Familie) sowie deren Beziehung hat für sich oder innerhalb des gesamten Systems Einfluß auf die gezeigte, gelebte bzw. re-

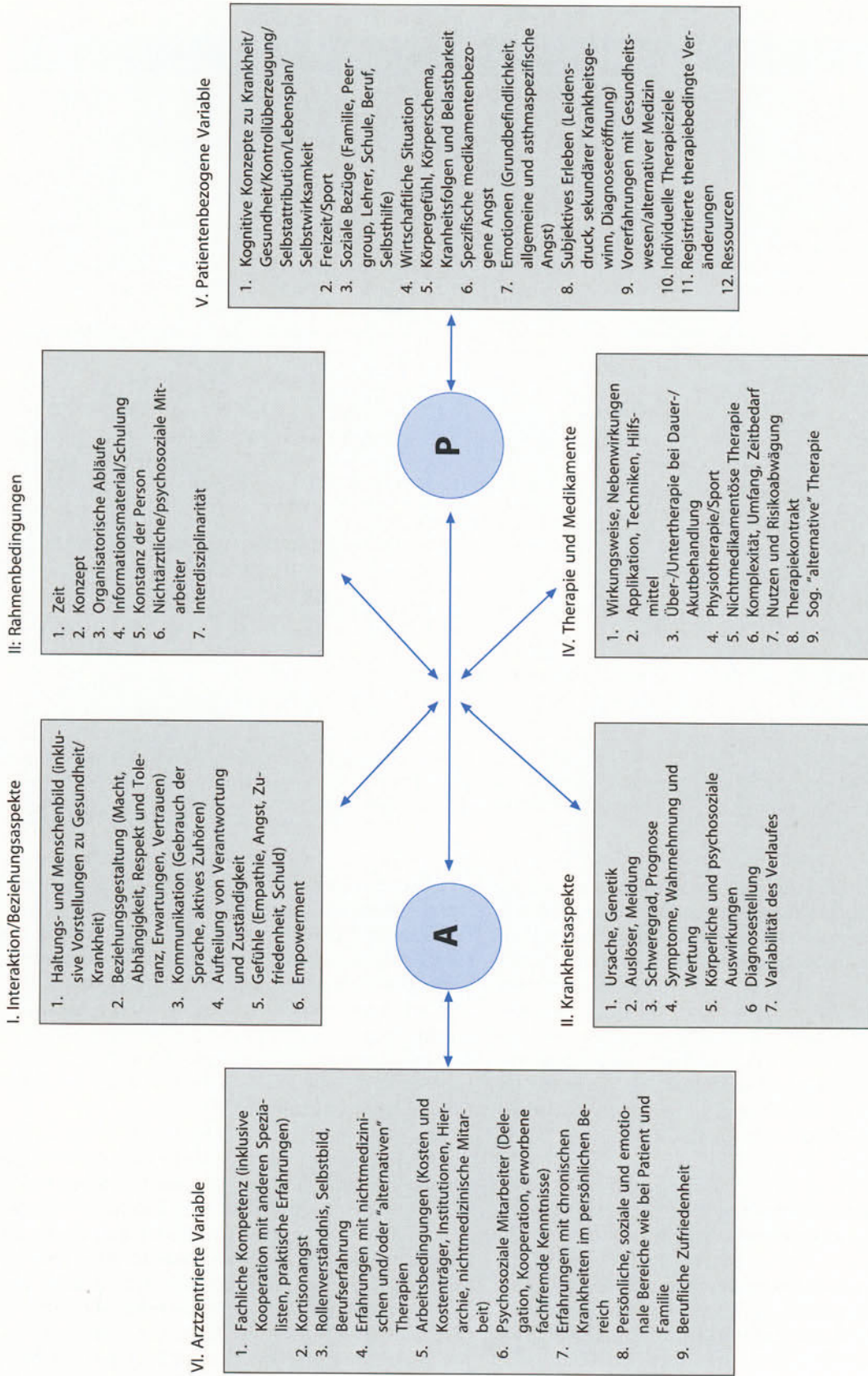


Abb. 8.37. Faktoren, die in der Literatur als relevant für die Arzt-Patient-Beziehung/Compliance angesehen werden

gistrierte Compliance. Die Einflüsse auf die Compliance sind demzufolge so reichhaltig und komplex, daß im folgenden nur einige schwerpunktmäßig vertieft oder trotz ihrer Wertigkeit nur angerissen bzw. aufgelistet werden können. Viele der daraus resultierenden Interventionsmöglichkeiten ergeben sich bereits aus der Analyse der Einflüsse, einige der Interventionen werden exemplarisch ausgeführt.

8.7.2

Einflüsse auf die Compliance bzw. Non-Compliance

Non-Compliance durch Krankheits- sowie Therapieaspekte

Eine Reihe von Variablen zur Beeinflussung der Compliance sind von der Krankheit bzw. Therapie (Medikamenteigenschaften) über die in Abb. 8.37 aufgelisteten Punkte hinaus gegeben. Dazu gehören:

- Geschmack der Medikamente/Inhalate,
- Kosten der Medikamente,
- Kinetik, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer,
- Einnahmeregime und Zeitbedarf,
- Integrierbarkeit in den Alltag,
- Nebenwirkungen,
- Applikationsprobleme (z.B. Schmerz oder komplexes Zeitregime),
- Informationen (z.B. über teils unklare oder verwirrende Informationen der Beipackzettel zu Wirkung, Risiko- und Nebenwirkungsprofil; Unlesbarkeit).

Die sich daraus ergebenden Interventionen sind vor allen Dingen die Entwicklung „patientenfreundlicher“ Zubereitung und vorgefertigte Informationen – zum anderen reichen diese Punkte unmittelbar in den Bereich Arzt-Patient-Beziehung hinein.

Kind/Familie und Non-Compliance

Zahlreiche Faktoren, die in der Literatur auf Seiten der Kinder und Familie angesiedelt sind, gehören eigentlich in den Bereich einer vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung. Die Übersicht 8.20 listet diese Aspekte in Ergänzung zu Abb. 8.37 auf. Viele der Merkmale werden in der Literatur reduktionistisch als Problem dem Patienten zugeschoben, weil sie emotionale, kommunikative oder soziale Defizite des Patienten widerzuspiegeln scheinen. Dabei weist ein Großteil eher auf interaktionelle oder systemische Bedingungen (Familie und/oder sozialer Bezug) für eine Non-Compliance hin. So kann z.B. das aktive beschützende überwiegend von den Eltern getragene und gesteuerte Durchführen der Therapie für akute

Übersicht 8.20. Non-Compliance: mögliche Ursachen bei Kind/Familie

- Versäumnis der Einnahme
- Einnahme falscher Dosis (zuviel – zuwenig – regellos)
- Fehlende Medikamente in Akutsituationen
- Gedächtnisprobleme
- Zu viele Medikamente, Konfusion
- Angst vor Nebenwirkungen
- Tatsächliche Nebenwirkungen
- Angst vor Abhängigkeiten/Sucht
- Schwierigkeiten mit Applikationssystem
- Unterschätzen des Schweregrades der Erkrankung
- Soziale Stigmata durch Therapie
- Therapeutische Vorerfahrungen
- Therapie als nicht notwendig erachtet
- Fehlende soziale Unterstützung
- Psychosoziale oder familiäre Faktoren
- Kulturell-religiöse Faktoren
- Adoleszenz
- Apathie/Fatalismus
- Apotheke oder Arzt zu weit entfernt
- Kosten

Notsituation im Rahmen der Diagnosestellung funktional sein. Wird dieses Organisationsverhalten „eingefroren“, also nicht der chronischen Entwicklung angepaßt, kann es dysfunktional (z.B. zur „überbehütenden“ oder „panischen“ Elternreaktion) werden.

Das Beispiel zeigt, daß die Bezeichnung „Non-Compliance“ in vielen Fällen die Begrenztheit des ärztlich-therapeutischen Personals widerspiegelt, Prozesse des sozialen Systems zu verstehen, in das das Krankheitsgeschehen eingebettet ist. Hinsichtlich der weiteren Hintergründe und Wertung dieser und ähnlicher Faktoren wird auf die weiterführende Literatur verwiesen.

Arzt und Non-Compliance

Creer und Levstek (1996) zeigten auf, daß eine Fülle von unzulänglichen Kenntnissen und Fertigkeiten in bezug auf Inhalationstechniken auf Seiten der Ärzte, aber auch des medizinischen Personals zu einer unzureichenden Patienteninstruktion führen müssen. Daneben sind unzureichende Kompetenzen in der Asthmadiagnostik und Schweregradzuweisung sowie die daraus resultierenden Empfehlungen zu nennen. In Verkennung des besonderen Stellenwertes einer antiphlogistischen Dauertherapie bzw.

aus Angst vor der Medikamentennebenwirkung und Sorge vor den veranlaßten Medikamentenkosten werden zu oft keine oder zu niedrig dosierte inhalative Steroide verordnet, bzw. diese falsch eingesetzt (z. B. als Anfallsmedikament). Weitere Defizite betreffen prognostische Faktoren („das Asthma wächst sich aus“), Notfallmanagement, körperliche Beeinträchtigung (Befreiung vom Sport statt adäquate Dauer- und Prämedikation), den Stellenwert der Triggermeidung (z. B. unzureichende Kenntnis über den Raucherstatus in der Familie, ungeeignete Empfehlungen für dessen Beeinflussung) und zu komplexe empfohlene Therapieschemata.

Es empfiehlt sich, klar strukturierte, individuelle schriftliche Pläne für die Dauertherapie und das Verhalten bei Exazerbation und Asthmaanfall einzusetzen. Auch das Abschließen eines schriftlichen Therapievertrages zwischen Kind/Jugendlichem und Arzt kann in der normalen Sprechstunde u. U. sinnvoll sein.

Merkmale aus dem Persönlichkeitsbereich (z. B. Rollen- und Selbstverständnis als Arzt, Kooperationsfähigkeit mit Spezialisten und anderen Berufsgruppen, persönliche Erfahrungen mit Krankheiten und deren Folgen, Erfahrungen in der interdisziplinären Arbeit) können sich prägend auf die Arzt-Patient-Beziehung auswirken. Auch eher strukturelle Einflüsse (z. B. Hierarchien in der Institution, Abhängigkeiten von Kosten und Kostenträgern) bzw. Rahmenbedingungen der Arbeit (Konzepte und organisatorische Abhilfe, Mitarbeiter, Informationen, Raumgestaltung, telefonische Erreichbarkeit, Zeitkontingente und -ökonomie) wirken sich laut vielen Untersuchungen direkt auf die Compliance aus.

Als spezielles Problem taucht immer wieder der Faktor Zeit in den Forschungsergebnissen auf (zum einen die Wartezeit für den Patienten, aber auch die Zeit, die der Arzt für den Patienten hat). Nach Gordon und Edwards (1997) reden zwei Drittel der Patienten durchschnittlich 100 s spontan, auch wenn sie nicht unterbrochen werden. Nach 18 s werden sie durchschnittlich erstmals vom Arzt unterbrochen. Nur 6% der Patienten nutzen eine 20minütige Arzt-Patient-Begegnung, um Fragen zu stellen. Ca. die Hälfte der Zeit beschäftigt sich der Arzt mit Dingen, zu deren Erledigung der Patient nicht anwesend sein muß. Es erscheint somit nicht der Zeitmangel als das zentrale Problem, sondern ein unzureichendes Zeitmanagement und ein defizitäres Kommunikationstraining.

Interaktions- und Beziehungsaspekte als Variable der Compliance

Ein Problem bei der Betrachtung von Interaktions- und Beziehungsaspekten (s. Abb. 8.37) besteht darin, daß diese natürlich nicht isoliert ohne die beteiligten

Personen gesehen werden können. Ein zentraler Punkt in der Arzt-Patient-Beziehung ist das Machtgefälle in der klassischen Rollenverteilung zwischen Arzt und Patient, in der der Arzt Krankheit und Therapie definiert und für die Einhaltung der Therapie zuständig ist.

Diese einseitige Zuweisung der Verantwortung für eine „gute Compliance“ ist konfliktträchtig und verschließt u. U. den gemeinsamen (Kind, Familie und Arzt) Zugang zu den Gründen, die die Durchführung einer angemessenen Therapie behindern. Die reduktionistische Sichtweise einer mangelnden Compliance als ein ärgerliches Hindernis in der Therapie – entstanden durch die Ignoranz des Patienten – kann, verbunden mit der Folge einer statischen Rollenverteilung, nicht ohne negative Auswirkungen auf eine vertrauensvolle und partnerschaftliche Arzt-Patient-Beziehung bleiben.

Die Art und Weise, wie über Krankheit, Therapie und Auswirkungen der chronischen Erkrankung Asthma bronchiale auf seiten der Therapeuten, Kinder und Familien gesprochen wird, beeinflußt unmittelbar das weitere Denken und Handeln aller Beteiligten. Durch Sprache können entweder Freiräume für ein anderes (besseres?, compliantes?) Umgehen mit der Krankheit und ihren Folgen geschaffen oder aber die Optionen dafür eingengt werden (z. B. durch Vermitteln von Hilflosigkeit, schlechtem Gewissen, Angstphantasien). So zeigte eine Untersuchung, daß 53,4% der Mütter, die mit der Beziehung zu ihren Kinderärzten zufrieden waren, deren Anweisungen befolgten, gegenüber nur 16,7% derjenigen, die unzufrieden waren. 86% der zufriedenen Mütter schätzten dabei die Gesprächsführung/Kommunikationsfähigkeit positiv ein – gegenüber nur 25% der unzufriedenen Mütter. Ein bewußter Gebrauch der Sprache und ein angemessenes Kommunikationsverhalten können natürlich fehlende fachliche Kompetenz nicht ersetzen, ermöglichen aber dem Arzt, als helfender und fachlich kompetenter Berater zu wirken. Außerdem können Arzt und Patient dadurch die Fragen der Verantwortung für das, was bei Diagnostik und Therapie in der Arbeitsteilung/Partnerschaft stattfinden soll, einvernehmlich regeln. Die Teilnahme am Entscheidungsprozeß bestimmt dabei die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung mehr als jeder andere Faktor (Übersicht 8.21). Der Terminus „empowerment“ umschreibt einen Teil dieser kooperativen Problemlöse- und Entscheidungsstrategie.

Somit können in diesem Zusammenhang Wertungen wie „richtig“ oder „falsch“ aus Arzt- oder Patientensicht nicht mehr zutreffen, sondern ein von gegenseitigem Respekt getragener Austausch möglicher bzw. differenter Sichtweisen im Umgang mit der chronischen Krankheit. Dabei muß sich der Arzt verstärkt um einen Prozeß des „aktiven Zuhörens“

Übersicht 8.21. Verständigung zwischen Arzt und Patienten über die Behandlung des Asthma bronchiale.
(Modifiziert nach Mellins et al. 1992)

13. Wertung von Symptomen
14. Diagnostische Schritte, Schweregrad und Prognose
15. Persönliche und familiäre Beeinträchtigung, Auswirkung, Ängste
16. Gesundheitsvorstellungen und Therapieziele (normale Aktivität bei guter Lebensqualität)
17. Auslöservermeidung, schriftliche Therapiepläne, körperliche Belastbarkeit
18. Umsetzbarkeit im Alltag
19. Umfang der Langzeittherapie (chronische Hyperreagibilität)
20. Nutzen und Risikoabwägung der Therapie, auch in bezug auf natürlichen Krankheitsverlauf
21. Möglichkeiten der Selbstregulation
22. Hilfen zum Erreichen der gesteckten Ziele
23. Würdigung des Erreichten (u.a. geführte Symptomprotokolle, erreichte Therapieziele)
24. Erwartete und mögliche Arzt-Patienten-Beziehung

bemühen, um alle Facetten kindlichen und elterlichen Denkens, Handelns und der zugrundeliegenden Motivation verstehend begreifen, akzeptieren und anerkennen zu können. Daraus folgt konsequenterweise, daß auf seiten der Ärzte ein Reflektieren eigener Motivation, eigenen Handelns und Denkens notwendig ist. All diese Punkte erfordern eine Erweiterung und Ergänzung der in der traditionellen Medizinerbildung vermittelten Fähigkeiten und bedürfen, da Ärzte das nicht alles alleine leisten können, kooperativer interdisziplinärer Versorgungsstrukturen.

8.7.3

Asthmaschulung

In Abb. 8.37 taucht der Begriff Schulung unter den Rahmenbedingungen auf; gleichwohl umfaßt er Merkmale des Kindes (und seiner Familie), des Trainers (inklusive der Bedingungen seines Teams) und auch der Krankheit sowie von Erziehungsaspekten. Durch Asthmaschulung sollen Kinder, Jugendliche und deren wichtige Bezugspersonen eine realistische Einschätzung und Wahrnehmung der Erkrankung erhalten, ohne unangemessene Angst oder Schuldgefühle zu erzeugen und ohne die Symptomatik oder mögliche Folgen zu verdrängen oder zu verharmlo-

sen. Asthmaschulungsprogramme haben zum Ziel, mit Kindern und Eltern ein dem Alltagsleben angemessenes Behandeln der Krankheit und Bewältigen der Folgen zu erarbeiten und zu trainieren (das Konzept der Bewältigung umfaßt die Summe sowohl kognitiver als auch verhaltensmäßiger Anstrengungen mit denen eine Person Anforderungen aus der Umwelt, interne Anforderungen und Konflikte zwischen beiden zu meistern versucht und umfaßt auch Aspekte des jeweiligen Systems). Prävention von Symptomen, Besserung der Morbiditätsdaten, Stärkung der Eigenverantwortung und Kompetenz sind weitere wesentliche Ziele. Asthmaschulung umfaßt zudem ein körperliches Wahrnehmungstraining sowie das Aufgreifen emotionaler Aspekte und den Bereich des familiären/sozialen Umfeldes.

Die verschiedenen Ebenen bei der Bewältigung von Asthma sind:

- das Wissen um die Symptomatik und medikamentöse Behandlung und entsprechende Fertigkeiten,
- das Krankheits- und Körperempfinden,
- Wahrnehmung der Zusammenhänge zwischen Asthma und gefühlsmäßigen, gedanklichen, sozialen Auslösern,
- das Annehmen der eigenen Krankheit,
- lernen, anders mit Belastungen umzugehen,
- familiäre Bewältigungsebene,
- Ebene anderer sozialer Bereiche.

Diese Ziele sind nur erreichbar, wenn unter Beachtung entwicklungspsychologischer, lerntheoretischer, verhaltens- und familienmedizinischer Aspekte eine auf Handlungsrelevanz beschränkte Wissensvermittlung und ein entsprechendes Training für Kinder und deren Eltern erfolgen. Letztendlich dient Asthmaschulung somit einer verbesserten Lebensqualität von Kindern und Familien (Abb. 8.38).

Schulungsprogramme für Kinder und Jugendliche entstanden zunächst in den USA und Skandinavien. Im deutschsprachigen Raum sind strukturierte und evaluierte Trainingsprogramme seit 1988 etabliert, wobei erst seit kurzem eine deutliche Ausweitung der Angebote stattfindet. Strukturierte, d.h. alle angesprochenen Ebenen umfassende Asthmaschulungsprogramme werden heute von vielen Autoren als zentrales Element der Asthmathherapie angesehen.

Inhalte, Methodik und Didaktik

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Wissensvermittlung allein (egal in welcher Form) keine Änderung im Umgang mit dem Asthma bronchiale bewirkt. Basierend auf dem Bewältigungs- und

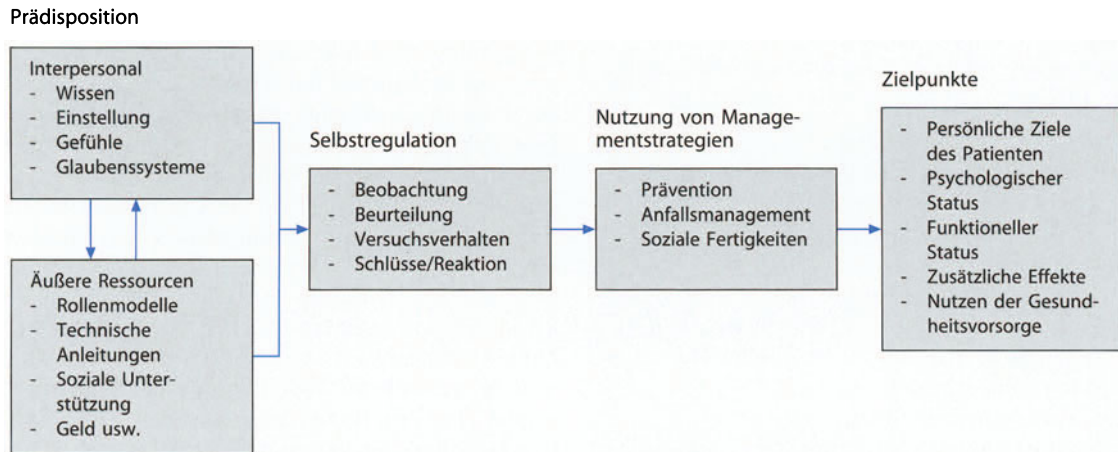


Abb. 8.38. Ein Modell des Patientenmanagements bei Asthma bronchiale. Selbstregulation ist zumindest z.T. eine Funktion von prädisponierenden internen und externen Faktoren. Beeinflusst durch diese Faktoren nutzen selbst-

regulierende Personen Asthmanagementstrategien, um ihr persönliches Ziel zu erreichen. Aus diesem Bemühen ergeben sich wiederum Ziele für Kliniker bzw. andere Berufsgruppen im Gesundheitsbereich. (Aus Clark et al. 1994)

Selbstregulationsmodell spielen gedankliche und gefühlsmäßige Verhaltensaspekte ebenso eine Rolle wie körperorientierte, familienmedizinische oder systemische.

Der *Wissensbereich* umfaßt ein für Kinder und Eltern handlungsrelevantes Wissen, den Weg der Luft in die Lunge, den Begriff der chronischen Entzündung sowie die Auswirkungen im Bereich der Bronchuswand (Verdickung aller drei Schichten), Ursachen, Auslöser und deren Vermeidung, Medikamentenwirkung, Stufenplan und Notfallplan.

Im einzelnen sollten folgende Kenntnisse über das Krankheitsbild vermittelt werden:

- Aufbau und Funktion der normalen Lunge,
- das hyperreagible Bronchialsystem,
- Asthmaauslöser und deren Meidung,
- Medikamente und deren Wirkung,
- Stufenplan der Dauertherapie,
- Therapie bei Infekt und im Anfall,
- Medikamentenüberwachung und Nebenwirkungen,
- Techniken der Applikation und Inhalation,
- Umgang mit Inhalationshilfen und Peak flow.

Der *körperliche Bereich* umfaßt mehr als nur die Belastbarkeit, Atemtechniken und Asthmasport, sondern auch Körperschema, Entspannung und vor allem Körperselbstwahrnehmung. Letztere sollte mittels Peak-flow-Gerät und Symptomprotokoll erfolgen.

Die Nachteile der Peak-flow-Messung sind:

- mitarbeitsabhängig (Alter),
- Manipulierbarkeit,
- Limitierung PF und EPP,
- Induktion einer Obstruktion,

- Volumenabhängigkeit,
- Präsenz im Alltag (Gerätegröße),
- eine Obstruktion der kleiner Bronchien wird nicht erfaßt,
- technische Unzulänglichkeiten der Geräte.

Aufgrund der Nachteile der Peak-flow-Messung muß eine Einschätzung andererseits auch geräteunabhängig über den Lungendetektiv und das Scheibenmodell erlernt werden (näheres s. Könnig et al. 1997).

Im *emotionalen Bereich* dominieren allgemeine, aber auch asthmaspezifische (und therapiespezifische) Ängste. Daneben sind oft Wut, Trauer, Hilflosigkeit, Versagensgefühle o.ä. bedeutsam, so daß für Kinder und Eltern innerhalb der Schulung ein entsprechender Rahmen vorhanden sein muß (z.B. Elternentlastungsrunden, Einbeziehen von Gefühlen der Kinder in die Rollenspiele).

Der *kognitive Bereich* beschreibt Denk-, Bewertungs-, Urteils-, Entscheidungs- und Erinnerungsvorgänge, die eng miteinander verbunden sind. Die daraus entstehenden Selbstattributionsmuster, Körper- und Krankheitskonzepte sowie Kontrollüberzeugungen steuern den täglichen Bewältigungsprozeß und müssen bei der Schulungsintervention unbedingt mit eingezogen werden.

Ein ausgewiesener Schwerpunkt ist das *Verhaltens-training*, das mehr als das Training eines korrekten Einsatzes von Medikamenten umfaßt: insbesondere über Rollenspiele (möglichst mit Video-Feedback) sind Bereiche der sozialen Kompetenz und Durchsetzungsstrategien zu stärken (z.B. Meiden des aktiven und passiven Rauchens, Spraygebrauch in einer Peer group oder einer anderen schwierigen Situation). Bei Rollenspielen kann man zudem ein verbessertes Konfliktmanagement trainieren.

Eine chronische Krankheit betrifft nicht nur das Kind, sondern unmittelbar auch die gesamte *Familie* (mit Geschwistern und häufig auch Großeltern). Die Regeln, die den familiären Alltag bestimmen, wirken sich auch unmittelbar auf den Umgang mit der chronischen Krankheit bzw. der Therapie aus. Sekundärer Krankheitsgewinn, Geschwisterrivalität, elterliche und großelterliche Vorstellungen, Normen,

Grenzziehungen der Generationen sowie häufig die Tatsache, daß das Asthma in der Familie zum „organisierenden Prinzip“ geworden ist, können so bedeutsam sein, daß diese Ebene weit stärker als alle anderen Bereiche das Krankheitsmanagement prägt. Nur durch ein gezieltes Einbeziehen der Familie in die Schulung (Rollenspiel, aber auch evtl. weitergehende familientherapeutische Intervention) können

Tabelle 8.24. Wichtige methodisch-didaktische Inhalte für Kinder/Jugendliche/Eltern gemäß Standards der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung. (Szczepanski und Lecheler 1995)

Inhalt	Methodisch-didaktisches Material
1. Physiologie der Atmung	Kriechtunnel (Kind als Luft verzaubert); Anatomiemodelle
2. Was ist Asthma?	Scheibenmodell (4 Stufen/die „Drei Dicken“ als Schicht mit Zunahme nach Grad der Obstruktion) Strohhalmübung (durch 1–2 min Atmung für Eltern Asthma selbst spürbar)
3. Auslöser und deren Meidung	Eigene Erfahrung, Kenntnisse Grabbelsack mit kindgerechten Symbolen Memory
4. Medikamente/-wirkung	Spiele für Schutzfunktion der Dauertherapie mit Regenschirm/Igel ^a : DNCG Astronautenanzug/Schildkröte ^a : inhalative Steroide Expander/Krokodil ^a : Theophyllin Raumschiff/Nashorn ^a : orales Steroid Spiele für Akuttherapie mit Boxhandschuh/Maulwurf: Beta-Mimetika Raumschiff/Nashorn: orales Steroid
5. Stufenplan der Dauertherapie	Treppenmodell
6. Notfallbehandlung	Rollenspiel inklusive Durchsetzungsstrategien
7. Symptomwahrnehmung/ körperliche Aspekte	Mehrfach täglich situationsbezogenen Lungen- detektiv und Peak flow, inklusive Handlungsrele- vanz Täglich atemerleichternde Atemtechniken Täglich Entspannungsübungen (progressive Mus- kelentspannung) Sport und Asthma (1- bis 2mal pro Kurs)
8. Emotionale Aspekte	Gruppenschulung als Setting Rollenspiele mit Spiegelung der Gefühle Einzelintervention Elternerfahrungsrunde (ohne Kinder) Handpuppe/Leitfigur zur Identifikation
9. Kognitive und Verhaltens- aspekte	Handpuppe als Leitfigur Rollenspiel mit Video-Feedback (Standardsitua- tion, Anfallstraining, individuelle Themen zur so- zialen Durchsetzungsstrategie)
10. Familien- und psycho- soziale Aspekte	Gesprächsrunde (Eltern/Jugendliche) Rollenspiele Familienmedizinisch orientierte Einzelgespräche

^a Erstgenanntes Symbol vom „Luftiku(r)s“-Programm (Theiling et al. 1996); zweitgenanntes Tiersymbol entspricht den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung.

die Bereiche, die durchaus zentral die Compliance beeinflussen, im Rahmen der Schulung aufgegriffen werden.

Auch der Beziehungsbereich der Peer group von Jugendlichen hat eine ähnliche Bedeutung wie der familiäre Rahmen. Jugendliche sind bereit, zu 21% von Freunden und Gleichaltrigen sowie noch zu 34% von Eltern Hilfe bei chronischer Krankheit in Anspruch zu nehmen. Nur jeder dritte Jugendliche sucht überhaupt bei einer Erkrankung einen Arzt auf. Darüber hinaus sind Risikobereitschaft dieses Alters (insbesondere in bezug auf das Rauchen) und das Desinteresse an langfristig sich auswirkenden gesundheitsfördernden Programmen bei einer Asthmaschulung zu berücksichtigen.

Methodisch-didaktische Aspekte der Vermittlung für Kinder sind der Tabelle 8.24 zu entnehmen.

Rahmenbedingungen

Vor Beginn einer Schulung muß Klarheit über Konzept und Zeitplan, methodisch-didaktisches Vorgehen (inklusive vorhandener Materialien) und auch die Zielgruppe (Kursteilnehmergruppengröße, Altershomogenität) bestehen. Kinder im Alter unter 5 Jahren gelten allgemein als nicht schulbar, hier sollte eine reine Elternschulung stattfinden. Die Materialien sollten altersentsprechend sein, auch die räumliche Gestaltung und das Konzept müssen der jeweiligen Altersgruppe (insbesondere bei Kleinkindern, aber auch bei Jugendlichen) gerecht werden. Es muß noch einmal betont werden, daß alle Asthma-trainer sich auf das jeweils handlungsrelevante Wissen für Kinder und Eltern beschränken sollten. Es hat sich bewährt, viele der Stundenplanellemente (Übersicht 8.22) für Kinder und Eltern gemeinsam durchzuführen, um die Elternschulungskurse wissenschaftlich nicht zu überfrachten. Dieses gilt gleichermaßen für ambulante als auch stationäre Schulungen. Je jünger die Teilnehmer sind, um so mehr ist auf die Spielbarkeit der verwendeten Erklärungsmodelle zu achten – z. B. Kriechtunnel, Scheibenmodell für die Atemfunktion sowie für die Vorgänge in der Bronchuswand bei Obstruktion, mit der Möglichkeit, dieses körperlich erfahrbar zu machen. Auch Medikamentenwirkungen lassen sich mit diesen Modellen spielen. Das methodisch-didaktische Vorgehen muß sorgfältig abgesprochen sein, sowohl vom Konzept her als auch zwischen den einzelnen Trainingseinheiten, vor allen Dingen muß es logisch und überschaubar auch für Jugendliche und Eltern bleiben. Viele der Erklärungsmodelle lassen sich problemlos in die normale Sprechstunde integrieren, so daß dadurch ein Nachschulungseffekt ermöglicht wird. Insbesondere bei den Medikamentensymbolen ist eine

Übersicht 8.22. Rahmenbedingungen für die Asthmaschulung

- Stundenplan
 - gemeinsame Stundenplanelinheiten
 - Begrüßungsrunde – Was ist Asthma? – Selbsteinschätzung – Inhalieren – Der Stundenplan der Dauertherapie – Sport/Entspannung
 - Kindereinheiten
 - Ursachen und Auslöser – Rollenspiele – Notfallplan – Wiederholungsspiele
 - Elterneinheiten
 - Ursachen und Auslöser – Elternerfahrungsgruppen – Medikamente in der Dauertherapie/Notfallplan
- Allgemeine Voraussetzungen
 - Kursteilnehmer
 - Gruppengröße (Eltern, insbesondere die Väter einladen!) – Altershomogenität (5–7 Jahre, 8–12 Jahre, 13–18 Jahre)
 - Methodisch-didaktisch erprobte Materialien
 - Räume/Geräte/Videoeinheit usw.
- Interdisziplinarität im Schulungsteam (Arzt, Psychologe, Sporttherapeut, Kinderkrankenschwester, Pädagogen, Krankengymnast usw.)
 - Konzept und Zeitplan
 - Finanzrahmen

Vereinfachung im Alltag dadurch gegeben, daß sie als Aufkleber auf Medikamentenpackungen oder Therapieplänen symbolhaft zur Orientierung innerhalb der Präparatevielfalt verwendet werden können (s. Abb. 8.39 – Notfallplan).

Aufbau und Durchführung einer Schulung umfassen weit mehr als medizinisches Wissen von seiten der Durchführenden. Gefordert sind Fähigkeiten und Kompetenzen in bezug auf medizinisches Wissen bei Ärzten sowie für Ärzte und Nichtärzte im pädagogischen und physiotherapeutischen Bereich, für Gruppenleitung und Gesprächsführung sowie Rollenspiel, in entwicklungspsychologischen und lerntheoretischen Bereichen, im Umgang mit emotionalen Aspekten und nicht zuletzt in dem Bereich der verhaltens- und familienmedizinischen Intervention. Daraus folgt, daß multiprofessionelle und vor allen Dingen interdisziplinär ausgerichtete Schulungsteams unter Meidung von Delegationsstrukturen arbeiten (Übersicht 8.23).

Für die Inhalte und deren Vermittlung bedarf es eines ausreichenden Zeitrahmens, der sowohl für ambulante als auch stationäre Schulungsangebote mindestens 16 (–20) Unterrichtsstunden à 45 min für Kinder und deren Eltern umfassen muß.

Abb. 8.39. Beispiel für einen Notfallplan (s. auch 8.6)

Asthmaan

1. Stufe

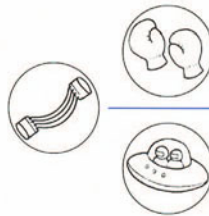


Langsam oder plötzlich einsetzend:
 - Luftnot
 - Pfeifen
 - Festsitzender Husten
 - Abfall des Peak-flow-Wertes auf 20% unter den Durchschnittswert

Achte auf Lippenbremse und Kutschersitz/evtl. Hängebauchlage
 Trpf. β -Mimetikum
 + 20 Trpf. Atrovent in 2 ml DNCG
 oder Kochsalz inhalieren
 oder 2 Hübe β -Mimetikum
 (oder 3 Hübe Aarane)

Wenn nach 10 min keine Besserung (und/oder Peak-flow-Wert nicht wieder ansteigt):

2. Stufe



Lippenbremse/Kutschersitz
 a) Wiederholen von β -Mimetikum + Atrovent wie in 1. Stufe
 b) Trpf. Solosin schlucken in Saft
 c) 50/100mg Prednisolon schlucken
 a + b + c gleichzeitig

Wenn weitere 10 min später keine Besserung:

3. Stufe

Arzt!

Lippenbremse/Kutschersitz
 - Kinderarzt Tel.:
 - Klinik Tel.:
 - Notarzt Tel.:

Ruhe bewahren

Übersicht 8.23. Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter

- Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft
- Interdisziplinär organisiert
- Ärzte, Psychologen, Pädagogen, Sporttherapeuten, Krankengymnasten, Gesundheitswissenschaftler, Krankenschwester usw.
- Standards für medizinische und methodisch-didaktische Inhalte
- Bundeseinheitliche Evaluation
- Ausbildung zukünftiger Asthmaschuler
- Jahrestagung

Übersicht 8.24. Curriculum für die Qualifikation als Asthmatrainer

- Block I: Hospitation bei einer anerkannten Basisschulung und einer Asthmasportgruppe
- Block II: Theorieseminar 40 Zeiteinheiten à 45 min, Asthmaakademie
- Block III: Supervision 3 Zeitstunden live oder per Video
- Abschlußzertifikat durch die Arbeitsgemeinschaft (zusammen mit der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie)

Übersicht 8.25. Finanzierung von Asthmaschulungskursen

- Kostenübernahme durch die Krankenkassen nach §43 SGB5 (ergänzende Leistungen zur Rehabilitation)
- Empfehlungen regionaler Arbeitsgemeinschaften der gesetzlichen Krankenversicherungen bzw. Gutachten des Medizinischen Dienstes
- Konkrete Kostenübernahme wird mit den ortsansässigen Kassen abgesprochen, Antragsverfahren
- Rezeptausstellung
- ambulant außerhalb der Budgetierung

Neben den inhaltlichen und auch methodisch-didaktischen Standards hat die Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung auch ein interdisziplinäres Curriculum für die Ausbildung zum Asthmatrainer erarbeitet (Übersicht 8.24). Dadurch sind die Voraussetzungen für die Etablierung eines flächendeckenden Schulungsangebotes gegeben (Szczepanski und Lechler 1995).

Ambulante und stationäre Kurse bedürfen gezielter Verhandlungen mit den Kostenträgern, um auf der Basis des § 43 SGB 5 (dieser regelt die rehabilitativen Leistungen bei Kindern auch außerhalb rehabilitativer Einrichtungen) eine Kostenübernahme/-beteiligung zu erhalten (Übersicht 8.25). Bislang werden Patienten mit höheren Schweregraden oder

relevanten psychosozialen Folgeproblemen von Ärzten tendenziell eher stationären Kursen zugewiesen, obwohl bezüglich des Schweregrades keine Korrelation zum Schulungsbedarf und zur Prognose eines Schulungserfolges besteht.

Wirksamkeit und Ergebnisse

Evaluationsbemühungen der Asthmaschulung sind von ähnlichen Schwierigkeiten begleitet wie diejenigen der Complianceforschung. Die sog. harten und Morbiditätsdaten bilden nur einen kleinen Teil der Effekte und Interventionen ab (seien sie psychologisch oder pädagogisch). Dieses Dilemma zeigen auch Bernard-Bonnin et al. (1995) auf, die herausarbeitete, daß es zur Abbildung von pädagogisch-psychologischen Interventionen spezifisch entwickelter Meßinstrumente bedarf und nicht automatisch Morbiditäts- oder Wissensdaten allein mit einem Schulungseffekt gleichgesetzt werden können. Es gibt inzwischen genügend kontrollierte, über ein Jahr nachbeobachtete Studien, die im Bereich der Morbiditätsdaten Effekte zeigen (Tabelle 8.25). Noch deutlicher zeigen sich die Effekte, die sich unter Einsatz psychologischer Meßinstrumente, z. B. Kontrollüberzeugung (Abb. 8.40), ergeben.

In einer von der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung durchgeführten Multizenterstudie (Lob-Corzilius und Petermann 1997), die mittels Fragebogen und Verhaltensproben 478 Kinder und deren Eltern in 15 Einrichtungen erfaßte, konnten ein Jahr

Tabelle 8.25. Veränderungen im Bereich somatischer Daten 1 Jahr nach der Schulung. *n. s.* kein Trend, nicht signifikant; HA Hausarzt; E1 eine Woche stationäre Schulung und über 6 Monate Nachschulung; E2 eine Woche stationäre Schulung; KG Kontrollgruppe, keine Schulung, Betreuung in Spezialambulanz. (Nach Szczepanski et al. 1996)

	E1 (n=27)	E2 (n=32)	KG (n=25)
Notfallvorstellungen in der Klinik	Trend↓	Trend↓	Trend↓
Krankenhausaufenthalte	Trend↓	Trend↓	Trend↓
Notfallvorstellung beim HA	↓ (p < 0,05)	Trend↓	Trend↓
Wegen leichter Symptome bei HA (ohne Hyposensibilisierung)	↓ (p < 0,05)	↓ (p < 0,05)	n. s.
Dauertherapie	n. s.	n. s.	n. s.
Anfälle mit Zyanose	↓ (p < 0,05)	n. s.	n. s.
Seltener leichte Symptome	↓↓ (p < 0,005)	n. s.	n. s.
Asthma insgesamt leichter	↓ (p < 0,05)	n. s.	n. s.
Schulfehltag seltener	↓ (p < 0,05)	↓ (p < 0,05)	n. s.
Seltener Symptome beim Sport	↓ (p < 0,005)	n. s.	n. s.
Kind belastbarer	↑ (p < 0,05)	n. s.	n. s.

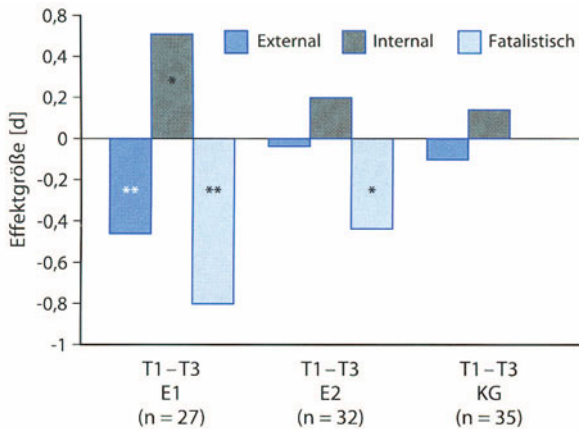


Abb. 8.40. Veränderung der Kontrollüberzeugung ein Jahr nach Schulung; T1 Zeitpunkt vor der Schulung; T3 ein Jahr nach der Schulung; E1, E2, KG wie in Tabelle 8.25; d standardisierter Mittelwertsunterschied; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. (Aus Szczepanski et al. 1996)

Externale Kontrollüberzeugung meint, daß das Kind mit Hilfe eines Experten seine Krankheit kontrollieren kann.

Internale Kontrollüberzeugung meint, daß das Kind selbst die Krankheit kontrolliert.

Fatalistische Kontrollüberzeugung meint, daß das Kind glaubt, daß es weder selbst noch mit Hilfe des Arztes die Krankheitsfolgen beherrschen kann.

nach der Intervention die in Übersicht 8.26 aufgeführten Effekte nachgewiesen werden.

Die in mehreren Studien aufgezeigte Notwendigkeit einer Nachschulung sollte etwa 6–12 Monate nach der primären Schulung und möglichst im ärztlichen Alltag erfolgen. In diesem Zusammenhang kann neben der Auffrischung der erworbenen Fähigkeiten auch auf neue soziale Herausforderungen eingegangen werden.

Parallel zu den Effekten im Kostenbereich, die in den USA festgestellt wurden, konnte erstmals für das deutsche Gesundheitssystem durch Scholtz et al. (1996) aufgezeigt werden, daß Asthmaschulung sowohl im Kosten-Nutzen-Bereich (pro Schulungs-

Übersicht 8.26. Asthmaschulung – Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen. Studie der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung (Lob-Corzilius und Petermann 1997)

- Ein Jahr nach der Asthmaschulung hat die Häufigkeit der Beschwerden deutlich abgenommen (Kindersicht, Elternsicht, Arztsicht).
- Die Therapieintensität, die zum Erreichen einer Beschwerdefreiheit notwendig ist, ist weniger umfangreich.

- Schulfehltag und Krankenhausaufenthalte nehmen signifikant ab.
- Die Körper selbstwahrnehmung ist deutlich und dauerhaft verbessert, somit eine erhöhte Kompetenz im Umgang mit Symptomen gegeben. Dadurch können Kinder frühzeitig und eigenverantwortlich handeln.
- Notwendige Fertigkeiten (Spray, Hilfsmittel, Lungendetektiv, Peak flow) werden von den Kindern signifikant besser beherrscht. Diese Fertigkeiten bleiben ein Jahr nach der Schulung erhalten und sind stabil.
- Die asthmaspezifische Angst als Begleitscheinung von Anfällen tritt nach einem Jahr deutlich seltener auf, die Fähigkeit zum Asthmanagement wird besser, somit scheinen die Kinder zuversichtlicher im Hinblick auf eine Selbstkontrolle.
- Das Wissen um Frühsymptome und Symptome eines Anfalls ist deutlich besser als Voraussetzung für ein frühzeitiges Erkennen und Entgegenwirken.
- Atemhilfstechniken in Akutsituationen werden häufiger genannt (Kindersicht), häufiger eingesetzt (Elternsicht) und korrekt demonstriert (Verhaltensprobe).
- Kinder erleben weniger Angst im Zusammenhang mit Asthma, ihr Vertrauen, die Krankheit zu bewältigen hat zugenommen.
- Nach dem Asthmatraining lassen sich bleibende Veränderungen im Verhalten, bei der Kontrollüberzeugung, im emotionalen und familiären Bereich feststellen.
- Die Eltern bestätigen in weiten Anteilen die Angaben der Kinder.
- Kinder und Eltern beurteilen den Umgang mit dem Asthma in der Familie positiver.
- Asthmaschulungsprogramme sind für Kinder mit leichtem und stärkerem Asthma erfolgsversprechend und sinnvoll.
- Der Trainingserfolg ist weitestgehend unabhängig von Alter, Geschlecht und Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Schulungsbeginn.
- Eine Nachschulung ist sinnvoll. Die leichte Abschwächung der zentralen Effekte nach einem Jahr könnte dadurch kompensiert werden.

stunde werden DM 11,40 pro Kind pro Jahr gespart) als auch im Kosten-Wirksamkeits-Bereich (die Wirksamkeit einer Asthmaschulung auf die Asthmadehandlung ist bezogen auf die Effekte um ca. 25% = DM 97,- pro Kind und Jahr kostengünstiger) effizient ist.

Spezielle Probleme der Asthmaschulung

Trotz der stürmischen Entwicklung der Asthmaschulung gibt es noch einige Bereiche, die spezielle Fragestellungen aufwerfen und noch gezielt angegangen werden müssen:

- Unbefriedigend sind weltweit die Effekte der Schulung bei der Verminderung der Passivrauchexposition (meist durch die Eltern). Hier helfen integrierte Raucherentwöhnungsprogramme genauso wenig wie diskriminierende Strategien. Für diesen wesentlichen Bereich ist noch Grundlagenforschung im Hinblick auf Motivation und Motivationsförderung notwendig sowie die Entwicklung und Durchführung von Modellprojekten.
- In der Jugendzeit sind neben den Einflüssen der Familie und der Peer group spezifische Entwicklungsaufgaben zu leisten (Ablösung vom Elternhaus, Aufbau von Beziehungen zu Gleichaltrigen). Meist fehlen noch Langzeitperspektiven im Gesundheitsdenken. Somit bedarf es für Jugendliche eines spezifischen Schulungsangebotes unter Einbeziehen der Familie und Peer group und spezieller Themen (Übersicht 8.27).
- Für soziale Randgruppen, Patienten mit ethnischen und/oder sprachlichen Besonderheiten bedarf es gezielter Trainingsprogramme, die noch nicht vorhanden sind. In diesem Zusammenhang sind auch Überlegungen anzustellen, ob und wie sog. Therapieverweigerern ein Asthmatraining offeriert werden kann.
- Insbesondere wird der Stellenwert und die Teilnahme von Eltern sowie Gleichaltrigen meist in bezug auf eine erfolgreiche Schulung unterschätzt.
- Die bisherigen Kriterien für eine differentielle Indikation sind noch unzureichend (Wer benötigt keine Schulung? Wer benötigt welche Intensität an Asthmaschulung?).

- Schule, Lehrer und berufsbildende Institutionen sowie Betriebe sollten in Schulungen, insbesondere für Jugendliche, fakultativ einbezogen werden.
- Eine generelle Kostenübernahme im Rahmen der Basisversorgung bei Asthma bronchiale ist notwendig.

8.7.4

Grenzen der Compliance-Intervention

Bislang gibt es keine sicheren Kriterien für die Vorhersagbarkeit der Compliance in bezug auf eine direkte Intervention. Positive Prädiktoren können die kontinuierliche Betreuung durch den Arzt (gleiche Person und häufiger Kontakt), kurze Wartezeiten und berufliche Zufriedenheit des Arztes sein. Das bisherige Therapieverhalten sowie dasjenige in den ersten 4 Wochen nach Einleitung der Asthmatherapie scheinen eine gute Vorhersagemöglichkeit zu bieten. Da es schon sehr schwierig ist, einzelne Punkte und das Verhalten der einzelnen Beteiligten für den Komplex Compliance zu beurteilen, wird es noch schwieriger sein, multifaktorielle Interventionsmodelle im Hinblick auf ihre Auswirkungen wissenschaftlich zu beurteilen. Gleichwohl ist es plausibel, daß alle in diesem Kapitel angeschnittenen Punkte für eine angemessene Compliance relevant sind.

Der Asthmaschulung und auch anderen compliancebezogenen Interventionen darf nicht ein Menschenbild zugrunde liegen, das von einer grundsätzlichen Defizienz des Patienten/der Familien im Umgang mit der chronischen Krankheit ausgeht und unterstellt, daß ausschließlich über eine Pädagogisierung und Erziehung ein krankheitsangemessenes Verhalten aufgebaut werden kann. Die Autonomie von Kindern und Jugendlichen, aber auch von Erwachsenen muß immer als Korrektiv der Arzt-Patient-Beziehung möglich und beachtet bleiben. Dieses Selbstverständnis ergibt sich zwangsläufig aus einer offenen und vertrauensvollen sowie von gegenseitigem Respekt und gleichberechtigter Verantwortung getragenen Arzt-Patient-Beziehung (als „Subjekt-Subjekt-Beziehung“).

Dieses bedingt, daß in der Zukunft verstärkt die bisher vernachlässigten Bereiche der subjektiven Einschätzung von Lebensqualität und Compliance durch Kind, Jugendlichen und Familie erforscht und in Versorgungsstrukturen einbezogen werden.

Übersicht 8.27. Spezielle Schulungsthemen für Jugendliche

- Berufsfindung
- Umgang mit Freunden
- Rauchen
- Therapiemotivation
- Entspannung
- Freizeit
- Arzt-Patient-Beziehung
- Streßbewältigung
- Medikamente (Sucht, Nebenwirkung)
- Angst
- Sexualität und chronische Krankheit
- Vererbung

LITERATUR

- Bernard-Bonnin A-C, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E (1995) Selfmanagement teaching programs and morbidity of pediatric asthma: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 95:34-41
- Broda M, Muthny FA (1990) Umgang mit chronisch Kranken. Thieme, Stuttgart New York
- Chanez P, Bousquet J, Michel F, Godard P (1996) From genetics to quality of life. The optimal treatment and management of asthma. Hogrefe & Huber, Seattle Toronto Bern Göttingen
- Clark N, Starr-Schneidkraut NJ (1994) Management of asthma by patients and families. *Am J Respir Crit Care Med* 149:554-566
- Colland V (1993) Learning to cope with asthma: a behavioural selfmanagement program for children. *Patient Educ Counseling* 22:141-152
- Creer T, Levstek D (1996) Medication compliance and asthma: Overlooking the trees because of the forest. *J Asthma* 33/4:203-211
- Gordon T, Edwards W (1997) Patientenkonferenz. Hoffmann & Campe, Hamburg
- Könning J, Szczepanski R, Schlippe A von (1997) Betreuung asthmakranker Kinder im sozialen Kontext, 2. Aufl. Enke, Stuttgart
- Lob-Corzilius T, Petermann F (1997) Asthmaschulung – Wirksamkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Beltz, Weinheim
- Mellins R, Ivans D, Zimmerman B, Clark N (1992) Patient Compliance. Are we wasting our time and don't know it? *Am Rev Respir Dis* 146:1376-1377
- Michels HP (1996) Chronisch kranke Kinder und Jugendliche – Psychosoziale Betreuung und Rehabilitation. DGVT, Tübingen
- Petermann F (1997) Patientenschulung und Patientenberatung. Ein Lehrbuch. Hogrefe, Göttingen
- Petermann F (1998) Compliance und Selbstmanagement. Hogrefe, Göttingen
- Petermann F (1997) Asthma und Allergie – Verhaltensmedizinische Grundlagen und Anwendungen. Hogrefe & Huber, Seattle Toronto Bern Göttingen
- Petermann F, Walter HJ, Köhl C, Biberger A (1991) Asthma-Verhaltenstraining mit Kindern und Jugendlichen (AVT). Quintessenz, München
- Scholtz W, Haubrock M, Lob-Corzilius T, Gebert N, Wahn U, Szczepanski R (1996) Kostennutzenuntersuchung bei ambulanten Schulungsmaßnahmen für asthmakranke Kinder und ihre Familien. *Pneumologie* 50:538-543
- Szczepanski R, Gebert N, Hümmelink R, Könning J, Schmidt S, Runde B, Wahn U (1996) Ergebnis einer strukturierten Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter. *Pneumologie* 50:544-548
- Szczepanski R, Lecheler J (1995) Standards und Qualitätssicherung der Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter. *Präv Rehab* 7:1-32
- Szczepanski R, Könning J, Lob-Corzilius T, Schlippe A von, Theiling S (1993) Analyse zur gegenwärtigen Situation der Asthmaschulung für Kinder und Jugendliche im deutschsprachigen Raum. *Pneumologie* 47:583-587
- Theiling S, Szczepanski R, Lob-Corzilius T (1996) Der „Luf-tiku(r)s“; 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Weinstein AG (1995) Clinical management strategies to maintain drug compliance in asthmatic children. *Ann All Asthma Immunol* 74:304-310

W. THAL, H. VON DER HARDT

Unter Fremdkörperaspiration versteht man das artifizielle Eindringen von festen Materialien wie Nahrungsmitteln (Nüsse, Apfelstückchen, Knochenstückchen, etc.), Spielzeug (Kugeln, Legosteine, Nadeln, etc.), Naturstoffe (Ähren, Tannennadeln, Zweigstückchen, etc.) und anderen in den Larynx, in die Trachea oder in die Bronchien (Abb. 8.41). Die Aspiration von Flüssigkeiten, insbesondere beim Trinken, beim Erbrechen oder im Zusammenhang mit einem gastroösophagealen Reflux wird im weiteren Sinne zur Fremdkörperaspiration gezählt. Eine besondere Gefahr stellt die Aspiration von saurem Magensaft dar, z. B. im Zusammenhang mit Narkosen (Mendelson-Syndrom). Zur Fruchtwasser- bzw. Mekoniumaspiration s. Kap. 5.1. Bei der akuten Fremdkörperaspiration liegen zwischen dem Ereignis und der Diagnose sowie Therapie wenige Minuten bis wenige Tage. Von einer chronischen Fremdkörperaspiration wird dann gesprochen, wenn der aspirierte Fremdkörper mehrere Tage bis Wochen unerkannt in den Atemwegen verbleibt und lokal zu einer Schleimhautschädigung bzw. zu einer Schädigung der distal gelegenen Lungenabschnitte geführt hat.

Häufigkeit

Die Fremdkörperaspiration ist im Kindesalter ein relativ häufiges Ereignis mit einem Gipfel zwischen

dem Ende des 1. Lebensjahres und dem 5. Lebensjahr. Genaue Inzidenzzahlen liegen nicht vor. Knaben aspirieren etwas häufiger als Mädchen, ohne daß dieser Knabenwendigkeit irgendeine Bedeutung beizumessen ist. Türkische Kinder sind ebenfalls häufiger betroffen, da Sonnenblumenkerne, Nüsse u. ä. in türkischen Familien häufiger genossen werden als in anderen Kulturkreisen.

8.8.1

Ätiologie und Klinik

Die Aspiration eines festen Fremdkörpers läuft häufig nach ähnlichem Muster ab: das Kind hat ein kleines Teilchen im Mund, fängt an zu würgen, erschrickt oder wird durch eine hinzueilende Person erschreckt, holt tief Luft und aspiriert dabei. Auch bei Schulkindern, wenn sie irgendeinen Gegenstand z. B. mit den Lippen halten (z. B. eine Nadel), ist das plötzliche Ereignis wie Stolpern, Stürzen, Erschrecktwerden o. ä. der Anlaß, beim tiefen Luftholen den Gegenstand zu aspirieren. Die Aspiration von Flaschen- oder Breinahrung geschieht unmittelbar beim Füttern.

Initialsymptom ist der anfallsartige Husten, manchmal sehr bedrohlich mit Erstickenzeichen insbesondere dann, wenn der Fremdkörper im Larynx hängen bleibt. Schon wenige Stunden später folgt ein symptomarmes Intervall: der Fremdkörper hat sich tiefer in den Atemwegen fest gehakt und führt nicht mehr zum Reizhusten. Liegt der Fremdkörper tief in der Trachea, dann kann er mit einem Hustenstoß zur Stimmritze hochgehustet werden, was manchmal auch zu hören ist. Die Mehrzahl aller Fremdkörper, insbesondere die häufigen Erdnüsse, verkeilen sich tiefer in den Bronchien, meist in den Segment- oder Subsegmentbronchien (rechts häufiger als links) und führen dort zu einer partiellen Atemwegsobstruktion mit konsekutiver Überblähung im Sinne eines Ventilmechanismus. Auskultatorisch können Giemen und Brummen v. a. auf dieser Seite gehört werden, was zur Fehldiagnose einer obstruktiven Bronchitis führt. In der Regel ist das Atemgeräusch auf dieser Seite leise und der Klopf-

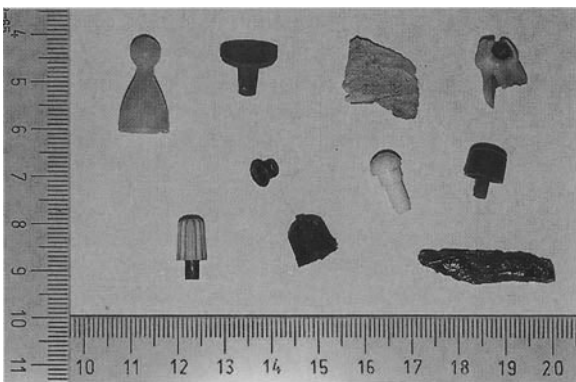


Abb. 8.41. Auswahl von Tracheobronchialfremdkörpern

schall hypersonor. Selten kommt es zum völligen Verschluss des Bronchus mit nachfolgender Atelektase. Die beschriebene Klinik variiert abhängig von der Art des aspirierten Fremdkörpers und von seiner Lokalisation in den Atemwegen:

- supraglottisch gelegene Fremdkörper können bei entsprechender Größe zu akuter Atemnot bis hin zur Bewußtlosigkeit und zum Tod durch Ersticken führen. Als Akutsymptome stehen starker Husten verbunden mit Würgen, ggf. Stridor und Erstickungsangst im Vordergrund. Bei kleineren, im Larynx verhakten Fremdkörpern (Gräten, Knochenstückchen, Tesafilm etc.) erinnern die Symptome an eine stenosierende Laryngitis: bei persistierender Laryngitis ist an eine nichterkannte Fremdkörperaspiration zu denken;
- Tracheal gelegene Fremdkörper sind schwierig zu diagnostizieren, da sie keine indirekten Röntgenzeichen verursachen; der Hustenreiz steht im Vordergrund, mitunter ein ausgeprägter in- und expiratorischer Stridor, bzw. über Wochen anhaltendes Giemen, das zur Fehldiagnose eines Bronchialasthmas führen kann, zumal keine Seitendifferenz vorhanden ist.
- Wird ein tiefer in der Trachea gelegener Fremdkörper mit einem Hustenstoß gegen die Glottis geschleudert, kann akut der Tod durch Ersticken oder im Rahmen eines Reflex eintreten. Mit aus diesem Grund ist ein akut aspirierter Fremdkörper als Notfallsituation auch dann einzustufen, wenn kurz nach dem Ereignis wenig ausgeprägte Symptome bestehen.
- Bei bronchial gelegenen Fremdkörpern (rechts im Haut- und Intermediärbronchus häufiger als links) überwiegen als Symptome Husten und die Zeichen der Bronchusobstruktion (DD. akute obstruktive Bronchitis bzw. Asthmaanfall).
- Flüssigkeiten und Breie dringen nach Aspiration rasch bis weit in die Bronchialaufzweigungen vor, meist unregelmäßig beidseitig und führen neben akutem Husten zu den physikalischen Zeichen der Bronchitis bzw. Bronchopneumonie.

Eine unauffällige Thoraxaufnahme schließt allerdings eine Aspiration nicht aus, das gilt besonders für laryngeale und tracheale Fremdkörper.

Somit gilt grundsätzlich: ergeben Anamnese und klinischer Befund den Verdacht auf eine Fremdkörperaspiration, ist die Bronchoskopie zur Diagnosesicherung und gleichzeitigen Therapie in jedem Fall indiziert. Häufig muß die Anamnese allein für die Indikation genügen, da viele Fremdkörper (Kugelschreiberspitzen, Nadeln u. a.) keine objektivierbaren klinischen und oft auch keine Röntgen-Befunde erzeugen.

Indirekte Röntgenzeichen einer Fremdkörperaspiration sind:

- Atelektase (eher selten),
- einseitige Überblähung (regional oder eines Lappens) mit Verlagerung des Mediastinums zur gesunden Seite. Die Hypertransparenz in der betroffenen Lungenregion bzw. die Mediastinalverlagerung zur gesunden Seite nehmen bei maximaler Expiration deutlich zu (Jacobson-Holtzknecht-Zeichen, Abb. 8.42),
- bei Aspiration von Flüssigkeiten und Nahrungsbrei multiple, fleckige Infiltrate (bei Säuglingen besonders in den Oberfeldern).

Bei röntgendichten Fremdkörpern (v. a. Stecknadeln) ist die vorherige Röntgenaufnahme hilfreich, um das weitere Vorgehen zu planen, da insbesondere Nadeln sehr peripher gelegen sein können.

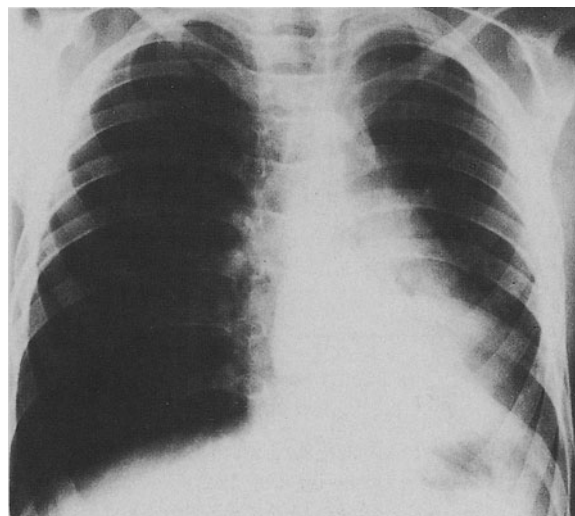


Abb. 8.42. Zwerchfelltiefstand und Verlagerung des Mediastinums nach links bei Ventilmechanismus durch Aspiration in den rechten Hauptbronchus

8.8.2

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose ergibt sich aus der typischen Anamnese. Ist die Anamnese eindeutig, sind weitere Untersuchungen, auch Röntgen unnötig. Mit der sich zwingend ergebenden Bronchoskopie wird nicht nur die Diagnose endgültig gesichert, sondern auch die kausale Therapie durchgeführt. Bestehen Zweifel an der Anamnese, können Thoraxröntgenaufnahmen in In- und Expirationsstellung indirekte Zeichen der Aspiration ergeben und damit den Verdacht sichern.

Übersicht 8.28. Einteilung der anatomischen Lage der Fremdkörper nach Eßbach

- Typ I: In der Mundhöhle, im Pharynx, Aditus und Vestibulum laryngis, im Ventriculus laryngis;
- Typ II: im Spatium subglotticum laryngis, Trachea bis zur Bifurcatio tracheae (Karina);
- Typ III: In Stammbronchien, Segment- und Subsegmentbronchien;
- Typ IV: In Bronchioli terminales et respiratorii und intraalveolär.

Liegt das Aspirationsereignis bereits Tage oder Wochen zurück, ist die Röntgenaufnahme notwendig (ggf auch ein thorakales CT), um den Folgeschaden zur Planung des weiteren Vorgehens zu kennen: z. B. chronische Pneumonie; Abszedierung etc.

Die wichtigste Differentialdiagnose zur akuten Fremdkörperaspiration ist die akute stenosierende Laryngitis (insbesondere bei pharyngealen und laryngealen Fremdkörpern) und die akute obstruktive Bronchitis (bei Säuglingen und Kleinkindern) bzw. der akute Asthmaanfall (bei Klein- und Schulkindern) bei trachealer und/oder bronchialer Lage des Fremdkörpers. Das plötzliche Auftreten akuter Symptome ohne entsprechende Vorereignisse weist auf eine Fremdkörperaspiration hin.

Liegt der Fremdkörper bereits Tage oder Wochen in den Atemwegen, begleitet von unspezifischen Symptomen nach einem symptomarmen Intervall, sind die diversen Ursachen obstruktiver Lungenerkrankungen bzw. persistierender Bronchopneumonien zu evaluieren.

Kommt es im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zu akutem Husten und Atemnot, dann kann der Fremdkörper (z. B. Knochenstück oder Speisebolus) auch im Ösophagus stecken und die Luftröhre einengen. Hinweisend ist die Hypersalivation, die allerdings nicht auftreten muß.

Je nach der anatomischen Lage der Fremdkörper werden 4 Aspirationsformen unterschieden (Übersicht 8.28).

8.8.3**Komplikationen**

Die gefährlichste Komplikation im Rahmen des akuten Aspirationsereignis ist der akute Tod durch Erstickten. Das gilt insbesondere bei großen pharyngealen und laryngealen Fremdkörpern, seltener bei trachealer Lage eines Fremdkörpers, sehr selten bei Aspiration in die tieferen Atemwegen.

Eine akute Perforationsgefahr besteht fast nie. Spitze Gegenstände (v. a. Nadeln) können die Bronchuswand durchstechen (insbesondere beim Hochhusten). Sehr selten führt das zu weiteren Komplikationen.

Bleibt ein fester Fremdkörper längere Zeit intrabronchial unerkannt liegen, wird er zunehmend von entzündlichem Granulationsgewebe ummauert, das seinerseits zu einem vollständigen Verschluss des Bronchus führen kann: chronische Fremdkörperaspiration. Poststenotisch entwickeln sich (z. T. abszedierende) Bronchopneumonien und Bronchiektasen.

8.8.4**Therapie, Verlauf und Prognose**

Die entscheidene Therapie ist die sofortige Entfernung des Fremdkörpers mittels Laryngotracheobronchoskopie in Allgemeinnarkose. Fremdkörper sollen mit Hilfe der starren Beatmungsbronchoskope durch einen darin erfahrenen Untersucher entfernt werden. Mit der Entwicklung optischer Zangen (passend für alle Altersgruppen) konnte die Extraktion von Fremdkörpern wesentlich erleichtert werden. Abhängig von der Art und Größe des Fremdkörpers sind weitere Hilfsinstrumente einschließlich Absaugkatheter, einzusetzen, mitunter benötigt der Operation nicht nur manuelle Geschicklichkeit, sondern auch mechanische Findigkeit, um einen speziellen Fremdkörper fassen zu können. Kann ein v. a. peripher gelegener und verkeilter Fremdkörper nicht extrahiert werden, ist in seltenen Fällen eine Thorakotomie entweder mit Bronchotomie oder Teilresektion notwendig.

Manchmal wird bei nahezu gesicherter Aspiration eines Fremdkörpers bei der sofortigen Bronchoskopie kein Fremdkörper nachgewiesen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wurde der Fremdkörper inzwischen wieder ausgehustet. Meist ist noch ein sog. Fremdkörperbett an der lokal vermehrten Gefäßzeichnung der Schleimhaut erkennbar.

Einige Fremdkörper führen rasch zu einer schwerwiegenden Entzündung der Bronchialschleimhaut mit einer entsprechenden Schädigung des zugehörigen Parenchyms. Dazu gehören v. a. Getreide- und Grasähren; Tannennadeln und Zweigstücke von Wacholder oder Eiben: Möglicherweise sind ätherische Öle in diesen Pflanzenteilen besonders aggressiv.

8.8.5**Sonderformen und spezielle Probleme**

Bei der Aspiration von Flüssigkeiten, insbesondere von Nahrungsbrei bei Nahrungsaufnahme oder im

Rahmen von Erbrechen entwickelt sich eine diffuse, fleckförmige Bronchopneumonie bis hin zum Auftreten eines ARDS (insbesondere bei Aspiration von saurem Mageninhalt). Diese Komplikation wird dann begünstigt, wenn nach Erbrechen und Aspiration – insbesondere bei Säuglingen – sofort eine Beatmung durchgeführt wird (Mund-zu-Mund oder Beutelbeatmung), ohne vorher gründlich die Mundhöhle, und wenn möglich, den Larynx und die Trachea abzusaugen. Bei Aspiration von Magensäure ist eine sorgfältige Bronchiallavage mit isotonischer Kochsalzlösung durchzuführen.

Bei Aspiration von Talkumpuder ist die nachfolgende Lavage innerhalb der ersten 24 h notwendig. Später entwickelt sich eine granulomatöse interstitielle Entzündung, die in eine progrediente Fibrose übergehen kann. Kinder sollten nach Talkumaspiration engmaschig und über Jahre in einem pneumologischen Zentrum überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen einer interstitiellen Pneumonie ist eine entsprechende Therapie mit hochdosierten Steroiden etc. notwendig (s. 12.1). Eine prophylaktische Steroidtherapie ist nicht notwendig.

Wenn zur Blutstillung adrenalingetränkte (1:10000) Watte- oder Zellstofftupfer eingesetzt werden sollen, muß dies mit dem Anästhesisten abgesprochen werden. Bei vegetabilischen Fremdkörpern kann versucht werden, durch „Anknabbern“ eine Verkleinerung zu erreichen. Läßt sich ein Fremdkörper nicht vollständig entfernen, soll man zu einem späteren Zeitpunkt eine weitere Bronchoskopie vornehmen, um die inzwischen irritierte Schleimhaut zu schonen. Nußbreistückchen (Abb. 8.43) lassen

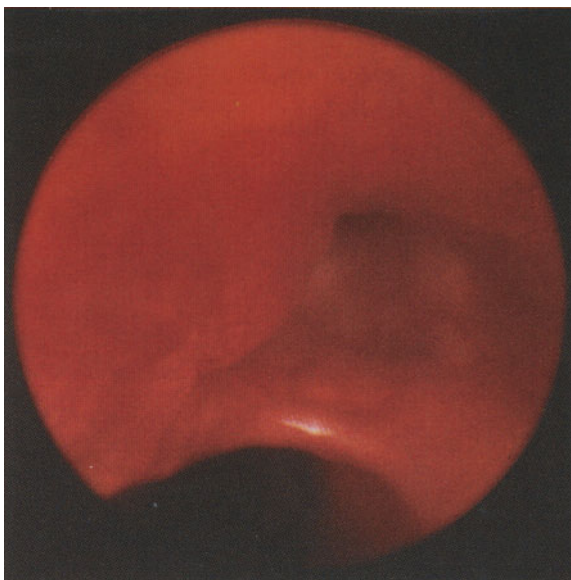


Abb. 8.43. Nußaspirat im Mittellappenbronchus

sich häufig noch finden, wenn die akute Schleimhautschwellung rückläufig ist. Auch die Subsegmentbronchien müssen daraufhin sorgfältig inspiziert werden.

Gelegentlich befindet sich ein im Tracheobronchialbaum vermuteter Fremdkörper im Ösophagus. Durch Druck auf die Trachea können Atemnot oder ein Stridor entstehen. Beides versucht das Kind durch Überstreckung des Halses zu verhindern. Diese Situation kann nach Einleitung der Narkose bedrohlich werden, wenn der Patient flach liegt und die Ursache der eintretenden Hypoxie verkannt wird.

Der chronische tracheobronchiale Fremdkörper

Bleibt ein tracheobronchialer Fremdkörper länger als 2 Tage unerkannt im Bronchialbaum, kann sich aufgrund vielfältiger Symptomatik ein differentialdiagnostisches Problem entwickeln, was überwiegend Klein- und Vorschulkinder betrifft.

Nach einem zunächst symptomfreien Intervall von wenigen Tagen bis Wochen kommt es infolge von Schleimhautreaktionen zur lokalen Entzündung mit Granulombildung um den Fremdkörper sowie zu nachfolgender Obstruktion, Sekretstau und purulenter Entzündung, die im poststenotischen Gebiet zu Bronchitiden und Pneumonien und zu Bronchialdestruktion im Sinne von Bronchiektasen führen kann.

Fremdkörper können über viele Jahre unerkannt im Bronchialbaum festhaften, aber auch innerhalb des Bronchialbaumes wandern, wenn der Fremdkörper z.B. im Rahmen einer antibiotischen Behandlung zeitweise aus seiner Schleimhautumklammerung gelöst wird.

Bei der Lokalisation sind die rechte und die linke Seite gleich häufig betroffen. Beim Auffinden eines chronischen Trachealfremdkörpers muß man auch daran denken, daß er primär als Ösophagusfremdkörper verschluckt wurde und dann nach ventral in die Trachea penetriert ist.

Beim chronischen Fremdkörper überwiegen Nüsse und andere Vegetabilien, aber auch Zähne, Plastik- und Metallteile werden gefunden.

Anamnestisch finden sich Husten mit und ohne Sekret, selten Blut im Auswurf, expiratorische Dyspnoe mit Giemen, die Asthma bronchiale und obstruktive Bronchitis vortäuschen können, rezidivierende Pneumonien (jeweils mit derselben Lokalisation) und unklares Fieber. Typisch ist auch das Auftreten einer persistierenden therapierefraktären Pneumonie. Klinische Hinweise sind abgeschwächtes Atemgeräusch, Giemen und Rasselgeräusche an umschriebener Stelle, seltener Bronchialatmen.

Unter den Röntgenbefunden des Thorax überwiegen die Blähung einer Lunge oder einer umschriebenen Region und lokalisierte Verschattungen.

Der Verdacht auf einen chronischen Bronchialfremdkörper liegt vor

- bei anamnestischen Hinweisen auf ein Aspirationsereignis, auf das man die Angehörigen gezielt aufmerksam machen muß,
- bei expiratorischer Dyspnoe und lokalisiertem Auskultationsbefund (Rasselgeräusche, Giemen),
- bei rezidivierenden Pneumonien, insbesondere an derselben Stelle,
- bei lokalisierten Verschattungen (Infiltrat, Atelektase) oder Aufhellungen im Thoraxröntgenbild.

Der Verdacht auf das Vorhandensein eines chronischen tracheobronchialen Fremdkörpers ist nur durch Bronchoskopie auszuschließen bzw. zu bestätigen.

Entfernung eines chronischen Fremdkörpers

Die Entfernung eines chronischen bronchialen Fremdkörpers wird über das starre Bronchoskop vorgenommen. Bei persistierender Pneumonie ist es sinnlos, den Erfolg einer antibiotischen Therapie abzuwarten, die Extraktion soll erfolgen, sobald die Diagnose gestellt ist. Meist gelingt es, den Fremdkörper in einer Sitzung zu entfernen (Tabelle 8.26).

Das Abschwellen der Schleimhaut kann durch die i.v.-Gabe von Kortison erreicht werden. Granulationsgewebe muß selten abgetragen werden. Mehrzeitiges Vorgehen ist bei Aspiration von Nußbrei häufig notwendig. Nach Entfernung des Fremdkörpers bildet sich das Granulationsgewebe selbständig

Tabelle 8.26. Erfahrungen der Magdeburger Klinik bei der Entfernung chronischer bronchialer Fremdkörper (n = 60)

	(n)
Einzeitige Bronchoskopie	36
Mehrzeitige Bronchoskopie	17
Bronchotomie	1
Aushusten nach Inhalation und Antibiotika	6

zurück. Eine antibiotische Behandlung ist bei vorhandenen poststenotischen Infektionen indiziert. Lokalisierte Bronchiektasen sind je nach Ausdehnung operativ behandlungsbedürftig, insbesondere dann, wenn sie konservativ als Infektionsherd nicht auszuschalten sind. Dilatierte Bronchien im Gefolge einer chronischen Fremdkörperaspiration haben jedoch eine gute Rückbildungstendenz, so daß die Diagnose irreversibler Bronchiektasen frühestens nach einem Jahr gestellt werden sollte.

Wenn bei einem chronischen Trachealfremdkörper, der über den Ösophagus in die Trachea penetriert ist, die Entfernung via Glottis nicht gelingt, kann eine Extraktion über eine noch bestehende Ösophagotrachealfistel möglich werden. Anderenfalls ist die operative Entfernung indiziert, insbesondere weil auch die bestehende Fistel verschlossen werden muß.

LITERATUR

- Mantel K, Nicolai T, Merckenschläger A (Hrsg) (1995) Kinderbronchoskopie-Leitfaden. Demeter, Balingen
 Székely E, Farkas E (1978) Pediatric bronchiology. Akad. Kiadó, Budapest
 Thal W (1972) Kinderbronchologie. Barth, Leipzig

H. SKOPNIK, T. G. WENZL

Als gastroösophagealer Reflux (GOR) wird das unwillkürliche Zurückfließen von Magen- bzw. Duodenalinhalt in die Speiseröhre bezeichnet.

Ein GOR tritt nahezu bei allen Menschen auf und ist deshalb primär als physiologisches Ereignis anzusehen. Unterschieden wird der primäre vom sekundären GOR. Der primäre Reflux tritt aufgrund funktioneller und anatomischer Störungen der ösophagogastralen Funktionseinheit, aber auch zur Druckentlastung des Magens auf. Sind andere Erkrankungen – Harnwegsinfekte, Gastroenteritiden, Nahrungsmittelallergien, Stoffwechselentgleisungen, ZNS-Krankheiten usw. – refluxauslösend, liegt ein sekundärer GOR vor. Einen signifikanten klinischen Krankheitswert erfährt ein GOR erst durch Ausprägung, Frequenz und Dauer der Refluxepisodes sowie durch deren Assoziation zu anderen Symptomen. In diesem Fall spricht man von einer GOR-Krankheit.

8.9.1 Klinik

Meist bleiben GOR unbemerkt und stellen keine Beeinträchtigung für den Patienten dar. Bei vielen Säuglingen tritt der GOR im ersten Lebenshalbjahr in Form der Regurgitation kleiner Nahrungsmengen im zeitlichen Zusammenhang von bis zu 2 Stunden nach der Milchmahlzeit auf. Ohne weitere Symptome liegt in diesen Fällen ein physiologischer Reflux vor.

Die klinische Präsentation der GOR-Krankheit ist vielfältig. Grundsätzlich werden intestinale und extraintestinale Manifestationen der GOR-Krankheit unterschieden (Übersicht 8.29). Ungeklärt ist, wieso der Auslöser – GOR – so verschiedenartige Symptome hervorrufen kann. Das Auftreten extraintestinaler Symptome ist nicht an das Vorliegen einer GOR-Ösophagitis gebunden. Durch eine bei Erwachsenen durchgeführte Fallkontrollstudie konnte aber auch belegt werden, daß Patienten mit refluxinduzierter Ösophagitis ein erhöhtes Risiko haben, an Erkrankungen des Pharynx, des Larynx und der Lunge zu leiden.

Übersicht 8.29. Symptome, Komplikationen und Erkrankungen bei gastroösophagealem Reflux

- Intestinale Manifestationen
 - Regurgitation
 - Erbrechen
 - Hämatemesis/Meläna
 - Übelkeit
 - Dysphagie
 - Fütterungsschwierigkeiten
 - Gedeihstörungen
 - Sodbrennen
 - Epigastrischer/retrosternaler Schmerz
 - Anämie
 - Ösophageale Stenosen/Strikturen
- Extraintestinale Manifestationen
 - Apnoe
 - Zyanose-Episoden
 - ALTE
 - Heiserkeit
 - Stridor
 - Husten
 - Bronchiale Obstruktion
 - Aspirationspneumonie
 - Irritabilität
 - Sandifer-Sutcliffe-Syndrom

8.9.2 Physiologie/Pathophysiologie

Die Ösophaguspassage erfolgt physiologischerweise unidirektional und anterograd. Dem ösophagogastralen Übergang (OGÜ) kommt beim Schluckakt und beim GOR eine besondere Bedeutung zu. So erfolgt beim Schluckakt eine physiologische Öffnung des OGÜ im Sinne einer Druckminderung, andererseits dient der OGÜ als wesentliche GOR-Barriere. Der OGÜ setzt sich anatomisch und funktionell aus 2 Komponenten, dem unteren Ösophagus-sphinkter (UOS) und den den Ösophagus umgreifenden Zwerchfellschenkeln, zusammen. Die neuronale Steuerung dieser Funktionseinheit erfolgt durch

Kerngebiete in der Medulla oblongata – N. vagus, Nucleus solitarius und Nucleus ambiguus – und dem N. phrenicus. Die Interaktion der Komponenten des OGÜ ist sehr komplex. Während der Inspiration erfolgt durch Kontraktion der kruralen Zwerchfellanteile eine GOR-Prävention. Auch abdominelle Druckerhöhungen und Husten werden von diesem Phänomen begleitet. Wenn ein Teil des OGÜ funktionell oder anatomisch, wie bei einer axialen Hiatushernie, fehlt, besteht eine Disposition zur GOR-Krankheit. Einem GOR liegt meist eine plötzliche spontane Erniedrigung des Druckes im gastroösophagealen Übergang zugrunde. Bei einer Ösophagitis werden darüber hinaus langsam verlaufende Druckminderungen des UOS als refluxbegünstigend beschrieben. Die Bedeutung des oberen Ösophagus sphinkters beim GOR-Geschehen ist ungeklärt. Das Auftreten von GOR wird moduliert durch das Vorliegen von refluxauslösenden und refluxhemmenden bzw. -beseitigenden Faktoren (Übersicht 8.30).

Schutzmechanismen

Das Auftreten von GOR löst über vagale Reflexbögen refluxbeseitigende Mechanismen und zum Schutz des benachbarten Respirationstraktes den ösophagoglottischen Reflex aus. Nach GOR-Erkennung durch dehnungs- und säuresensitive Rezeptoren erfolgt die GOR-Beseitigung. Sie beruht zunächst auf einer Volumenclearance, die nach 2 reflektorisch ausgelösten Schluckakten meist abgeschlossen ist. Ihr folgt bei sauren GOR die längerdauernde chemische Clearance durch die Pufferkapazität des Speichels, bis der physiologische pH-Bereich des Ösophagus wieder erreicht ist. Der Clearanceprozess kann durch ösophagitische Veränderungen verzögert werden. Der ösophagoglottische Schutzreflex wird über Dehnungsrezeptoren des Ösophagus gebahnt und führt zum Verschluss der Stimmritze. Der Reflex setzt eine rasche Dehnung voraus und wird am leichtesten im proximalen Ösophagus ausgelöst. Das für die Reflexantwort notwendige Volumen weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

Übersicht 8.30. Einflußfaktoren auf den gastro-ösophagealen Reflux und seine Folgen

- Refluxfördernde Faktoren
 - Säureexposition des Ösophagus
 - Erhöhter intragastraler Druck
 - Verzögerte Magenentleerung
 - Erhöhter abdomineller Druck
 - Obstipation
 - Körperliche Anstrengung
 - Tiefe Inspiration
 - Forcierte Expiration
 - Lungenüberblähung
 - Husten
 - Allergien
 - Emotionaler Streß
 - Inhalative Noxen
 - Methylxanthinderivate
 - β -Sympathomimetika
- Refluxhemmende Faktoren
 - Ösophagogastraler Übergang (OGÜ):
 - unterer Ösophagus sphinkter (UOS)
 - krurale Zwerchfellanteile
 - Ösophagusclearance
 - Ösophagoglottischer Reflex
 - Erhöhung der Fütterungsfrequenz
 - Angedickte Nahrung
 - Bauch- und Hochlagerung
 - Prokinetika
 - H_2 -Blocker
 - Protonenpumpenblocker
 - Chirurgische Intervention

8.9.3

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Intestinale Manifestationen

Die rezidivierende bzw. chronische chemische Irritation der Speiseröhre durch gastrale bzw. gastroduodenale Refluat kann eine GOR-Ösophagitis auslösen. Dem sauren gastralen Refluat kommt hierbei eine größere Bedeutung als dem alkalischen duodenalen Reflux zu. Im wesentlichen bestimmen 5 Faktoren das Auftreten und das Ausmaß dieser Erkrankung:

- Chemische Zusammensetzung des Refluates
- Einwirkungszeit
- Intaktheit der ösophagealen Schleimhautbarriere und der
- Clearancefunktion sowie
- Sensitivität der Ösophagismukosa.

Dem GOR in Kombination mit häufigen Regurgitationen kommt bei Säuglingen ohne weitere Symptomassoziation keine klinische Relevanz zu. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind deshalb nicht notwendig. Bei Vorliegen anderer intestinaler Symptome muß die GOR-Krankheit differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Übersicht 8.29). Alle genannten Symptome lassen sich durch die GOR-Ösophagitis erklären. Zur definitiven Diagnosestellung kommt der Ösophagogastroduodenoskopie (OGD) die größte Bedeutung zu. Zu Inzidenz und natürlichem Verlauf der Refluxkrankheit

liegen nur wenige Daten für das Kindesalter vor. Komplikationen der GOR-Krankheit traten bei 10% unbehandelter ehemals symptomatischer Säuglinge auf. Auch ältere Kinder mit Refluxösophagitis weisen vielfach Spontanremissionen auf. Die Prävalenz der GOR-Krankheit liegt bei Erwachsenen zwischen 5 und 10%. Die wenigen bei Kindern durchgeführten Studien ergeben ähnliche Ergebnisse. Bei Kindern, insbesondere neurologisch erkrankten, besteht erfahrungsgemäß zwischen dem Beginn und der Diagnose der GOR-Krankheit eine große Latenzzeit. Ältere Kinder und Jugendliche empfinden das Sodbrennen häufig als normal, da sie hieran gewöhnt sind und somit dem Symptom keinen Krankheitswert beimessen. Deshalb werden bereits im Kindesalter häufig Komplikationen der chronischen GOR-Krankheit – peptische Stenose, Barrett-Ösophagus – diagnostiziert. Bei schwerer GOR-Ösophagitis (> Grad II) oder therapierefraktärem Verlauf muß die Ursache des GOR durch ergänzende Untersuchungen geklärt werden.

Extraintestinale Manifestationen

Es werden immer mehr Symptome und Erkrankungen als möglicherweise GOR-induziert beschrieben (Übersicht 8.29). Angesichts der Tatsache, daß GOR primär nicht unphysiologisch sind, können solche Zusammenhänge leicht postuliert werden. Der Nachweis, aber auch der Ausschluß eines kausalen Zusammenhanges zwischen Symptom und GOR gestaltet sich aus vielerlei Gründen schwierig. So treten bei nahezu jedem Menschen GOR auf. Es ist kein Untersuchungsverfahren verfügbar, das alle GOR-Qualitäten gleichzeitig und über einen längeren Zeitraum erfaßt. Ferner ist zu berücksichtigen, daß GOR die Krankheitssymptome auch erst nach einer längeren Latenz oder nur bei besonderer Disposition auslösen können. Die 24h-pH-Messung gilt, wenn eine GOR-Assoziation vermutet wird, bei der Abklärung extraintestinaler Symptome als Untersuchungsverfahren der 1. Wahl. Diesbezüglich muß angemerkt werden, daß bisher pH-metrische Normalwerte, abgeleitete Refluxparameter und Reflux-Scores primär herangezogen wurden, um das Risiko für pathologische Prozesse im Ösophagus zu beschreiben. Die Bedeutung dieser Daten, Parameter und Scores für die Diagnostik extraösophagealer, GOR-induzierter Symptome ist nicht überprüft und muß in Frage gestellt werden. So können GOR, die keine ösophagealen Schädigungen hervorrufen, durchaus respiratorische Symptome auslösen. Dies beinhaltet, daß bei vermuteter GOR-Symptomassoziation und zu deren Nachweis ein klinisch kontrollierter Therapieversuch quasi als diagnostisches Verfahren indiziert ist.

Pulmonale Symptome

Ösophagus und Respirationstrakt sind nicht nur anatomisch verbunden, sondern auch funktionell verknüpft. So kommt es beim Schluckakt wie auch beim GOR zu einem anatomisch-funktionellen Verschuß der Glottis. Jedoch treten trotz der oben genannten Schutzmechanismen nach pharyngealer Instillation von radionuklidhaltiger Flüssigkeit im Schlaf auch bei 45% der Gesunden Mikroaspirationen auf. Selbst bei der Nahrungsaufnahme lassen sich solche in 15% der Fälle nachweisen. Außer durch Mikroaspirationen können pulmonale Symptome durch Makroaspirationen, reflektorisch über vagale Reflexbögen oder durch neuronal vermittelte Freisetzung von bronchokonstriktorischen Mediatoren verursacht werden.

■ **Laryngeale Symptome.** Chronische laryngitische Beschwerden – Heiserkeit, Räuspern, Reizhusten – werden durch hohe, meist nachts auftretende saure GOR ausgelöst. Laryngoskopisch zeigt sich eine posteriore Laryngitis. Ein laryngealer Stridor tritt meist in Verbindung mit einer Ösophagitis auf und kann durch ösophageale Säureapplikation ausgelöst werden. Dies spricht für eine reflexbedingte Symptomauslösung.

■ **Aspirationspneumonie.** Makroaspirationen können in Abhängigkeit vom Volumen und der chemischen Zusammensetzung des Aspirates zu Pneumonien führen. Pathogenetisch sind neben der Lumenobstruktion eine direkte Schädigung epithelialer Strukturen und der Surfactantverbrauch bedeutsam. Ausgehend vom ösophagoglottischen Schutzreflex kann eine Aspiration als Versagen dieses Reflexes gedeutet werden. Der Glottisschluß erfolgt nicht oder zu spät oder für eine unzureichende Zeit. Bei Patienten mit eingeschränkter Bewußtseinslage, aber auch während des ruhigen Schlafes, ist das Risiko für Makroaspirationen durch eine herabgesetzte Reaktionsbereitschaft erhöht. Anatomische Malformationen im Larynx müssen nach einem solchen Ereignis ausgeschlossen werden.

■ **Apnoe, Zyanose, ALTE.** Apnoen, Zyanose-Episoden und ALTE („apparently life threatening event“) werden seit langem mit gastroösophagealen Refluxen in Zusammenhang gebracht. Ein kausaler Zusammenhang dieser Phänomene mit GOR läßt sich nur in Einzelfällen nachweisen. Belegt ist, daß ALTE-Patienten insbesondere während der Schlafphasen vermehrt GOR aufweisen. Bei diesen lassen sich im Vergleich zu Nicht-ALTE-Patienten mit ähnlichem GOR-Auftreten vermehrt β -Endorphine im Plasma nachweisen, denen eine zentrale atemdepressive

Wirkung zugesprochen wird. Auch dem ösophago-glottischen Schutzreflex kommt bei der Genese dieses Symptomkomplexes eine Bedeutung zu. Während der GOR kommt es reflektorisch zu einer kurzen zentralen Atempause von weniger als 10 s oder zu einer Hypoventilation. Bei entsprechender Disposition oder Hyperreaktivität können dann klinisch relevante Apnoen auftreten. Mit steigender Refluxhöhe nehmen diese reflektorischen Atemauffälligkeiten zu. Ruhiger Schlaf setzt die Reaktivität herab.

Neben diesen reflektorischen zentralen Apnoen werden auch GOR-induzierte obstruktive Apnoen vorwiegend im Wachzustand, meist in zeitlichem Zusammenhang mit der Fütterung, beschrieben. Das altersbedingte Überwiegen nicht-saurer GOR bei Risikopatienten unterstreicht die Notwendigkeit, GOR pH-unabhängig erfassen zu können.

■ **Asthma bronchiale.** Patienten mit Asthmabeschwerden stellen eine heterogene Gruppe dar. Die Ursachen der bronchialen Obstruktion sind vielfältig. Ungefähr 10% aller Kinder sind betroffen. Ebenso viele leiden an GOR-Komplikationen. Ausgehend von diesen epidemiologischen Zahlen, müßte bei 10% aller Kinder mit obstruktiven Lungenerkrankungen eine GOR-Krankheit vorliegen. Auf der Grundlage pH-metrischer Daten wird aber bei bis zu 70% der Patienten mit asthmatischen Beschwerden ein pathologisches GOR-Muster beschrieben. Bei ihnen ist insbesondere die Inzidenz nächtlicher GOR hoch. Das unerwartet häufige Vorkommen pathologischer GOR-Muster kann z. T. dadurch erklärt werden, daß für die Auslösung asthmatischer Beschwerden die selben Faktoren wirksam sein können wie für das Auftreten von GOR (Übersicht 8.29). Darüber hinaus sind Asthmasymptome per se wie auch Arzneimittel zur Asthmabehandlung nachweislich refluxfördernd. Durch ösophageale Säureinstillation oder ösophageale Dehnung läßt sich in einer Vielzahl der Fälle Giemen hervorrufen. Vorherige Atropingabe verhindert die Symptomprovokation. Dies ist ein Beleg dafür, daß die bronchiale Obstruktion vagal vermittelt wird. Wasser- und NaCl-Instillation vermögen die Reflexantwort nicht hervorzurufen. Ungeklärt ist, ob für die Reflexauslösung das Vorliegen einer Ösophagitis Grundvoraussetzung ist.

Unabhängig von diesem reflektorischen Bronchospasmus können durch GOR die Reizschwellen für bronchokonstriktorisch wirksame Substanzen erniedrigt werden. Außerdem können Mikroaspirationen von saurem Mageninhalt Bronchokonstriktionen auslösen.

GOR sind nicht als eine Ursache von Asthma bronchiale anzusehen, stellen aber bei entspre-

chender individueller Disposition einen klinisch relevanten Trigger für das Auftreten asthmatischer Symptome dar.

■ **Bronchopulmonale Dysplasie, Mukoviszidose.** Bei Patienten mit chronischen pulmonalen Erkrankungen, die mit einem chronisch entzündlichen Prozeß einhergehen, besteht meist ein Überwiegen refluxauslösender Faktoren (Übersicht 8.30). Dies führt zum vermehrten Auftreten von GOR, überdies wirken sich Mikroaspirationen bei einer vorgeschädigten Schleimhaut im Sinne einer gesteigerten Sensitivität besonders nachteilig aus. Bei Mukoviszidose besteht darüber hinaus oft eine gastrale Hyperazidität, die das Auftreten ösophagitischer Komplikationen begünstigt.

Extrapulmonale Symptome

■ **Irritabilität und Schlafstörungen.** Das Auftreten von GOR im Schlaf, insbesondere im ruhigen Schlaf, ist selten. Treten aber GOR auf, gehen ihnen meist grobe Bewegungsmuster voraus, und die GOR-Episoden werden von EEG-Arousals begleitet. Auch nächtlicher Husten wird mit dem Auftreten von GOR assoziiert. Bei langandauerndem Bestehen dieser Symptome können Irritabilität und Schlafstörungen resultieren, auch wenn ein direkter Zusammenhang zu einzelnen GOR nicht hergestellt werden kann.

■ **Sandifer-Sutcliffe-Syndrom.** Ein in zeitlichem Zusammenhang mit GOR auftretendes auffälliges tortikollisartiges Bewegungsmuster wird als Sandifer-Sutcliffe-Syndrom bezeichnet. Bemerkenswert ist, daß Säuglinge bei der Refluxclearance häufig den Nacken überstrecken, was an dieses Bewegungsmuster erinnert.

8.9.4 Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Hierzu zählen speziell beim Säugling eine Erhöhung der Fütterungsfrequenz, das Andicken der Nahrung (Johannesbrotkernmehl 0,25–0,5%) und die Lagerungstherapie (Kopf- und Oberkörperhochlagerung, ca. 30 Grad, in Bauchlage). Diese Maßnahmen sind bei Monosymptomatik – häufiger Regurgitation – für einige Wochen auch ohne vorausgegangene Diagnostik indiziert. Es ist jedoch zu beachten, daß das Ausmaß der Beschwerden oft nicht mit dem Schweregrad der Schleimhautveränderungen korreliert. Eine Konsi-

stenzerhöhung der Nahrung kann sich bei Magenentleerungsstörungen negativ auswirken. Darüber hinaus wurde auch über vermehrtes Husten bei Säuglingen nach Nahrungsandickung berichtet.

Die Indikation zur oben genannten Lagerungstherapie muß angesichts derzeitiger Empfehlungen zur Schlafposition wohlbegründet gestellt werden. Auch diese allgemeinen nichtmedikamentösen Behandlungsmaßnahmen bedürfen der ärztlichen Kontrolle.

Medikamentöse Therapie

■ **Prokinetika.** Die prokinetische Therapie kann bei gering ausgeprägtem GOR kurzfristig (1–3 Wochen) auch ohne vorausgegangene Diagnostik eingesetzt werden. Klinische Bedeutung haben Cisaprid und Domperidon. Cisaprid, ein Benzamidderivat, hat eine 5HT₄-antagonistische Wirkung. Cisaprid fördert die intestinale Motilität durch Acetylcholinfreisetzung im Auerbach-Plexus. Es erhöht den UOS-Druck, fördert die Ösophagusperistaltik und beschleunigt die Magenpassage. Für Cisaprid ist die Normalisierung GOR-induzierter Symptome belegt. In therapeutischer Dosierung – 3- bis 4mal 0,2 mg/kg KG/Tag oral – führt Cisaprid selten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Zu Domperidon, das seine Wirkung über eine Dopaminrezeptorblockade entfaltet, liegen bei Kindern weniger Erfahrungen vor. Mit einer Dosierung von 3mal 0,2–0,4 mg/kg KG/Tag oral wird ein therapeutischer Effekt erzielt. Unerwünschte extrapyramidale Begleitwirkungen treten hierbei seltener auf als bei anderen Derivaten dieser Substanzgruppe.

■ **Antazida.** In Abhängigkeit von der Säureneutralisationskapazität des verwendeten Präparates werden jeweils 1 h nach den Mahlzeiten 0,1–0,25 ml/kg KG verabreicht. Aufgrund der unzuverlässigen Aziditäts-senkung während des gesamten Dosisintervalls sollten Antazida nur bei akuten Symptomen als Bedarfsmedikation eingesetzt werden.

■ **Säuresuppressiva.** Eine ausreichende Säuresuppression läßt sich nur mit H₂- oder Protonenpumpenblockern erzielen. Erstere erreichen auch bei maximaler Dosierung nur 70% der Wirkung von Protonenpumpenblockern. Die Behandlung mit H₂-Blockern oder Protonenpumpenblockern ist indiziert beim Nachweis ösophagitischer Veränderungen (> Grad II) und bei GOR-assoziierten respiratorischen Erkrankungen. Die Therapiedauer beträgt 2–6 Monate. Der Therapieerfolg wird erstmals 4–8 Wochen nach Behandlungsbeginn überprüft (OGD und/oder pH-Messung), ggf. erfolgt eine Dosisanpassung oder eine Therapieänderung. Es

müssen u. U. ergänzende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Anzumerken ist, daß beide Substanzgruppen für Kinder und Jugendliche nicht oder nur eingeschränkt zugelassen sind. Dennoch liegen ausreichende Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten mit folgenden Generika vor, die einen kontrollierten Therapieeinsatz erlauben. H₂-Blocker: Cimetidin, 2- bis 3mal 10–15 mg/kg KG/Tag oral; Ranitidin, 2mal 2,5–5 mg/kg KG/Tag oral. Protonenpumpenblocker: Omeprazol, 2mal 0,5–1,5 mg/kg KG/Tag. Eine alternierende Therapie mit Omeprazol 0,5–2 mg/kg KG alle 2 Tage ist zur Rezidivprophylaxe möglich, aber bisher bei Kindern nicht evaluiert.

■ **Interventionelle und chirurgische Therapiemaßnahmen.** Peptische Stenosen des Ösophagus erfordern eine Bougiebehandlungsmaßnahme, die meist mehrfach durchgeführt werden muß. Bei Versagen einer langfristig durchgeführten und vor allen Dingen kontrollierten medikamentösen Therapie oder im Falle von GOR-assoziierten lebensbedrohenden Ereignissen bzw. rezidivierenden pulmonalen Aspirationen ist eine chirurgische Therapie – Hiatusengung, Fundopexie, Funduplicatio, Hemifunduplicatio, ggf. in Kombination mit einer Pyloroplastik – indiziert. Die relativ hohe Komplikationsrate in ca. 15% der Fälle, die hohe Reoperationsrate von bis zu 25% und unbefriedigende Langzeitergebnisse insbesondere bei neurologisch erkrankten Patienten unterstreichen die restriktive Indikationsstellung. Da in den ersten 4 Lebensjahren die GOR-Symptomatik regelhaft abnimmt, sollte gerade in dieser Altersgruppe konsequent eine konservative medikamentöse Therapie durchgeführt werden, um langfristig unnötige chirurgische Eingriffe zu vermeiden. Eine Notfallindikation ergibt sich in der Regel nicht.

GOR-assoziiertes Asthma bronchiale

Für den therapeutischen Erfolg ist ein duales Behandlungskonzept notwendig. Dies beinhaltet einerseits eine antiinflammatorische Therapie des Asthma bronchiale mit weitgehendem Verzicht auf GOR-induzierende Arzneimittel wie Methylxanthine und β -Sympathomimetika. Andererseits sollten primär eine maximale Säuresuppression mit Omeprazol und eine prokinetische Substanz zum Einsatz kommen. Die Therapie muß in dieser Form über mindestens 3–6 Monate durchgeführt werden und sollte bezüglich der Säuresuppression nach einem Monat pH-metrisch überprüft werden. Eine derartig kontrollierte Therapie wird in über 70% der Fälle zum Erfolg führen. In diesem Fall kann die Behandlung fortgesetzt werden, ein Auslaßversuch wird zeigen, ob eine medikamentöse Dauertherapie bzw. eine chirurgische Behandlung notwendig ist. Der Erfolg einer me-

dikamentösen Therapie muß am chirurgischen Behandlungskonzept gemessen werden, das bei Erwachsenen in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine Asthma-Beschwerdefreiheit in 50% der Fälle ergab. Unkontrollierte Studien bei Kindern geben eine Erfolgsrate zwischen 25 und 100% an.

ZUSAMMENFASSUNG

GOR sind primär als physiologische Ereignisse anzusehen. Klinische Bedeutung im Sinne der GOR-Krankheit erfährt der Reflux durch Hinzutreten von Krankheitssymptomen. Letztere sind abhängig von der Dauer und der Häufigkeit der GOR sowie von der chemischen Zusammensetzung des Refluates. Die Manifestationen der GOR-Krankheit sind vielfältig, sie werden von altersabhängigen Faktoren, z. B. Apnoen, und der individuellen Disposition, z. B. Asthma bronchiale, bestimmt. Intestinale Symptome werden vorwiegend durch saure GOR ausgelöst, extraintestinale Krankheitsbilder können auch durch nichtsaure GOR verursacht werden. Gerade bei extraintestinaler Symptomatik gelingt es oft nicht, die GOR-Symptomassoziation nachzuweisen. Gründe hierfür sind: Diagnostische Lücken der Untersuchungsverfahren, z. B. bei nichtsauren GOR, und Latenzzeiten zwischen GOR und Symptomeintritt, z. B. bei Asthma bronchiale. Entscheidend für die Organmanifestation der GOR-Krankheit ist die individuelle Disposition des Patienten. Im Zweifelsfall ist ein kontrollierter Therapieversuch als diagnostische Maßnahme vertretbar. Im Regelfall können die durch GOR hervorgerufenen Symptome mit einer medikamentösen Therapie beseitigt oder zumindest gelindert werden. Die Behandlung muß in jedem Falle kontrolliert erfolgen, da sonst zu früh von einem Therapieversagen ausgegangen wird. Die Behandlung der Grundkrankheit, z. B. des Asthma bronchiale, darf dabei nicht vernachlässigt werden.

LITERATUR

- Beyaert C, Marchal F, Dousset B, Serres A, Monin P (1995) Gastroesophageal reflux and acute life-threatening episodes. Role of a central respiratory depression. *Biol Neonate* 68: 87–90
- Bruckheimer E, Goldberg M, Lernau O (1991) Sandifer's syndrome reported and reviewed. *Pediatr Surg Int* 6: 210–213
- Dellert SF, Hyams JS, Treem WR, Geertsma MA (1993) Feeding resistance and gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17: 66–71
- El-Serag HB, Sonnenberg A (1997) Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 113: 755–60
- Fonkalsrud EW, Ashcraft KW, Coran AG et al. (1998) Surgical Treatment of gastroesophageal reflux in children: A combined hospital study of 7467 patients. *Pediatrics* 101: 419–422
- Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, Sepulveda R, Pope CE (1991) Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 99: 1330–1335
- Hassall E (1995) Wrap session: is the Nissen slipping? Can medical treatment replace surgery for severe gastroesophageal reflux disease in children? *Am J Gastroenterol* 90: 1212–1220
- Mittal RV, Balaban DH (1997) The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 336: 924–932
- Putnam PE, Ricker DH, Orenstein SR (1992) Gastroesophageal reflux. In: Beckerman R, Brouillette R, Hunt C (eds) *Respiratory control disorders in infants and children*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 322–341
- Shaker R, Dodds WJ, Ren J, Hogan WJ, Arndorfer RC (1992) Esophageal closure reflex: a mechanism of airway protection. *Gastroenterology* 102: 857–861
- Skopnik H, Silny J, Schenke S et al. (1996) Gastroesophageal reflux and respiration – status of intraluminal impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22: 416
- Vandenplas Y (Coordinator) (1994) Reflux esophagitis in infants and children: A report from the working group on gastro-esophageal reflux disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18: 413–22
- Vandenplas Y (1997) Asthma and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 89–99

J. FREIHORST

Bakterielle Pneumonien sind durch Bakterien verursachte Entzündungen der Lunge, die den Alveolarraum und/oder seltener auch das Lungengerüst erfassen, wobei die pulmonale Entzündung durch eine Verschattung im Röntgenbild dokumentiert sein sollte. Die Einteilung der bakteriellen Pneumonien kann nach morphologischen Kriterien, die sich in der Regel aus dem Röntgenbild ergeben – Lobär-/Segmentpneumonie, Bronchopneumonie, abszedierende (Pleuro-)Pneumonie, interstitielle Pneumonie – oder nach der Ätiologie erfolgen – Pneumokokkenpneumonie, Staphylokokkenpneumonie etc. Unterschieden werden ferner primäre, d.h. in einem vorher gesunden Organismus entstandene Pneumonien von sekundären Pneumonien, bei denen ein übergeordneter pathologischer Zustand die Infektion begünstigt.

Die interstitiellen, auch als atypische Pneumonien bezeichneten Entzündungen bakteriellen Ursprungs (v.a. Mykoplasmen, Legionellen, Chlamydien) werden separat besprochen (s. 8.11).

8.10.1

Epidemiologie und Ätiologie

Die *Pneumonieinzidenz* ist altersabhängig, sie liegt im Vorschulalter bei ca. 40, im Schulalter bei ca. 10 pro 1000 Kinder pro Jahr. Von allen Pneumonien dürften jedoch nur 10 bis maximal 30% bakteriellen Ursprungs sein. Im Gegensatz zu viralen Infektionen treten bakterielle Pneumonien kaum in Epidemien auf, abgesehen von nosokomialen Infektionen, Mykoplasmainfektionen (zyklische Epidemien) und gelegentlichen „Clustern“ bei Legionelleninfektionen. Dennoch besteht eine Häufung in der kalten Jahreszeit und im Gefolge von Influenzaepidemien. Jungen erkranken häufiger als Mädchen.

Die *Übertragung* erfolgt überwiegend durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch, genauere Angaben über Infektiosität und Inkubationszeiten für einzelne Erreger liegen nicht vor. Man geht davon aus, daß für die häufigsten bakteriellen Erreger die Infektiosität spätestens 24 h nach Ansetzen ei-

ner wirksamen antibiotischen Therapie erloschen ist.

Das *Erregerspektrum* variiert *altersabhängig*; unter klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten hat sich eine Einteilung in Neugeborenenperiode, Säuglings- und frühes Kleinkindalter und Kleinkindes- und Schulalter bewährt. Zu beachten ist jedoch, daß abgesehen von den Neugeboreneninfektionen, die Mehrzahl der frühkindlichen Pneumonien durch Viren hervorgerufen wird und daß im Schulalter Mykoplasmen eine wichtige Rolle spielen. In Tabelle 8.27 sind die wichtigsten bakteriellen Pneumonieerreger, zusammen mit den wichtigsten nichtbakteriellen, für die verschiedenen Altersgruppen zusammengestellt.

Ein verändertes Keimspektrum ist bei nosokomialen und sekundären Pneumonien zu erwarten, abhängig von den zugrundeliegenden Problemen. Bei *nosokomialen Pneumonien* muß zusätzlich zu den altersspezifisch typischen Keimen mit gramnegativen Problemkeimen wie Klebsiellen, Enterobacteriaceae, Pseudomonaden, Legionellen etc., oxacillinresistenten Staphylokokken (*S. aureus* und *S. epidermidis*) und auch Pilzen gerechnet werden, häufig handelt es sich um Mischinfektionen. Besonders in intensivmedizinischen Bereichen ist es daher essentiell, stationsspezifische Keimprofile und Resistenzmuster prospektiv zu erfassen, um gezielt reagieren zu können.

Sekundäre Pneumonien aufgrund eines Immundefektes oder einer immunsuppressiven Therapie haben je nach Art des Defektes charakteristische Keimmuster: bei humoralen Defekten sind kapseltragende Bakterien häufige Pneumonieerreger, bei T-Zelldefekten eher Pilze, Viren und Parasiten (*P. carinii*), bei Granulozytendefekten Pilze, grampositive und gramnegative Bakterien (Details s. Kap. 11). Bei Pneumonien nach Aspiration von Nahrungsbestandteilen oder Fremdkörpern muß auch mit anaeroben Keimen und gramnegativen Bakterien gerechnet werden (s. 8.8).

Eine *pulmonale Aktinomykose* ist im Kindesalter äußerst selten, kann aber auch bei immunologisch gesunden Kindern vorkommen. Neben Husten und Fieber können Thoraxschmerzen und Gewichtsver-

Tabelle 8.27. Wichtige Erreger von Pneumonien im Kindesalter

	Bakterielle Erreger	Nicht bakterielle Erreger
Ambulant erworbene Pneumonien		
Säuglinge und Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr	Pneumokokken Hämophilus influenzae (Typ B, nicht typisierbare Stämme) Chlamydien (bis 6 Monate) Staphylococcus aureus	RSV Parainfluenzaviren (v. a. Typ3) Influenza-A-Virus seltener Influenza-B-Virus
Kleinkinder ab 3. Lebensjahr	Pneumokokken Hämophilus influenzae (s. oben) Mykoplasmen	Influenza-A-Virus Adenoviren Parainfluenzaviren
Schulkinder; Jugendliche	Pneumokokken Mykoplasmen	Influenza-A-Virus Adenoviren Parainfluenzaviren
Neugeborene		
Bis zum 3. Lebenstag („early onset“)	B-Streptokokken E. coli Staphylococcus aureus (Klebsiellen, Enterokokken, Listerien)	CMV, HSV
Ab 4. Lebenstag („late onset“)	stationsspezifisches Spektrum! koagulase-negative Staphylokokken, P. aeruginosa, Enterobacter, andere gramnegative „Problemkeime“	s. oben Pilze (v. a. Candida)
Nosokomiale Infektionen	altersspezifische Erreger (s. oben) Enterobacteriaceae Staphylokokken P. aeruginosa Legionellen <i>Insbesondere stationsspezifisches Spektrum beachten! Häufig Mischinfektionen</i>	altersspezifische Erreger (s. oben) Pilze (Candida, Aspergillen)
Immundefizienz		
Antikörpermangel	Pneumokokken H. influenzae Staphylococcus aureus (P. aeruginosa, Mykoplasmen)	Enteroviren
T-Zelldefekte	Mykobakterien (inklusive BCG) Legionellen	Pilze (v. a. Candida) Herpesviren (v. a. CMV), P. carinii
Phagozytendefekte	Staph. aureus P. aeruginosa, B. cepacia Mykobakterien (Nocardien, Serratien)	Pilze (Candida, Aspergillen)
Komplementdefekte	Pneumokokken H. influenzae Meningokokken	
Malignome (Neutropenie)	Enterobacteriaceae Staphylokokken (S. aureus und S. epidermidis) P. aeruginosa	Pilze (Candida, Aspergillen) P. carinii
Zustand nach Aspiration	Streptokokken Anaerobier	
Nosokomial	S. aureus Enterobacteriaceae	

lust hinweisend sein, im fortgeschrittenen Stadium findet sich häufig eine Infiltration der Thoraxwand oder des Zwerchfells. Der direkte Erregernachweis ist schwierig, die Diagnose wird meist histologisch durch den Nachweis der typischen Schwefelgranula in den mit Fistelgängen durchsetzten Abszessen gestellt. Die Therapie besteht aus einem chirurgischen Débridement und einer langdauernden antibiotischen Therapie mit Penicillin, Clindamycin oder einem Cephalosporin der dritten Generation.

8.10.2 Pathogenese und Pathologie

Die meisten relevanten bakteriellen Pneumonieerreger (Pneumokokken und andere Streptokokken, *H. influenzae*, *S. aureus*) lassen sich aus dem Nasopharynx vieler gesunder Kinder isolieren, ohne eine Erkrankung hervorzurufen (Kolonisation bzw. inapparente Infektion). Durch Aspiration (insbesondere im Schlaf!) oder Inhalation dringen diese Pathogene über die anatomisch vorgegebenen Bahnen in die unteren Atemwege ein, wo es zur klinischen Erkrankung kommt, wenn die vielfältigen Abwehrbarrieren der Lunge überwunden werden (s. 1.5 und 1.6) oder es sich um einen besonders virulenten Erreger handelt. Die Virulenz wird bei grampositiven Organismen v. a. durch Zellwandbestandteile, bei gramnegativen durch Endotoxine bestimmt.

Eine Reihe von *prädisponierenden Faktoren* kann entweder das Eindringen von Pathogenen in die Lunge begünstigen oder ihre Elimination behindern und so das Entstehen einer Pneumonie fördern.

Prädisponierende Faktoren für bakterielle Pneumonien sind:

- Immundefizienz (angeboren oder erworben),
- anatomische Fehlbildungen,
- Mukoviszidose,
- Ziliendysfunktion,
- Belüftungsstörungen bei Asthma bronchiale,
- Lungenfibrose,
- bronchopulmonale Dysplasie,
- Aspiration (chronisch oder akut),
- neuromuskuläre Erkrankungen,
- Shuntvitien mit vermehrter Lungendurchblutung,
- Beatmung,
- virale Infektionen (Influenza, Masern).

Insbesondere bei therapieresistenten oder rezidivierenden Pneumonien muß differentialdiagnostisch an diese Faktoren gedacht werden. Bei wiederholt auftretenden *gesicherten*, d.h. auch radiologisch dokumentierten Pneumonien ist immer eine sorgfältige Klärung der Ursachen notwendig. Anders ausgedrückt: die Diagnose einer rezidivierenden Pneumonie,

die wiederholt zur Antibiotikagabe veranlaßt, kann nicht als mehr oder weniger schicksalhaft hingenommen werden. Allerdings beruht die im Kleinkindalter häufig gebrauchte Diagnose der rezidivierenden oder chronisch-rezidivierenden Pneumonien bzw. Bronchopneumonien oft auf einer Überinterpretation des Auskultationsbefundes. Häufiger handelt es sich tatsächlich, v. a. in den ersten Lebensjahren, um rezidivierende Bronchitiden, hinter denen sich nicht selten ein nicht erkanntes und demzufolge nicht adäquat behandeltes Kleinkindasthma verbirgt.

Bei der *Neugeborenenpneumonie* kommt es entweder zur diaplazentaren Übertragung von Erregern oder zur intrauterinen Aspiration von infiziertem Fruchtwasser, häufiger jedoch zur Aspiration kontaminierten Materials aus den Geburtswegen unter der Geburt. Postnatal erfolgt die Infektion durch Aspiration oder Inhalation von Keimen oder hämatogen. Insbesondere bei Staphylokokkenpneumonien spielt die von einem extrapulmonalen Fokus (oft Hautinfektionen) ausgehende hämatogene Streuung eine wichtige Rolle; dies gilt auch jenseits der Neugeborenenperiode.

Die für das Säuglings- und Kleinkindalter typische bakterielle *Bronchopneumonie* mit multifokaler Verteilung der Entzündung entsteht fast immer aus einer bakteriellen Entzündung der Bronchien, die sich zentrifugal auf das Lungenparenchym ausbreitet.

Bei der eher bei älteren Kindern auftretenden *Segment- oder Lobärpneumonie* (meist durch Pneumokokken hervorgerufen) steht eine intraalveoläre Entzündungsreaktion im Vordergrund, die zu führenden Bronchien und Bronchiolen sind meist wenig verändert. Es kommt zunächst zu einer akuten Entzündung des Epithels mit Ansammlung eines fibrinösen, mit Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten durchsetzten Exsudats in den Alveolen, gefolgt von einer verstärkten Fibrinablagerung und der Rekrutierung und Aktivierung von Makrophagen. Das alveoläre Exsudat wird schließlich enzymatisch abgebaut und resorbiert bzw. abtransportiert, es folgt in der Regel eine *Restitutio ad integrum*.

Primär abszedierende Pneumonien, bei denen es zu ausgedehnten Gewebszerstörungen mit Abszeßbildung kommen kann, sind bei Kindern typischerweise durch Staphylokokken (*S. aureus*), ganz selten durch Klebsiellen verursacht. Sie sind meist mit einem Pleuraerguß oder -empyem verbunden. Eine Pleuropneumonie kann aber auch durch andere Bakterien und durch Viren ausgelöst werden.

8.10.3**Klinische Symptomatik**

Die klinischen Symptome einer bakteriellen Pneumonie lassen sich in infektionsassoziierte Allgemeinsymptome und organbezogene Symptome unterteilen: sie sind abhängig v.a. vom Alter des Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung, weniger von der Ätiologie.

Zu den *Allgemeinsymptomen* gehören meist Fieber, z. T. mit Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl („malaise“), Unruhe, ängstlicher Gesichtsausdruck, bei schwerem Krankheitsverlauf blaß-graues Hautkolorit und Bewußtseinstörung. Eine durch eine Pleuritis hervorgerufene Nackensteifigkeit oder ein druckschmerzhaftes, gespanntes Abdomen können initial zu falschen Verdachtsdiagnosen (Meningitis, Appendizitis) führen.

An *organbezogenen Symptomen* findet sich fast immer eine Tachypnoe, meist verbunden mit einer „anstoßenden“ Atmung mit verkürztem Inspirium, Dyspnoezeichen wie Nasenflügeln und interkostalen und jugulären Einziehungen und evtl. einer Zyanose. Man hört einen initial oft trockenen oder stakkatoartigen, später produktiven Husten. Häufig bestehen gleichzeitig Zeichen einer Infektion der oberen Atemwege. Die Perkussion zeigt bei größeren Kindern mit Lobärpneumonie eine Klopfeschallverkürzung über dem betreffenden Lungenbezirk; hingegen findet sich bei Säuglingen und Kleinkindern meist ein unauffälliger Perkussionsbefund, eine Dämpfung weist hier eher auf einen Pleuraerguß hin. Eine Pleuritis führt typischerweise initial zu stechenden atemabhängigen Schmerzen, die mit zunehmendem Erguß dumpfer und schwächer werden.

Bei der Auskultation sind meist, bei Säuglingen und Kleinkindern jedoch nicht obligat, feuchte Rasselgeräusche zu hören, die bei der Bronchopneumonie kleinerer Kinder eher mittel- bis grobblasig, bei einer Lobärpneumonie feinblasig klingend sind.

Zu beachten ist, daß klinische Symptome und Röntgenbild nicht immer korrelieren, insbesondere hilusnahe Prozesse können mit geringen klinischen Symptomen einhergehen.

Bei *Neugeborenen* sind die klinischen Zeichen einer Pneumonie oft besonders uncharakteristisch, sie entsprechen weitgehend denen der Neugeborenen-sepsis und umfassen Trinkschwäche, graues Hautkolorit, Temperaturinstabilität, Apnoen und eine konstant erhöhte Herzfrequenz.

Bei *beatmeten Kindern* macht sich eine nosokomial erworbene Pneumonie typischerweise durch einen zunehmenden Beatmungs- und Sauerstoffbedarf bemerkbar.

8.10.4**Diagnostik****Bildgebende Diagnostik**

Die Thoraxröntgenaufnahme ist nach wie vor der „Goldstandard“ zur Diagnostik einer Pneumonie. Sie sollte immer angefertigt werden, wenn die klinischen Symptome auf eine Pneumonie hinweisen, aber auch bei Kindern mit unklarem Fieber ohne organspezifische Symptome, wenn die Kinder stark beeinträchtigt sind. Andererseits ist eine Röntgenaufnahme meist nicht indiziert, wenn lediglich Fieber und Husten vorliegen, da diese Befundkonstellation viel häufiger mit einer Bronchitis als mit einer Pneumonie assoziiert ist.

Nur wenn nach der im sagittalen Strahlengang angefertigten Thoraxübersichtsaufnahme keine ausreichende Beurteilbarkeit gegeben ist, ist eine seitliche Aufnahme notwendig, die meist eine bessere Darstellung hilusnaher oder retrokardialer Prozesse bietet.

Bei der *Bronchopneumonie* des Säuglings- und Kleinkindalters zeigt das Röntgenbild typischerweise mehrherdige, fleckförmig konfluierende Verdichtungen, die häufig mit streifenförmigen peribronchialen Infiltrationen einhergehen (Abb. 8.44).

Eine *Segment- oder Lobärpneumonie*, die in allen Altersgruppen, jedoch bevorzugt bei älteren Kindern auftritt, stellt sich als homogene, scharf begrenzte Verschattung dar (Abb. 8.45 a, b).

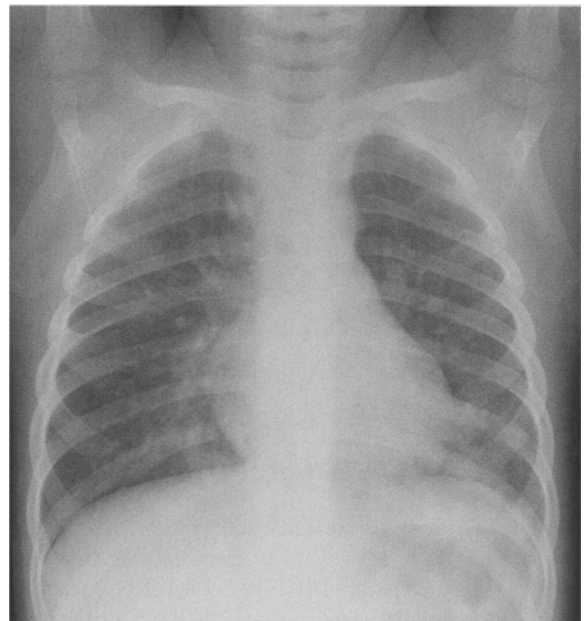
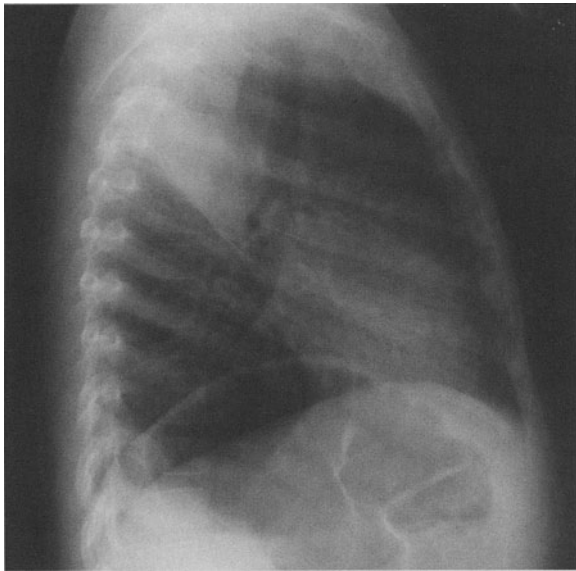
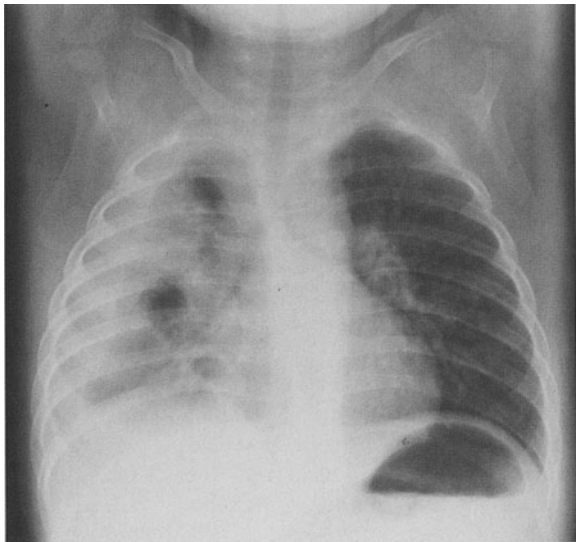


Abb. 8.44. Bronchopneumonie bei einem 2-jährigen Kleinkind. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. E. Schirg, Hannover)



a



b

Abb. 8.45 a, b. Segmentpneumonie (posteriores Oberlappensegment links) bei einem 1½-jährigen Kleinkind, p.-a. und seitlich. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. E. Schirg, Hannover)

Primär *abszedierende Pneumonien* sind fast immer von einer Pleuritis bzw. einem Pleuraempyem begleitet. Im Lungenparenchym finden sich einzelne oder multiple Pneumatozelen, die mit Eiter gefüllt sein können (Abb. 8.46).

Mykoplasmenpneumonien und andere atypische Pneumonien werden separat behandelt (s. 8.11).

Die *Schnittbilddiagnostik*, vorzugsweise eine thorakale Computertomographie, ist v. a. bei der Abklärung chronischer (Bronchiektasen, Fehlbildungen, Tumoren) und interstitieller Prozesse hilfreich. Die Sonographie ist äußerst nützlich zur Darstellung

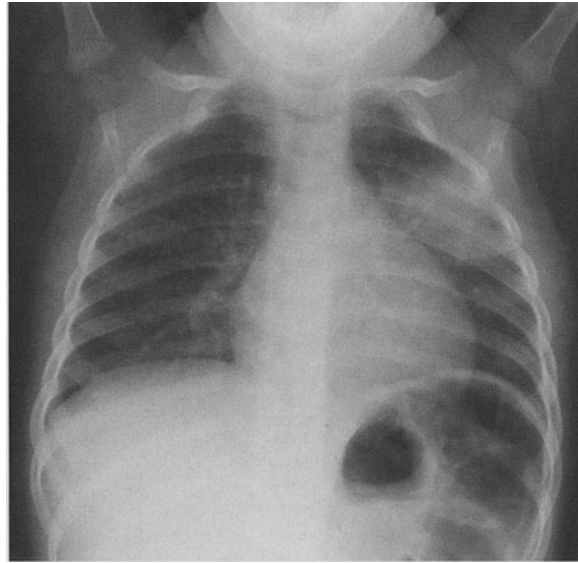


Abb. 8.46. Abszedierende Pneumonie mit Pleuraempyem rechts bei einem 9 Monate alten Säugling (*S. aureus*). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. E. Schirg, Hannover)

von pleuralen und z. T. auch pleuranahen interpulmonalen Prozessen und ermöglicht hier eine Verlaufsbeobachtung ohne Strahlenbelastung.

Da die radiologischen Veränderungen sich bei den meisten Pneumonien erheblich langsamer zurückbilden als die klinischen Symptome, sollte eine *abschließende Röntgenkontrolle* bei unkompliziertem Verlauf nicht vor Ablauf von 4–6 Wochen durchgeführt werden. Bei problemlos verlaufenden Bronchopneumonien kann darauf in vielen Fällen ganz verzichtet werden.

Laboruntersuchungen

Wie bei allen schweren Infektionen im Kindesalter zählen Blutbild, C-reaktives Protein (CRP) und meist auch die BSG zu den *Basisuntersuchungen* bei einer Pneumonie. Sie sind meist pathologisch verändert und geben im Kontext mit dem klinischen Befund einen Eindruck von der Schwere der Erkrankung; insbesondere das CRP ist für die Verlaufskontrolle unter Therapie von großem Wert. Erwartungen, mit Hilfe dieser Parameter einigermaßen zuverlässig zwischen bakteriellen und viralen Infektionen unterscheiden zu können, haben sich allerdings nicht erfüllt. Die Indikation zu weiteren Blutuntersuchungen (Serumelektrolyte, Blutgasanalyse) ergibt sich aus der klinischen Situation.

Ein *Erregernachweis* ist bei bakteriellen Pneumonien im Kindesalter naturgemäß schwierig, da von Säuglingen und Kleinkindern kein Sputum gewon-

nen werden kann und ein Rachenabstrich nicht repräsentativ für die Keime in den unteren Atemwegen ist. Andererseits ist es, auch unter Kostenaspekten, nicht in jedem Fall notwendig, einen Keimnachweis anzustreben; dies gilt v.a. für den ambulanten Bereich. Läßt sich Sputum gewinnen, sollte eine Gramfärbung angefertigt werden. Die Anlage von Blutkulturen eröffnet v.a. bei Pneumokokken – in bis zu 25% – und Hämophilusinfektionen die Möglichkeit eines Erregernachweises und sollte in jedem Fall vor Beginn einer intravenösen Antibiotikatherapie durchgeführt werden. Pleuraergüsse sollten generell punktiert und mikrobiologisch untersucht werden. Unter bereits begonnener Therapie kann der Nachweis *bakterieller Antigene* aus Sekreten, Blut oder Urin (Counterimmunoelektrophorese, ELISA) eine ätiologische Zuordnung ermöglichen. Moderne *molekularbiologische Methoden* (PCR) haben bislang allenfalls für den Nachweis schwer anzüchtbarer Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, *Bordetella pertussis*) eine Bedeutung. *Serologische Methoden* haben in der Diagnostik, abgesehen von epidemiologischen Fragestellungen, nur einen geringen Stellenwert.

Invasive Methoden zur Keimgewinnung wie Bronchoskopie mit BAL, in seltenen Fällen auch transtracheale Aspiration, Lungenpunktion oder -biopsie, sind initial nur dann indiziert, wenn der Keimidentifizierung eine entscheidende Bedeutung für das weitere Procedere zukommt, insbesondere also bei *Immundefekten* oder unter *immunsuppressiver Therapie*. Auch bei *nosokomialen Pneumonien* sollte die Indikation zur invasiven Keimgewinnung eher großzügig gestellt werden.

8.10.5 Differentialdiagnose

Differentialdiagnosen der bakteriellen Pneumonie im Kindesalter sind in erster Linie nichtbakterielle, d.h. v.a. *virale Pneumonien* und darüber hinaus *nichtinfektiöse Erkrankungen*, die im Röntgenbild pneumonieähnliche Verschattungen hervorrufen.

Ohne Erregernachweis ist die Abgrenzung zwischen bakteriellen und viralen Lungeninfektionen weder aufgrund von Laborparametern, noch nach klinischen oder radiologischen Kriterien zuverlässig möglich. Aus der Zusammenschau aller Befunde kann jedoch die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen oder viralen Ätiologie abgeschätzt werden: eine virale Infektion ist um so wahrscheinlicher, je jünger (außerhalb der Neugeborenenperiode) das Kind ist und wenn die Pneumonie während einer winterlicher Virusepidemie (z.B. RSV, Influenza) auftritt. Bei hinreichendem Verdacht auf eine virale Genese

sollte unbedingt ein *Antigennachweis* (IFT oder ELISA) aus dem Nasopharynx angestrebt werden, der in diesem Fall auch für die unteren Atemwege repräsentativ ist. Das Röntgenbild ist im Falle einer Bronchopneumonie wenig hilfreich, jedoch spricht eine segmentale oder lobäre Verschattung stark für eine bakterielle Ursache, ebenso ein Pleuraempyem oder eine Abszedierung.

Nichtinfektiöse Erkrankungen, die im Röntgenbild mit einer Pneumonie verwechselt werden können, sind selten und meist aufgrund des klinischen Bildes, der Laborwerte und des Verlaufs von einer akuten Pneumonie abzugrenzen. Die wichtigsten Erkrankungen und Zustände, die radiologisch mit einer akuten Pneumonie verwechselt werden können sind:

- Atelektasen,
- Fremdkörperaspiration,
- Aspiration von Nahrungsbestandteilen,
- Asthma bronchiale mit Atelektasenbildung,
- Mukoviszidose,
- Bronchiektasen,
- Inhalation toxischer Substanzen,
- angeborene Fehlbildungen (Lungensequester, bronchogene Zysten),
- Thymus
- weibliche Brust (Brustschatten),
- Tumoren,
- Sarkoidose,
- Histiozytose,
- pulmonale Hämosiderose,
- Lungenerkrankungen bei Kollagenosen,
- interstitielle Lungenerkrankungen,
- ARDS,
- Lungenembolie.

Schwierigkeiten kann die Unterscheidung eines pneumonischen Infiltrates von einer Atelektase bereiten (s. 15.1). Bei allen persistierenden Verschattungen muß eine Tuberkulose ausgeschlossen werden.

8.10.6 Therapie und Prognose

Antibiotische Therapie

Die meisten Kinder mit Husten und Fieber brauchen nicht antibiotisch behandelt zu werden, da in der Mehrzahl der Fälle keine Pneumonie, sondern lediglich eine Bronchitis – meist viraler Genese – vorliegt. Ergibt sich jedoch aus klinischem Befund, den Laborwerten und dem Röntgenbild die Diagnose einer Pneumonie mit dem dringenden Verdacht auf eine bakterielle Infektion, so muß unverzüglich mit einer *antibiotischen Behandlung* begonnen werden. Die

Tabelle 8.28. Empfehlungen zur initialen Therapie bei Pneumonien mit unbekanntem Erreger

	Parenterale Therapie	Orale Therapie
Ambulant erworbene Pneumonien Säuglinge und Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr	Ampicillin + Oxacillin (oder Ampicillin/Sulbactam)	Amoxicillinclavulanat Oralcephalosporine
Kleinkinder ab 3. Lebensjahr	Ampicillin bei Verdacht auf Mykoplasmen: Erythromycin	Amoxicillin Oralcephalosporine bei Verdacht auf Mykoplasmen Erythromycin oder anderes Makrolid, Tetracyclin bei Kindern > 8 Jahre
Schulkinder; Jugendliche	Ampicillin bei Verdacht auf Mykoplasmen: Erythromycin	Amoxicillin alternativ Makrolide oder Oralcephalosporine
Neugeborene Bis zum 3. Lebenstag („early onset“)	Ampicillin + Aminoglykosid alternativ: Cephalosporin (3. Generation) + Aminoglykosid (+ Ampicillin)	Obsolet
Ab 4. Lebenstag („late onset“)	Nach lokalem Keimspektrum, z.B. Cephalosporin (3. Generation) + Vancomycin	Nicht empfohlen
Nosokomiale Infektionen	Lokales Keimspektrum beachten! Cephalosporin (2. oder 3. Generation) + Aminoglykosid	Nur bei leichten Fällen: Amoxicillin Oralcephalosporin
Immundefizienz Antikörpermangel T-Zell-Defekte	Ceftazidim + Aminoglykosid In jedem Fall Erregernachweis anstreben (P. carinii, Pilze), möglichst nicht „blind“ behandeln!	Nicht empfohlen Nicht empfohlen
Phagozytendefekte	Bei septischer Granulomatose zellgängige Antibiotika bevorzugen, z.B. Rifampicin, Teicoplanin, Clindamycin	Nicht empfohlen
Komplementdefekte	Penicillin G	Nicht empfohlen
Malignome (Neutropenie)	Ceftazidim + Aminoglykosid Imipenem/Cilastatin + Aminoglykosid Frühzeitig an Pilze denken!	Nicht empfohlen
Zustand nach Aspiration Ambulant	Clindamycin Ampicillin-Sulbactam	Clindamycin Amoxicillinclavulanat
Nosokomial	Imipenem-Cilastatin oder Meropenem oder Clindamycin (+ Aminoglykosid)	Nicht empfohlen

Auswahl des geeigneten Antibiotikums muß meist, zumindest initial, ohne Kenntnis des Erregers getroffen werden und wird sich nach dem für die Altersgruppe oder die individuellen Risikofaktoren typischen Keimspektrum ausrichten (Tabelle 8.28).

Liegen Erreger und Resistogramm vor, sollte auf das „schmalste“ wirksame Antibiotikum umgestellt werden, bei Pneumokokkennachweis z. B. auf Penicillin.

Die Behandlung der *Neugeborenenpneumonie* entspricht bei identischem Keimspektrum der Neugeborenenroseptis, sie muß *immer stationär und parenteral* erfolgen. Auch bei Säuglingen im 1. Lebenshalbjahr sollte die Indikation zur stationären Aufnahme und intravenösen Therapie großzügig gestellt werden.

Bei älteren Kindern mit milder ausgeprägtem klinischen und radiologischen Befund ist dagegen eine *ambulant* durchgeführte orale Therapie meist ausreichend, wenn die häuslichen Verhältnisse eine gute Therapiecompliance gewährleisten. Kinder mit deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand, stärkerer Dyspnoe oder Zyanose sowie mit Begleitkomplikationen wie größeren Pleuraergüssen sollten *stationär* aufgenommen werden.

Die *Therapiedauer* richtet sich nach dem klinischen Ansprechen und ggf. dem Abfall der CRP-Werte, sie sollte aber mindestens 3 Tage über die klinische Genesung und Entfieberung hinaus fortgeführt werden. Die Normalisierung des Röntgenbildes ist dagegen nicht Voraussetzung für die Beendigung der Therapie (s. 8.10.4). Bei unkomplizierten B-Streptokokken-, Pneumokokken- und Hämophiluspneumonien wird die Therapiedauer in der Regel 7–10 Tage betragen, bei gutem therapeutischem Ansprechen kann nach wenigen Tagen von der parenteralen auf eine orale Therapie umgestellt werden (Sequenztherapie). Abszedierende Staphylokokkenpneumonien müssen dagegen mindestens 3 Wochen, davon mindestens 2 Wochen parenteral, behandelt werden.

Eine adäquat behandelte bakterielle Pneumonie sollte sich *innerhalb von 24, spätestens 48 h nach Therapiebeginn klinisch gebessert* haben. Tritt *keine Besserung* ein, so sind insbesondere folgende *Möglichkeiten* zu eruieren:

- Es handelt sich um eine *virale Pneumonie*. Bestehen hierfür hinreichende Anhaltspunkte und ist der klinische Zustand stabil, kann der Verlauf unter symptomatischer Therapie abgewartet werden. Ein Virusnachweis sollte unbedingt angestrebt werden.
- Die initial gewählte *Behandlungsstrategie* erreicht die verursachenden Erreger nicht. Bei älteren Kindern muß immer an *Mykoplasmen* gedacht werden, die Therapie sollte auf ein Makrolidantibiotikum umgestellt werden. Alternativ kann, wenn eine Mykoplasmeninfektion unwahrscheinlich ist, auf ein Antibiotikum mit breiterem Spektrum, z. B. ein Cephalosporin der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim) umgesetzt werden. Bei nosokomial erworbenen Infektionen sollte frühzeitig eine *Keimgewinnung* per Bronchoskopie angestrebt werden, ebenso bei Hinweisen auf einen Immundefekt.
- Durch eine oral begonnene Therapie werden *keine wirksamen Spiegel* erreicht; evtl. liegt ein Complianceproblem vor. Es empfiehlt sich die stationäre Aufnahme und *Umstellung* auf parenterale Therapie.
- Der Heilungsprozeß wird durch *Exsudat- oder Eiteransammlungen* in Pleura oder intrapulmona-

len Abszessen verzögert. Hier ist mit den Chirurgen über eine chirurgische Intervention zu beraten. Ein Pleuraempyem sollte in jedem Fall frühzeitig drainiert werden (s. 8.14).

Wenn *nach 5–7 Tagen keine wesentliche Besserung* der Pneumonie eingetreten ist, muß zunächst überprüft werden, ob die Diagnose stimmt oder ob prädisponierende Faktoren nicht erkannt worden sind (s. 8.10.2); in jedem Fall ist jetzt eine bronchoskopische Abklärung und *immunologische Diagnostik* indiziert. Der Nachweis von Pilzen oder Pneumocystis carinii in der BAL ist praktisch immer mit einer Immundefizienz assoziiert.

Begleitende Maßnahmen

Hier sind besonders zu nennen:

- (*Bett*)*ruhe* bei schwerkranken Patienten; schonende Pflege, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen und Säuglingen („minimal handling“). Sedierung nur, wenn unumgänglich.
- Ausreichende *Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr*, ggf. parenteral, bei Fieber und Tachypnoe. Kontrolle des Hydratationszustandes über das spezifische Uringewicht (< 1010). Cave inadäquate ADH-Sekretion! Ergänzend kann eine Verbesserung der *Sekretolyse* durch Kochsalzinhalationen und Sekretolytika versucht werden (s. 3.6). Antitussiva sind in der Regel kontraindiziert. Eine Abklopftherapie sollte in der Anfangsphase unterbleiben.
- *Freihalten der oberen Atemwege* insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern.
- Bei Sauerstoffsättigung unter 95% (Pulsoxymeter) Zufuhr von angefeuchtetem *Sauerstoff* über Nasenbrille.
- *Antipyrese* bei Fieber über 39°C.
- *Punktion bzw. Drainage größerer Pleuraergüsse*, wenn diese die Ventilation beeinträchtigen. Die frühzeitige Dekortikation bei Ausbildung von Pleuraschwielen, die früher häufig durchgeführt wurde, gilt jedoch heute als obsolet (s. unten).

Bei einsetzender respiratorischer Globalinsuffizienz mit respiratorischer Azidose oder bei sich abzeichnender Erschöpfung muß der Patient intubiert und machinell beatmet werden. Dies sollte besser vorausschauend als notfallmäßig in einer Reanimations-situation durchgeführt werden. Selten kann sich aus einer Pneumonie ein ARDS entwickeln, das dann entsprechend therapiert werden muß.

Prognose

Im Gegensatz zur Situation in der Dritten Welt, wo Pneumonien eine Haupttodesursache bei Säuglingen

und Kleinkindern darstellen, ist bei uns die *Letalität* ambulant erworbener Pneumonien für Kinder sehr gering, sie liegt sicher deutlich unter 1%. Vereinzelt kommen jedoch perakute, letale Verläufe v.a. von Pneumokokkeninfektionen vor. Nosokomial erworbene oder mit Immundefekten assoziierte Pneumonien haben ebenso wie Früh- oder Neugeborenenpneumonien eine deutlich höhere Letalität. Die meisten adäquat behandelten bakteriellen Pneumonien heilen bei Kindern ohne Residuen aus, dies gilt sogar für die Mehrzahl der abszedierenden Staphylokokkenpneumonien. Die Ausbildung von Pleuraschwarten nach Pleuropneumonien hat meist keine funktionellen Auswirkungen, die Entwicklung eines Fibrothorax ist extrem selten.

8.10.7

Prävention

Die zu den öffentlich empfohlenen Impfungen gehörende HIB (Hämophilus-influenzae-Typ-B)-Impfung mit den neuen Konjugatimpfstoffen hat zu einem dramatischen Rückgang der HIB-Infektionen im Kindesalter geführt. Die Impfung schützt jedoch nicht vor Infektionen mit nichttypisierbaren Hämophilusstämmen, die ebenfalls Pneumonien verursachen können, insbesondere bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen (Bronchiektasen, CF). Kinder mit Sichelzellanämie und Asplenie können durch eine Penicillinprophylaxe wirksam vor Pneumokokkeninfektionen geschützt werden; bei vielen Immundefekten führt eine prophylaktische Antibiotikadauertherapie zu einer erniedrigten Pneumonierate. Eine polyvalente Pneumokokkenvakzine ist bislang nur für Kinder ab dem 3. Lebensjahr verfügbar, ein neuer Konjugatimpfstoff, der auch bei kleineren

Kindern immunogen ist, befindet sich in der klinischen Erprobung.

Nosokomiale Pneumonien, die v.a. auf Intensivstationen ein großes Problem darstellen, lassen sich nur durch ein konsequentes mikrobiologisches Überwachungsprogramm und konsequente Hygienemaßnahmen eindämmen.

LITERATUR

- Baselski VS, Wunderink RG (1994) Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 7: 533–558
- Ieven M, Goossens H (1997) Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. *Clin Microbiol Rev* 10/2: 242–256
- Isaacs D (1989) Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 8: 143–148
- Jacobs RF (1991) Nosocomial pneumonia in children. *Infection* 19: 64–72
- Klein JO (1998) Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD (eds) *Textbook of pediatric infectious disease*, 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 273–284
- Korppi M (1995) Physical signs in childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 14: 405–406
- Nohynek H, Eskola J, Laine E, et al. (1991) The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 145: 618–622
- Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J (1995) Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 14: 484–490
- Oermann CM, Moore RH (1996) Foolers: things that look like pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 11/3: 204–213
- Snape PS (1993) Thoracic actinomycosis: an unusual childhood infection. *South Med J* 86: 222–224
- Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR (1995) Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 332: 1280–1284

M. GÖTZ

8.11.1**Epidemiologie**

Akute respiratorische Infektionen (ARI) der oberen und unteren Atemwege zählen neben Durchfallerkrankungen zu den „3 großen Killern“ der frühen Kindheit. Besonders in Entwicklungsländern stellen ARI eine komplexe Erkrankungsgruppe dar, deren Management schwierig ist und die ein vorwiegend sozialmedizinisches Problem sind. In Nordamerika und Europa kam es bereits in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts noch vor der Einführung spezifischer therapeutischer Maßnahmen zu einem deutlichen Rückgang der Pneumonien, was vor allem auf verbesserte sozioökonomische Umstände zurückzuführen ist. Niederes Geburtsgewicht, Malnutrition und Innenraumschadstoffbelastung stellen die entscheidenden Risikofaktoren für schwere respiratorische Infektionen bei Kindern dar.

In den Entwicklungsländern sind bei Kindern unter 5 Jahren 43% der Gesamtmortalität entsprechend 6,5 Millionen Todesfällen pro Jahr auf Pneumonien zurückzuführen. In unseren Breiten kann man davon ausgehen, daß bei Kindern unter 5 Jahren 50% aller Erkrankungen akute respiratorische Infektionen sind, 5% betreffen den unteren Respirationstrakt. Das 1. Lebensjahr ist besonders gefährdet. Die jüngsten Angaben der Gesundheitsstatistik der USA zeigen, daß Pneumonien und Influenza bei Säuglingen (ICD 480–487) 1996 12,4 Todesfälle pro 100000 Lebendgeburten ausmachen und damit Rang 9 in der Mortalitätsstatistik einnehmen. Die Inzidenz von 20–25 Episoden einer Infektion der unteren Atemwege pro 1000 Kinder pro Jahr innerhalb der ersten 2 Lebensjahre sinkt auf 5 pro 1000 Kinder zwischen 9 und 15 Jahren. Andere epidemiologische Daten zeigen 40 Pneumonien pro 1000 Kinder pro Jahr im Alter bis zu 5 Jahren sowie 5 auf 1000 Personen pro Jahr im Alter zwischen 15 und 29 Jahren.

Bei kindlichen Pneumonien stehen virale Ätiologien im Vordergrund (RSV, Parainfluenza, Adenovirus, sowie Influenza A und B). Atypische Pneumonien kommen sowohl bereits im Säuglingsalter (durch Chlamydia trachomatis) als auch, häufiger,

Übersicht 8.31. Wichtige Erreger viraler und atypischer Pneumonien im Kindes- und Jugendalter

- Virale Pneumonien
 - Respiratorische Synzytialviren
 - Parainfluenza Typ 1, 2 und 3
 - Influenza A und B
 - Adenoviren
 - Masernvirus
 - Herpesvirusgruppe: Herpes simplex, Varicella-Zoster-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus
 - Picornaviren (bes. Rhinoviren)
- Atypische Pneumonien
 - Mycoplasma pneumoniae
 - Chlamydia pneumoniae
 - Legionella pneumoniae
 - Pneumocystis carinii
 - Ureaplasma urealyticum
 - Chlamydia psittaci
 - Coxiella burnetii (Q-Fieber)
 - Francisella tularensis (Tularämie)
 - Andere (Wurminfektionen)

ab dem Vorschulalter (durch Mykoplasmen) vor. Übersicht 8.31 stellt virale und atypische Erreger dar. Nicht immer sind die Beziehungen zwischen Erreger und Erkrankungsbild so klar wie bei RSV-Infektionen und Bronchiolitis, da das gleiche Syndrom von unterschiedlichen Erregern ausgelöst sein und der gleiche Erreger ganz unterschiedliche klinische Bilder verursachen kann. Trotz genauer Diagnostik bleiben 40–50% kindlicher Pneumonien ohne ätiologische Klärung. Kindliche Pneumonien vor dem 7. Lebensjahr führen (ebenso wie Keuchhusten) gehäuft zu Verminderungen der Lungenfunktion bei Erwachsenen. Diese Ergebnisse erwiesen sich als unabhängig von einer Anamnese mit glemender Atmung und anderen Einflußfaktoren wie Sozialstatus, Stillen oder passiver Tabakrauchexposition.

**8.11.2
Klinik**

Die Diagnose einer unkomplizierten Pneumonie (sog. „community acquired pneumonia“, CAP) kann i. allg. aus Anamnese, physikalischer Untersuchung, klinischer Beurteilung der Immunkompetenz, Alter des Kindes, Jahreszeit, sozialem Hintergrund – einschließlich Kontaktpersonen – und Laborergebnissen vermutet werden. Kindliche Pneumonien kommen gehäuft bei Grunderkrankungen wie

- kongenitalen Herzfehlern,
- chronischen Lungenerkrankungen (BPD, zystische Fibrose, schweres Asthma),
- Sichelzellanämie,
- Immunmangelzuständen und
- respiratorischen Problemen bei neuromuskulären Erkrankungen oder geistiger Retardierung vor.

Nichtinfektiöse, differentialdiagnostisch wichtige, Ursachen für pneumonische Veränderungen im Thoraxröntgenbild im Kindesalter sind z. B.:

- Thymus,
- Atelektasen,
- Asthma,
- Aspiration,
- Bronchusstenosen,
- Bronchomalazien,
- Neoplasien,
- Sequester,
- bronchogene Zysten,
- zystisch adenomatoide,
- Malformationen.

Anamnese und Klinik

Meist besteht mehrere Tage ein Infektion der oberen Atemwege mit Husten und evtl. Giemen. Fieber,

Tabelle 8.29. Jahreszeitliche Verteilung viraler und atypischer Pneumonien

Jahreszeit	Virale Erreger	Atypische Erreger
Winter, Frühjahr	RS-Virus, Influenza	–
Herbst, Winter	Parainfluenza 1	M. pneumoniae (kleinere Epidemien)
Endemie	Adenoviren	C. pneumoniae

Azidose, Dehydratation und Malnutrition können entscheidend zum Schweregrad beitragen. Es besteht eine gewisse jahreszeitliche (Tabelle 8.29) und altersabhängige (Tabelle 8.30) Häufung einzelner viraler und atypischer Pneumonien. Pneumonien im frühesten Kindesalter können sich untypisch präsentieren und mit *Sepsis*, *Meningitis* oder *Harnwegsinfektionen* verwechselt werden.

Neugeborene und Säuglinge zeigen oft nur unspezifische Hinweise wie Apathie, Trinkunlust, Erbrechen, Stöhnen und sogar isoliert auftretende Apnoen. Entsprechend den Empfehlungen der WHO werden interkostale oder/und subkostale Einziehungen, Nasenflügeln, Tachypnoe, Zyanose, Fütterungsschwierigkeiten, sowie Giemen als Hauptmerkmale für Pneumonien definiert. Zur Bronchiolitis des Säuglings (s. 8.3) kann ein pathophysiologisches und klinisches Kontinuum bestehen.

Bis zum 4. Lebensjahr werden Fieber und Tachypnoe (über 50/min) als charakteristisch erachtet. Die Temperaturen bei viralen und atypischen Pneumonien

Tabelle 8.30. Alterabhängige Ätiologien viraler und atypischer Pneumonien

Alter	Frequenz	Erreger
Bis 3. Lebenswoche	Selten	CMV, Adenoviren, (nichtinfektiöse Ursachen!) Herpes simplex (selten!) (bakterielle Ursachen!)
3. Woche bis 4. Monat	Häufiger	C. pneumoniae RSV, Parainfluenza 3 und 1 U. urealyticum P. carinii (auch bei Immunkompetenten!?)
4. Monat bis 5 Jahre	Häufiger	RSV, Parainfluenza 1 (und 3), Adenovirus Typ 3 und 7, Influenzavirus M. pneumoniae (selten)
5–15 Jahre	Weniger häufig	M. pneumoniae Viren (selten)

erreichen jedoch meist keine hohen Werte. Der Husten ist sowohl trocken als auch feucht. Die Auskultation kann wenig ergiebig sein, da die „typischen“ fein- und mittelblasigen Rasselgeräusche wenig ausgeprägt bleiben können, auch abgeschwächte Atemgeräusche kommen vor. Die Perkussion ist über größeren Infiltrationen verkürzt, über überblähten Arealen gelegentlich hypersonor. Mit zunehmender Pneumonie kommt es zu Hypoxämie, die sich als Fütterungsschwierigkeit ankündigen kann.

Röntgen

Die radiologische Abklärung ist immer angezeigt, da sie Komplikationen wie Atelektasen oder Ergüsse aufzeigen kann. Sie ist aber nicht imstande, zwischen viralen und bakteriellen Ätiologien zu unterscheiden. Häufige Zeichen viraler Pneumonien sind vor

allem Überblähung, abgeflachtes Zwerchfell, streifige Infiltrate oder fleckförmige segmentale Atelektasen. Ältere Kinder zeigen viral bedingte beidseitige diffuse Infiltrate, selten auch mit lobärer Beteiligung. Auch bei viralen und atypischen Pneumonien können Ergüsse vorkommen; sie sind jedoch deutlich geringer als bei bakteriellen Infektionen.

Erregernachweis

Wenn auch in der ganz überwiegenden Zahl unkomplizierter Pneumonien eine Therapie aufgrund wahrscheinlicher Erreger durchgeführt wird, so sollte nach Möglichkeit vor Einsatz eines spezifischen Therapeutikums eine ätiologische Diagnostik angestrebt werden. Die dafür zur Verfügung stehenden Methoden sind Blut- und Sputumkultur, serologische Methoden wie Komplementbindungsreaktionen oder Hämagglutinationshemmtests für bakteri-

Tabelle 8.31. Nachweismethoden einiger wichtiger viraler Erreger respiratorischer Infektionen. VZV Varicella-Zoster-Virus, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, NPS Nasopharyngealsekret, BAL bronchoalveoläre Lavage, NT Neutralisationstest, KBR Komplementbindungsreaktion, ELISA „enzyme linked immunosorbent assay“, PCR Polymerasekettenreaktion, IFT Immunfluoreszenztest, EA „early antigen“, EBNA „Epstein-Barr nuclear antigen“, VCA „virus capsid antigen“

Erreger	Untersuchungsmaterial	Züchtung	Serologie	IgM/IgG (ELISA)	Erweiterte Diagnostik
RS-Viren	NPS	(Zellkultur)	KBR	–	Virusantigen NPS PCR
Parainfluenzaviren	NPS	(Zellkultur)	KBR	–	Virusantigen NPS
Influenzaviren	NPS	(Zellkultur)	KBR	–	Virusantigen NPS
Masernvirus	Blut	(Zellkultur)	KBR	Ja/ja	–
Mumpsvirus	Blut	(Zellkultur)	KBR	Ja/ja	–
Adenovirus	NPS	(Zellkultur)	KBR		Virusantigen NPS PCR in Ausarbeitung
Herpes-simplex-Virus	Rachenabstrich	Zellkultur	KBR	Ja/ja	PCR
VZV	Bläscheninhalt	(Zellkultur)	KBR	Ja/ja	PCR
CMV	Blut (bei TX), BAL	Zellkultur!	KBR	Ja/ja	Histozytologie PCR in situ
EBV	Blut	(Kokultivierung)	Paul-Bunnell-Test	Ja/ja	IFT : EA, EBNA, VCA
Rhinoviren	NPS	(Zellkultur)	(NT)	–	–
Coronaviren	NPS	Zellkultur	–	–	PCR
Hantaviren	–	–	–	Ja/ja (IFT)	–

Tabelle 8.32. Diagnosemöglichkeiten für einige wichtige Erreger atypischer Pneumonien. *KBR* Komplementbindungsreaktion, *ELISA* „enzyme linked immuno sorbent assay“, *IF* Immunfluoreszenz (direkt), *IIF* Immunfluoreszenz (indirekt), *Aggl.* Agglutinationstest; *HA* Hämagglutinationstest; *PCR* Polymerasekettenreaktion; *LCR* Ligasekettenreaktion

Erreger	Färbung	Antigene	Züchtung	DNA	Serologie
<i>M. pneumoniae</i>	–	ELISA	Spezialnährmedien	PCR	ELISA, HA, KBR
<i>U. urealyticum</i>	–	–	Spezialnährmedien	(PCR)	Stoffwechsellhemmtest
<i>L. pneumophila</i>	–	IF, ELISA (Harn)	Spezialnährmedien	PCR	IIFT, ELISA
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	–	–	Zellkultur	PCR	ELISA
<i>C. psittaci</i>	–	–	Zellkultur	(PCR)	ELISA, KBR
<i>C. trachomatis</i>	–	ELISA	Zellkultur	PCR, LCR	ELISA
<i>Pneumocystis carinii</i>	Kalkofluor, Giemsa, Silber	IF	–	(PCR)	–
<i>Francisella tularensis</i>	–	–	Spezialnährmedien	(PCR)	Aggl., ELISA

elle und virale Erreger, sowie – besonders bei viralen Erregern – verschiedene Enzymimmunoassays, Immunfluoreszenztechniken, Virusantigen (im Nasensekret), Virusisolierung und Nukleinsäurenachweis durch die Polymerasekettenreaktion (PCR). Die Standardmethode der Diagnostik von Influenza A und B, Parainfluenza 1–3, RSV und Adenoviren ist der Virusantigenachweis im Nasensekret. Ein Ergebnis liegt innerhalb von Stunden vor und die Notwendigkeit wiederholter Blutabnahmen zur zeitaufwendigen Beobachtung serologischer Titerverläufe entfällt.

Zur Gewinnung von Untersuchungsmaterialien können invasive Techniken wie bronchoskopische Sekretgewinnung oder Bürstung, bronchoalveoläre Lavage, selten auch transtracheale oder transbronchiale Biopsien, notwendig werden. Dies trifft besonders bei therapierefraktären, protrahierten Verläufen oder immunsupprimierten bzw. immuninkompetenten Personen zu. Die für den ätiologischen Nachweis pulmonaler Infektionen zur Verfügung stehenden Methoden sind für Viren in Tabelle 8.31 und für atypische Erreger in Tabelle 8.32 zusammengefasst.

Bei Kindern und Jugendlichen sollten zunächst alle nichtinvasiven diagnostischen Schritte ausgeschöpft werden. Da virusspezifische Therapeutika nur in beschränktem Maße vorhanden sind, ist der Erregernachweis im Gegensatz zu bakteriellen Pneumonien primär von meist ätiopathogenetischer und epidemiologischer Bedeutung.

Kongenitale und neonatale Pneumonien

Kongenitale Pneumonien sind sehr selten und ergeben sich meist aus Infektionen im Gefolge maternaler (Aspiration von Mekonium, Amnionflüssigkeit oder Zervixsekret), nosokomialer (Personal, mechanische Beatmung und Manipulation) und umgebungsbedingter (lokale Keimsituation der Gebärtation) Erregerquellen, die später weniger wichtig sind. Transplazentare Infektionen durch Toxoplasmose, Röteln, Herpes simplex, Zytomegaloviren, Varicella-Zoster-Virus und Listerien können zu Pneumonien bzw. interstitieller Beteiligung (Pneumonitis) führen, verlaufen häufig aber unspezifisch.

Infektionen der unteren Atemwege verlaufen bei Säuglingen und Kleinkindern teilweise anders als bei größeren Kindern, da die Klinik primär nicht auf eine Pneumonie hinweisen kann. Für neonatale Pneumonien sind *Lethargie* und *Anorexie* bereits wichtige Hinweise. Man achte besonders auf Stöhnen, Nasenflügeln, Zyanose, Erbrechen, Tachy- oder Bradykardie sowie subkostale Einziehungen. Der physikalische Befund kann unergiebig sein, während die radiologischen Veränderungen eindrucksvoll sein können. Bis zu 48 h postpartal wirken pneumonische Kinder oft septikämisch. Die Mortalität perinatal erworbener Pneumonien liegt bei 20%. Ätiologisch stehen dabei bakterielle Erreger ganz im Vordergrund, auch Chlamydien sind innerhalb der ersten 3 Lebensmonate wahrscheinlich wesentlich häufiger als der Nachweis gelingt.

Tabelle 8.33. Differenzierung zwischen klassischer bakterieller und viraler/atypischer Pneumonien. RSV respiratorisches Synzytialvirus; CRP C-reaktives Protein

Symptom/Befund	Bakterielle Pneumonie	Virale/atypische Pneumonie
Beginn	Akut	Über Tage
Fieber	Hoch	Mäßig
Tachykardie (> 120/min)	Häufiger	Selten
Tachypnoe (> 40/min)	Häufig	Selten RSV: häufig
Thoraxschmerz	Häufiger	Selten
Sputum	Mehr	Wenig
Exsudat	Häufiger	Seltener
radiologisches Infiltrat	Lobär/segmental	Interstitiell/alveolär
Leukozytose	Häufiger	Seltener (Adenoviren: möglich)
CRP	Erhöht	Weniger erhöht bis normal

8.11.3

Virale oder bakterielle Erreger ?

Die häufigsten viralen Erreger in der Kindheit und Adoleszenz sind RS-Viren (bis zu 70%), Parainfluenzaviren (Typ 3 und 1), Adenoviren und Influenzaviren. Corona-, Rhino- und Nicht-Polio-Enteroviren sind seltene Pneumonieerreger. Selten führt auch das Zytomegalievirus (CMV) bei Säuglingen und das Epstein-Barr-Virus (EBV) bei älteren Kindern oder Jugendlichen zu Pneumonien. Auch andere Viren der Herpesgruppe können gelegentlich Pneumonien verursachen.

Virale Pneumonien sind vor der 3. Lebenswoche generell ungewöhnlich (außer evtl. CMV oder RSV). Immunsupprimierte Personen weisen ein deutlich größeres virales Erregerspektrum auf.

Die Beziehungen zwischen viralen und bakteriellen Infektionen werden kontrovers diskutiert. Doppelinfectionen dürften häufiger (über 60%) sein, als allgemein angenommen. Initiale virale Infektionen bahnen durch Störung normaler pulmonaler Clearance-Mechanismen den Weg für bakterielle Ko- oder Superinfektionen durch Keime aus dem oberen Respirationstrakt. Auch hämatogene Streuungen bakterieller asymptomatischer Besiedelungen des oberen Respirationstraktes sind möglich. Die Schädigung des Respirationstraktes erfolgt durch die zytopathische Wirkung des Virus und der Immunreaktion, gefolgt von gewebszerstörenden bakteriellen Proteasen und anderen Exoprodukten. Virämien treten nur selten auf (häufiger bei Adenoviren). Klinische Unterscheidungen zwischen bakteriellen und viralen/atypischen Pneumonien sind praktisch nicht möglich,

auch die Labordiagnostik erweist sich nur als bedingt hilfreich (Tabelle 8.33). Finnische Autoren konnten in großen Studien mit aufwendiger Diagnostik keine signifikanten Unterschiede im Bereich von Klinik, Labor oder Radiologie zwischen bakteriellen und viralen Infektionen sichern. So sind auch Leukozytose und C-reaktives Protein für die klare Differenzierung in bakterielle oder virale Pneumonien nur bedingt verwertbar. Überdies zeigt auch die Adenovirusinfektion häufig deutlich erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins. Über labordiagnostische Methoden viraler und atypischer Pneumonien s. 8.11.2.

Im klinischen Alltag werden jedoch unverändert rascher Beginn, produktiver Husten, toxisches Aussehen, Leukozyten > 20000/µl und ausgeprägte radiologische Veränderungen als eher bakterielle Infektion gewertet. Allmählicher Beginn, unproduktiver Husten und geringfügige Auskultationsbefunde oder Giemen sprechen eher für eine virale Ätiologie.

8.11.4

Virale Pneumonien

Übersichten zur Diagnostik und spezifischer Therapie viraler Pneumonien finden sich in den Tabellen 8.31 und 8.34.

Pneumonien durch respiratorische Synzytialviren (RSV)

RS-Viren werden wie Influenza- und Parainfluenzaviren, Masernvirus und Mumpsvirus zu den Myxoviren gezählt. Das RS-Virus ist die häufigste Ursache

Tabelle 8.34. Spezifische Therapeutika bei virusbedingten Infektionen des unteren Respirationstrakts. Die genaue Überprüfung von Dosierungen, Anwendungsweise, Indikationen und Nebenwirkungen ist erforderlich! Lj. Lebensjahr, CMV Zytomegalievirus, HSV Herpes-simplex-Virus, VZV Varicella-Zoster-Virus, RSV respiratorischer Synzytialvirus

Substanz	pulmonale Indikationen	Wirkungsweise	Nebenwirkungen
Ganciclovir 5 mg/kg KG alle 12 h Induktion); 5 mg/kg KG/Tag (Erhaltung)	Immuninkompetente Personen mit CMV Pneumonien	Prodrug mit kompetitiver Hemmung der viralen DNS-Polymerase	Knochenmarkssuppression, Neutropenie und Thrombo- penien
Acyclovir 5–10 mg/kg KG/Tag i. v. oder oral	Immunsuppression: HSV und VZV Infektionen ohne Immun- suppression: neonatale HSV Infektionen	Hemmung der HS-DNS- Polymerase	Phlebitis Nierenschädigung Nephro- und Neurotoxizität
Amantadin 200 mg/Tag (ab 10 Lj.) 4–9 mg/kg KG/Tag (1.–9. Lj., maximal 150 mg/Tag)	Prophylaxe und Therapie von Influenza-A-Infektionen, einschließlich Pneumonien	Hemmt intrazelluläre Freisetzung viraler RNS	Verwirrtheit Schlafstörungen Mundtrockenheit Harnverhaltung
Rimantadin wie Amantadin	Influenza A	Wie Amantadin	Praktisch keine
Ribavirin nur als Aerosol zugelassen (> 18 h/Tag; 20 mg/ml)	RSV-Infektionen (Influenza-A- und -B-Infektionen?)	Hemmt virale RNS- Polymerase	Aerosol: Ausschläge, Giemen, Konjunktivitis

für schwere Infektionen des unteren Respirationstraktes bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat für Bronchiolitiden sowie dem 2.–3. Lebensjahr für RSV-Pneumonien und den Monaten November bis April. In den ersten Lebenswochen können, besonders bei Frühgeborenen, nur minimale respiratorische Symptome vorhanden sein. Das klinische Krankheitsbild mit möglichen lebensbedrohlichen Verläufen, die Rolle des Immunsystems in der Entwicklung schwerer pulmonaler Erkrankungen sowie die Möglichkeit der Reinfektion unterscheiden RSViren von anderen Infektionserregern. Durch Fortschritte in der Schnelldiagnostik sind zumindest epidemiologische Informationen rasch verfügbar geworden.

Erreger

Respiratorische Epithelzellen sind die primären Zielstrukturen für Adhärenz an und Fusion mit Zellmembranen. Das RS-Virusgenom kodiert für mindestens 10 Proteine unter denen die Fusionsproteine F1 und F2 und das Adhärenzprotein G besonders wichtig sind. Im Rahmen der Infektion kommt es zur Lyse der Epithelzellen und zur Abschilferung in das Atemwegslumen. Die aus den Epithelzellen stammenden

Cytokine IL-8, IL-6, TNF- α und GM-CSF können eine immunologische Reaktion nach sich ziehen. Es werden 2 distinkte RSV-Subtypen A und B unterschieden, die keine unterschiedlichen klinischen oder epidemiologischen Charakteristika aufweisen dürften.

Epidemiologie

Enge Wohn- und Lebensverhältnisse begünstigen das Auftreten von RSV-Infektionen. Zahlen zur Prävalenz beziehen sich meist auf Hospitalisierungen. Diese betreffen vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder aus schlechten sozioökonomischen Bedingungen. So werden etwa 25 von 1000 Säuglingen im Alter zwischen 1 und 3 Monaten wegen RSV-Infektionen hospitalisiert, pro Jahr kommt es durch RSV-Infektionen in den USA zu 4500 Todesfällen bei Kindern und Jugendlichen. Trotz hoher Durchseuchung kommt es bei Reexposition in bis zu 75% zur Reinfektion, wenn auch Zweit- und Folgeinfektionen klinisch leichter verlaufen. Der Nachweis von RSV-Antikörpern stellt somit keinen ausreichenden Schutz dar.

Die Übertragung erfolgt bei einer Inkubationszeit von rund einer Woche durch infizierte nasopharyngeale Sekrete (Schmierinfektion) oder durch Tröpf-

cheninfektionen. Körperliche Nähe fördert die Infektionsübertragung ganz entschieden. Trotz großer viraler Labilität können RSV auf Händen und Gegenständen ihre Infektiosität über mehrere Stunden behalten.

Pathogenese

Die Antikörperantwort erfolgt in den Klassen IgG, IgM und IgA. Ob die IgA-Antwort eine frühere Infektionsbeendigung begünstigt, ist noch unklar. Transplazentar vermittelte Antikörper schützen nur partiell. Eine RS-Virusausscheidung kann bis zu 4 Wochen erfolgen. Jüngere Daten zeigen, daß in der bronchoalveolären Lavage ein sehr hoher Anteil von Neutrophilen nachgewiesen werden konnte, der den entzündlichen Charakter der Erkrankung unterstreicht.

Die Rolle einer IgE-Antwort auf RSV-Infektionen ist unklar. Bei Giemen im Rahmen einer RSV-Infektion konnte ein deutlich höherer virusspezifischer IgE-Spiegel nachgewiesen werden. Ob dieser mit einer späteren bronchialen Hyperreaktivität vergesellschaftet ist, ist offen, aber möglich. Auch bei anderen Virusinfektionen kommt es zu Antikörperantworten im IgE-Bereich (z. B. bei Parainfluenzainfektionen), deren Stellenwert ebenfalls unklar ist. Ob die bei RSV-Bronchiolitis noch nach Jahren nachweisbaren statistisch signifikanten Lungenfunktionsveränderungen auch bei RSV-Pneumonien eintreten, ist offen. Unklar bleibt auch, warum nur ein Teil der RSV-Infizierten schwere Erkrankungsabläufe zeigen. Es wird diskutiert, daß Säuglinge mit angeborenen engen Atemwegen eine besondere Disposition zu Erkrankungen der unteren Atemwege für Bronchiolitis aufweisen. Asthmaexazerbationen durch RSV Infektionen sind möglich. Es ist wahrscheinlich, daß zwischen RSV-Infektionen (besonders der RSV-Bronchiolitis) und kindlichem Asthma ätiologische und pathologische Beziehungen bestehen, da RSV eine Aktivierung der TH₂-Zellen induziert, welche, ähnlich wie die Bildung von IgE, zur Ausbildung von virusspezifischem IgA führt.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von rund einer Woche können RSV zu einer Reihe von klinischen Zustandsbildern führen:

- Säuglingsbronchiolitiden,
- Asthma bei Kindern und Jugendlichen,
- Pneumonien,
- Krupp,
- Otitis media,
- Innerhalb der ersten 6 Lebensmonate Apnoen,
- ALTE („apparent life-threatening event“).

Die Darstellung nichtpneumonischer Erkrankungen, insbesondere der RSV Bronchiolitis erfolgt in Abschn. 8.3.

RSV-bedingte Pneumonien und Bronchiolitiden kommen oft gemeinsam vor und sind klinisch schlecht differenzierbar. Bei zugrundeliegender bronchopulmonaler Dysplasie oder bei kongenitalen zyanotischen Vitien, sowie bei Immunschwächen oder Immunsuppression besteht eine besondere Gefährdung. Charakteristisch sind Tachypnoe und -kardie, ausgeprägte Hypoxämien, Nasenflügeln und subkostale Einziehungen. Schwere Verlaufsformen können eine muskuläre Erschöpfung nach sich ziehen. Innerhalb der ersten Lebenswochen können ganz unspezifische Hinweise wie Lethargie, Fütterungsschwierigkeiten und Irritabilität vorliegen. Apnoische Episoden sind ein wichtiger Hinweis auf RSV-Infektionen der frühen Säuglingszeit. Die Auskultation zeigt Giemen und diffuse Rasselgeräusche. Auch Infektionen mit Bakterien, Mykoplasmen und anderen Viren können ähnlich klingen. Radiologisch bestehen diffuse Infiltrate, Überblähungen sind sehr häufig, auch Atelektasen im rechten Mittel- oder Oberlappen sind nicht selten. Ältere Kinder und Jugendliche zeigen meist Infektionen der oberen Atemwege, die relativ leicht verlaufen.

Diagnose

Der Virusnachweis erfolgt durch Isolation, Identifizierung viraler Antigene und serologische Methoden. In der Kultur bilden sich die namensgebenden Synzytien aus. Zum ganz überwiegenden Teil wird die Diagnose heute durch Virus-Antigennachweis im Nasopharyngealsekret gestellt (s. Tabelle 8.31). Indirekte Immunfluoreszenz, ELISA oder Enzymimmunoassayschnelltests weisen hohe Spezifität und Sensitivität (90–100%) auf. Serologische Methoden wie die Komplementbindung kommen nur mehr selten zum Einsatz.

Therapie

■ **Symptomatische Therapie.** Hospitalisierte Kinder sollten in größerer Distanz zueinander oder am besten getrennt behandelt werden, bei schweren Verläufen ist die Isolierpflege im Inkubator mit Sauerstoffzufuhr nötig. Optimale Handhygiene und Schürzenpflege sind besonders wichtig. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Hyperventilation!), körperliche Schonung und transkutanes Monitoring von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz sind die prinzipiellen Maßnahmen. Der Einsatz von inhalativen Bronchodilatoren und inhalierten oder syste-

mischen Steroiden erbrachte ebenso wie bei der RSV-Bronchiolitis keine überzeugenden Ergebnisse. Schwerste RSV-Infektionen benötigen eine Respiratortherapie, in Ausnahmefällen kann sogar eine extracorporeale Membranoxygenierung erforderlich werden. Seitdem intensivmedizinische Therapiemöglichkeiten für schwere RSV-Infektionen zur Verfügung stehen, konnte die Letalität bei hospitalisierten Kindern von rund 5% auf etwa 1% gesenkt werden.

■ **Ribavirin.** Ribavirin besitzt gegenüber einer Reihe von DNA- und RNA-Viren antivirale Eigenschaften. Es werden spezielle Aerosolgeräte, die besonders kleine Teilchen erzeugen, verwendet. (Tabelle 8.34). Die tägliche Vernebelungszeit beträgt zwischen (12 und) 20 h während etwa einer Woche. Nach ursprünglichen enthusiastischen Berichten sind an der Ribavirintherapie deutliche Zweifel aufgekommen: hohe Kosten, Anwendungsart, widersprüchliche Untersuchungsergebnisse und potentielle Toxizität freigesetzten Aerosols haben heute zu Einschränkungen in der Indikation geführt.

Ribavirin wird eingesetzt für:

- Säuglinge und Kleinkinder mit komplizierten kongenitalen Herzerkrankungen oder bronchopulmonaler Dysplasie, cystischer Fibrose, und anderen chronischen Lungenerkrankungen. Frühgeborene und Säuglinge unter 6 Lebenswochen sind ebenfalls verstärkt gefährdet und damit potentielle Therapiekandidaten.
- Kinder und andere Personen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Therapien;
- bei schwerer RSV Infektion (die klinische Einschätzung ist nicht immer leicht!);
- Säuglinge mit angeborenen Anomalien sowie neurologischen oder metabolischen Erkrankungen.

■ **Immunprophylaxe.** In den USA ist bei Kindern unter 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte zur Verhütung von RSV-Erkrankungen eine Immunprophylaxe mit RSV-Immunglobulin intravenös (RSV-IGIV) zugelassen geworden. RSV-IGIV wird von Spendern mit hohen Titern neutralisierender RSV Antikörper hergestellt und einmal im Monat vor und während der RSV-Erkrankungssaison in einer Dosierung von 750 mg/kg KG verabreicht.

Die amerikanische Pädiatriegesellschaft, Komitee für Infektionserkrankungen (Peter 1997), ergänzt die Indikationen für RSV-IGIV noch:

- Kinder unter 2 Jahren mit BPD mit aktueller oder anamnestischer Sauerstoffgabe zumindest während der 6 Monate vor der kommenden RSV-Saison.

- Säuglinge mit einem Gestationsalter von höchstens 32 Wochen auch ohne BPD. Entscheidend sind Gestationsalter und chronologisches Alter am Beginn der RSV-Saison. Bei einem Gestationsalter bis maximal 28 Wochen ist die Prophylaxe bis zum 12. Lebensmonat angezeigt. Bei einem Gestationsalter von höchstens 32 Wochen wird die Prophylaxe bis zu einem Alter von 6 Monaten empfohlen.
- RSV-IGIV sollte aufgrund einer Empfehlung der US Food and Drug Administration nicht bei Kindern mit kongenitalen zyanotischen Herzfehlern angewendet werden, da entgegen den Erwartungen die Verwendung des Immunglobulins bei dieser Gruppe mit einer erhöhten Mortalität verknüpft war.
- Für immunsupprimierte Kinder liegen noch nicht ausreichend Daten vor, ein Vorteil wäre aber denkbar.
- Zum Nutzen und zur Wirkung von RSV-IGIV in Situationen erhöhten Risikos wie z. B. bei RSV-Infektionen an Intensivstationen liegen noch keine Daten vor.

Die hohen Kosten der Immunglobulintherapie müssen zu einer Beschränkung der Anwendung auf Hochrisikokinder führen.

Das in jüngster Zeit eingeführte Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-RSV-Antikörper, der an das F-Protein des RSV bindet. Dieses rekombinant hergestellte Produkt kann bei Hochrisikokindern zur Prophylaxe gegen Bronchiolitis eingesetzt werden.

Influenza- und Parainfluenzaviren

Pneumonien durch Influenzaviren

Influenzaviren kommen in den Typen A, B und C vor, der wichtigste Erregertyp ist Influenza A. Das Hämagglutinin der Influenza-A-Viren macht periodisch antigene Modifikationen durch, die bei größeren Änderungen als Shift und bei kleineren als Drift bezeichnet werden.

Die Übertragung erfolgt durch infizierte respiratorische Sekrete. Nach einem Replikationszyklus von 4–6 h werden weitere respiratorische Epithelien befallen, die histopathologisch degenerative Zeichen entwickeln. Die Prädispositionsstelle für Influenza ist eindeutig der Respirationstrakt, extrapulmonale Manifestationen kommen nur sehr selten vor. Ob der Infektion der tiefen Atemwege eine Infektion der oberen Atemwege vorangehen muß, ist unklar. Die Immunantwort umfaßt Serumantikörper gegen Hämagglutinin, sekretorische IgA-Antikörper und T-Zell-proliferative Reaktionen.

Die durch das Influenzavirus bedingten Pneumonien werden allgemein in 3 Typen gegliedert: primäre Influenzapneumonien, sekundäre bakterielle Pneumonien und Mischtypen aus viraler und bakterieller Infektion. Bakterielle Formen zeigen eine 2 Gipfeligkeit durch eine grippale Vorerkrankung mit anschließender Pneumonie. Diese Form ist die typisch Variante des älteren Menschen.

Primäre Pneumonien sind selten und verlaufen schwer. Plötzliches Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgien und trockener Husten sprechen für Influenza. Üblicherweise folgen dann Zeichen der Erkrankung der oberen Atemwege. Bei jungen Kindern können sepsisähnliche Bilder oder ein Kruppsyndrom entstehen. Neugeborene und Säuglinge sowie Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, zystischer Fibrose, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und malignen Erkrankungen sind besonders gefährdet. Radiologisch kommt es zu diffusen interstitiellen fleckigen oder subsegmentalen Infiltraten mit ausgeprägter Hypoxie.

Die Diagnose erfolgt heute durch Virusantigen-nachweis im Nasensekret. Serologische Methoden wie Komplementbindungsreaktionen sind selten geworden.

Spezifische Therapien sind das bei uns kaum gebräuchliche Amantadin (5 mg/kg KG/Tag in 1–2 Dosen) oder sein Analogon Rimantadin, die nur gegen Influenza A bei Therapiebeginn innerhalb von 48 h nach Erkrankungsbeginn und besonders bei Kindern und Jugendlichen wirken (Tabelle 8.34). Ribavirin ist auch gegen Influenza (A und B) wirksam, wird aber dort nicht verwendet (s. S. 809).

Die wichtigste präventive Maßnahme ist die regelmäßige jährliche Influenzaimpfung, die einen 80%igen Schutz gewährleistet und ab dem 2. Lebenshalbjahr angewendet wird. Sie ist besonders bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen wie zystischer Fibrose und chronischem Asthma indiziert. Amantadin (gleiche Dosierung wie zur Therapie) und Rimantadin sind generell sehr gut wirksame Chemoprophylaktika, ersetzen aber die Impfung nicht.

Parainfluenzaviruspneumonien

Parainfluenzaviren weisen die Serotypen 1–4 auf, von denen die Typen 1, 2 und 3 für die Mehrzahl der Infektionen verantwortlich sind. Epidemiologisch sind Parainfluenzaviren nach den RS-Viren die wichtigsten Pneumonieerreger bei Kindern und verursachen rund 20% der kindlichen Atemwegserkrankungen. Interessanterweise zeigen Parainfluenza-1- und -2-Viren in ungeraden Jahren herbstliche Erkrankungswellen während Typ 3 jährlich während des gesamten Jahres endemisch ist. Parainfluenza 1 ist für die meisten Krupperkrankungen

verantwortlich, Parainfluenza 3 für Bronchiolitis und Pneumonie beim Säugling.

Die Infektion erfolgt durch direkten Kontakt mit infizierten Sekreten oder durch Tröpfchen. Die Primärinfektion ereignet sich am respiratorischen Epithel. Die Immunantwort ergibt sich durch sekretorische IgA-Antikörper oder durch neutralisierende Antikörper im Serum.

Meistens treten zunächst milde respiratorische Symptome auf, die nur selten zum Arztbesuch führen. Dabei ist das häufigste Bild eine Laryngotracheobronchitis (Krupp), aber auch eine Bronchiolitis oder Pneumonie. Der klinische Verlauf ist uncharakteristisch und ähnlich dem bei RSV-Infektionen. Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die Beteiligung des oberen Respirationstrakts im Vordergrund.

Die Diagnose erfolgt durch Virusantigen-nachweis aus dem Nasensekret oder serologisch.

Eine gezielte Behandlung ist nicht möglich, Ribavirin ist in vitro wirksam. Eine Impfung ist noch nicht verfügbar.

Masernpneumonie

Das Masernvirus führt im Rahmen der Masernerkrankung (Tröpfcheninfektion) praktisch immer zu respiratorischen Symptomen. Neben milden Varianten treten laryngeale und tracheale Beteiligungen auf. Komplikationen können sich durch Fieber über den 3. Tag nach Exanthembeginn hinaus ankündigen. Masern zeigen in bis zu 80% der Fälle pulmonale Infiltrationen, selten auch kombiniert mit Pneumothoraces, Abszessen oder Pleuraergüssen. Prinzipiell ist zu unterscheiden zwischen

- den seltenen masernvirusbedingten (interstitiellen) Pneumonien,
- den bakteriellen (bronchopneumonischen) Superinfektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken und Haemophilus-influenzae-Typ-B nach primärer Maserninfektion, sowie
- der Exazerbation tuberkulöser Prozesse (als Miliartuberkulose) bei/nach Maserninfektion.

Immunsupprimierte Personen zeigen besonders lange oder progrediente Masernpneumonien. Die Histologie der Masernpneumonie entspricht einer Riesenzellpneumonie.

Der Virusnachweis gelingt durch ELISA und Serologie.

Eine spezifische *Therapie* fehlt noch, bei sekundärer bakterieller Besiedelung sind Antibiotika angezeigt. Da das Risiko der bakteriellen Infektion bei Masernpneumonien (und Masernotitiden!) immer gegeben ist, werden praktisch immer Antibiotika verwendet. Die sicherste Prävention erfolgt durch

aktive Impfung, im 1. Lebensjahr erfolgt eine passive Immunisierung durch Immunglobulin G i. m. 0,25 ml/kg KG als Einmaldosis bis zu 6 Tagen nach der Exposition. In Entwicklungsländern sind die Masern in bis zu 50% Ursache für pneumoniebedingte Todesfälle. Daher sollte dort die Masernimpfung bereits im 2. Lebenshalbjahr durchgeführt werden.

Adenoviruspneumonien

Adenoviren gehören zu den hüllenlosen Doppelstrang-DNA-Viren. Derzeit sind 41 humanpathogene Typen des Adenovirus bekannt. Ihre Vermehrung erfolgt ausschließlich im Zellkern. Bis zum Alter von 2 Jahren haben viele Kinder bereits eine klinisch inapparente Infektion durchgemacht. Schwarze südafrikanische Kinder, Maorikinder und kanadische Indianerkinder zeigen eine besondere Prädisposition für Adenoviruspneumonien. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder durch Stuhl oder Urin. Adenoviren lösen vor allem respiratorische und gastrointestinale Erkrankungen aus. Die Adenovirustypen 1, 2 und 5 kommen bei Kleinkindern am häufigsten als Auslöser von Erkältungserkrankungen und Pharyngitiden vor. Insbesondere die Typen 1, 3, 4, 7, 11 und 21 lösen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen akute respiratorische Infektionen, einschließlich Pneumonien aus. Für letztere sind nekrotisierende Entzündungen im Bronchial- und besonders Bronchiolarbereich charakteristisch, zusätzlich auch eine Alveolitis. Das Lungenparenchym hingegen erscheint weniger häufig betroffen. Dies dürfte dem primär inhalativen Infektionsweg entsprechen.

Nach abgelaufenen Infektionen zeigen die regenerierten Epithelzellen einen bleibenden Zilienverlust und im Falle von Nekrosen teilweise narbige Umwandlungen. Nicht so seltene Bronchiektasien und obliterierende Bronchiolitiden nach schweren Adenovirusinfektionen machen die Prognose gerade dieser Virusinfektion unsicher. Deutlich mehr als die Hälfte aller Adenoviruspneumonien bei Kindern hinterlassen klinische, funktionelle oder radiologische Folgezustände. Die Adenovirustypen 7 und 21 können sowohl zur Bronchiolitis obliterans als auch zu tödlich verlaufenden fulminanten Pneumonien führen. Adenoviruspneumonien können auch nach Immunsuppression durch Masern auftreten, die zu folliculären Bronchiektasien führen.

Klinisch können Adenoviruspneumonien durch rasch ansteigendes hohes Fieber und entsprechende Laborhinweise an bakterielle Infektionen erinnern: so kommen Leukozytose, deutlich erhöhte Senkungsreaktionen und erhöhte C-reaktive Proteinwerte vor. Die physikalische Untersuchung ergibt trockene und feuchte Rasselgeräusche, das Thorax-

röntgen unspezifische fleckige interstitielle Infiltrationen vorwiegend in den unteren Lungenanteilen sowie Zeichen der Überblähung.

Das Syndrom der einseitigen hyperluziden Lunge (gelegentlich auch beidseitig) ist als Folge nekrotisierender Entzündungsprozesse bei Adenoviruspneumonien interpretiert worden. Dabei zeigen sich einseitig verminderte Perfusionsverhältnisse mit mäßiger einseitiger Lungenverkleinerung. Dieses auch als Swyer-James- oder MacLeod-Syndrom bezeichnete Bild ist meist ein Zufallsbefund nach stattgehabten Adenovirusinfektionen, kommt aber auch nach Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae*, Tuberkulose und Fremdkörper-aspirationen vor.

Der Virusantigennachweis im Nasensekret ist bezeichnend, serologische Methoden verlangen deutliche Titeranstiege. Ein PCR-Nachweis befindet sich in Ausarbeitung. Histologische Hinweise auf Adenovirusinfektionen ergeben sich durch intranukleäre Einschlüsse, die auch an Herpes erinnern können.

Er gibt keine spezifische Therapie für Adenoviruspneumonien, auch eine Vakzine ist noch nicht in Sicht.

Pneumonien durch Viren der Herpesgruppe

Die durch die Viren der Herpesgruppe bedingten Pneumonien werden durch das Herpes-simplex-Virus (HSV 1 und 2), das Varicella-Zoster-Virus (VZV; HHV-3), das Zytomegalie-Virus (CMV; HHV-5) oder das Epstein-Barr-Virus (EBV; HHV-4) verursacht.

Herpes-simplex-Pneumonie

Eine Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus führt zur lebenslangen Virus-Persistenz. Die Erstinfektion verläuft, meist früh im Leben, in der Regel asymptomatisch ab. Trotz Entwicklung einer zellulären und humoralen Immunität persistiert das Virus in Form einer asymptomatischen latenten Infektion in den sensorischen Neuronen der initial infizierten peripheren Stelle. Zellen, in denen eine virale Replikation stattfindet, sind zum Untergang bestimmt und können nicht überleben. Die regelmäßige Reaktivierung führt zu Aufflackern klinischer Krankheitsbilder wie dem rezidivierenden Herpes labialis. Bei Aspiration oropharyngealer Sekrete, die HSV-1 enthalten, kann es zu tracheobronchialen Infektionen mit Schleimhautulzera kommen. Es entwickelt sich eine fokale oder multifokale Pneumonie mit weiterer Gefahr von Aspirationen oder eine flächenhafte Ausbreitung. In solchen Fällen findet sich auch häufig eine Herpesösophagitis.

Von besonderer Bedeutung können neonatale Herpesinfektionen sein (Infektion intra partum oder postpartal). Die sich dabei meist am Ende der ersten

Lebenswochen ausbildenden Krankheitsmanifestationen sind wenig spezifisch (Fieber, Hypothermie, Lethargie, Erbrechen, Inappetenz etc.). Zyanose, Gelbsucht sowie respiratorische Probleme erinnern an sepsisähnliche Bilder. Die Mortalität beträgt in diesem Stadium etwa 90%, wobei die Säuglinge dabei Pneumonien und Schock aufweisen. Überlebende zeigen praktisch immer neurologische Folgebilder.

Jenseits der Neugeborenenperiode zeigen immunsupprimierte Personen beidseitige interstitielle Pneumonien, immunkompetente Personen jedoch entwickeln kaum pulmonale Infektionen durch HSV. Zu dem weiten Spektrum anderer Manifestationen herpetischer Erkrankungen s. entsprechende Fachliteratur.

Die *Diagnose* von Herpes-simplex-Infektionen erfolgt klinisch, die Virusdarstellung ist der Goldstandard, der Virusnukleinsäurenachweis die häufigste Methode. Rasche diagnostische Methoden sind für den prompten Therapiebeginn unerlässlich. Die Histologie stellt eine schnelle und zuverlässige Methode dar, da mehrkernige Riesenzellen und Epithelzellen mit eosinophilen intranukleären Einschlusskörperchen charakteristisch sind. Für die Diagnostik der Pneumonien hat sie keinen Stellenwert. Die PCR stellt eine hochempfindliche Methode zum Virusnachweis dar. Serologische Methoden stehen im Hintergrund.

■ **Prävention und Therapie.** Die Expositionsprävention stellt die einzige sichere Methode zur Übertragungsverhinderung dar. Die Behandlung einer Herpesviruspneumonie wird am besten mit intravenösem Aciclovir 10 mg/kg KG/Tag über 8–10 Tage durchgeführt. Orales Aciclovir ist demgegenüber schwächer wirksam und wird bei Pneumonien nicht empfohlen. Die Entstehung von aciclovirresistenten HSV-Mutanten stellt ein therapeutisch schwieriges und epidemiologisch beunruhigendes Phänomen dar. Ob die neueren Virostatika Famciclovir und Valaciclovir in der Behandlung der pulmonalen Herpes-simplex-Typ-1-Erkrankung eine Rolle spielen, ist unklar.

Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Pneumonie

Das VZ-Virus wird durch Tröpfchen oder durch direkten Kontakt übertragen. Es werden hier hauptsächlich die respiratorischen Auswirkungen dargestellt. Dabei werden bei Kindern unter 5 Jahren Pneumonien in einer Frequenz von 1:7700 gesehen. Hingegen zeigen Patienten mit Varizellen zwischen 15 und 19 Jahren Pneumonien in der Häufigkeit 1:4000, über 20 Jahre aber eine Pneumoniehäufigkeit von 1:375! VZV-Infektionen tragen bei immu-

supprimierten Personen ein hohes Risiko der Generalisation. Neben der generell disseminierten Hautbeteiligung stellen Hepatitis, Pneumonie und Enzephalitis die häufigsten Komplikationen in dieser Gruppe dar. Andere Risikogruppen umfassen Frühgeborene oder Neugeborene mit maternaler Virusquelle. Hinweise auf viszerale Disseminationen ergeben sich aus Fieber, ein paar Tage nach Erkrankungsbeginn, häufig gepaart mit deutlichen abdominellen Schmerzen.

Varizellen können durch Laryngitis und Laryngotracheobronchitis kompliziert sein. Eine bakterielle Superinfektion kann zu Pneumonien und Bronchitiden führen. Das Keimspektrum entspricht dann dem der üblichen bakteriellen Infektionen.

Die Diagnose fußt auf dem Varizellenexanthem und dem Nachweis von Virus, Virusnukleinsäure oder IgM- und IgG-Antikörpern im Serum. .

■ **Therapie.** Zur Verfügung stehen Aciclovir (Zovirax), selten Vidarabin und Interferon- α . Aciclovir ist die Behandlung der Wahl aller Varizellen- oder Herpes-zoster-Formen. Die Dosierung beträgt 10 mg/kg KG alle 8 h über 7 Tage. Die orale Form ist verfügbar, insbesondere aber bei Immunsuppression nicht indiziert. Die intravenöse Anwendung reduziert das Risiko einer disseminierten Form deutlich.

Varizellen-Zoster-Immunglobulin i. v. (VZIG; Dosierung 125 U/10 kg KG i. m. bei Gewicht unter 50 kg KG) unterdrückt bei Immunsupprimierten das Auftreten der Erkrankung und wird in onkologischen Stationen verwendet, sofern die Exposition nicht länger als 4 Tage zurückliegt. Eine Varizellenlebendvaccine ist in Vorbereitung.

Zytomegaloviruspneumonien

Das CMV-Genom ist unter den Herpesviren das größte; viele Fragen betreffend Replikationszelle oder Viruspersistenz sind noch offen. Nach Virusadsorption an die Zelle und Penetration wird im Zellkern rasch das „CMV immediate early protein“ exprimiert. Nach der Primärinfektion bleibt CMV latent bestehen, Reaktivierungen treten auch noch nach Jahren auf. Die Übertragung erfolgt durch Speichel, Urin oder sexuelle Kontakte. Mit etwa 3 Jahren sind etwa 70% der Kinder CMV-seropositiv.

Asymptomatische Infektionen sind bei Kindern sehr häufig oder können unter einem mononukleoeseähnlichen Bild ablaufen. Pneumonien und Retinitis treten besonders bei immunsupprimierten Patienten auf. Kongenitale Infektionen können eine Reihe von Symptomen wie neonatalen Ikterus, Wachstumsverzögerung, Hirnschaden und intrazerebrale Verkalkungen aufweisen. Transfusionen von

CMV-positivem Blut führen bei Frühgeborenen häufig zu Erkrankungen der unteren Atemwege. Kongenitale oder perinatale CMV-Infektionen können Ursache von afebrilen interstitiellen Pneumonien sein.

Die Diagnose wird durch Virusnachweis oder Titerveränderung gestellt. Auch die PCR ist möglich, bei pulmonaler Problematik am besten in situ aus histozytologischem Bronchiallavagematerial. Der Nachweis wird am häufigsten durch IgM-anti-CMV-Antikörper im Serum gestellt.

Die *Therapie* besteht in der intravenösen Gabe von Ganciclovir (10 mg/kg KG/Tag in 2 Gaben zur Induktion über 2 Wochen, danach 5 mg/kg KG/Tag an 5 bis 7 Tagen/Woche zur Erhaltungstherapie; Tabelle 8.34). Obwohl Ganciclovir vorwiegend zur Behandlung der CMV-Retinitis verwendet wird, sprechen auch andere Organmanifestationen gut an. Die Verwendung von CMV-IGIV (intravenöses Zytomegalievirusimmunglobulin) und Ganciclovir ist synergistisch bei Pneumonien (nach Knochenmarkstransplantationen). Foscarnet ist eine andere anti-CMV-Therapie (die bei CMV-Retinitis eingesetzt wird).

Epstein-Barr-Virus-Pneumonien

Das EBV ist der Erreger der Mononukleose und führt, klinisch häufig inapparent, zu einer hohen Durchseuchung in der Bevölkerung. Die Übertragung erfolgt meist durch infizierten Speichel. Die Vermehrung erfolgt im Epithel der Mundhöhle. Das Virus kann lebenslang gebildet und ausgeschieden werden. Die charakteristische Klinik ist die Angina mit flächenhaften graugelben Belägen. Weitere Organbeteiligungen finden sich in unter anderem in Form der Hepatitis, Meningoenzephalitis, Polyneuritis, Myokarditis und Pneumonie. Die primäre Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern zeigt ein weites Spektrum. Asymptomatische Formen kommen ebenso wie Infektionen in Form von Otitis media, Infektionen der oberen Atemwege und eben infektiöser Mononukleose vor.

Die *Diagnose* erfolgt anhand von Lymphknotenschwellung, Exanthem, atypische Lymphozytose und dem Nachweis heterophiler Antikörper. Letztere können allerdings bei Kleinkindern mit Erstinfektion fehlen. Objektträgeragglutinationsschnelltests sind als relativ verlässliche Suchtests allgemein eingeführt. Einzelne Patienten, vorwiegend Erwachsene, zeigen eine chronisch aktive Form der EBV-Infektion. Diese Personen haben Blutbildveränderungen, Lymphadenopathien, Hepatosplenomegalie und chronisch interstitielle Pneumonien. Ein Zusammenhang einer persistierenden EBV-Infektion mit

dem sog. chronische Müdigkeitssyndrom („chronic fatigue syndrome“) wird diskutiert, ist aber nicht gesichert. Diese Syndrom wird vor allem bei jüngeren Erwachsenen gesehen.

Für EBV-Infektionen fehlen konkrete Behandlungsmöglichkeiten. Die EBV-Replikation kann in vitro durch Acyclovir gehemmt werden. Die In-vivo-Ergebnisse sind jedoch unbefriedigend.

Andere humanpathogene virale Erreger von Pneumonien

Rhino- und Enteroviren

Sie gehören zu den Picornaviren; Rhinoviren sind für die Auslösung von Pneumonien häufiger verantwortlich, während Enteroviren primär besonders Pharyngitiden hervorrufen.

Rhinoviren

Infektionen mit Rhinoviren beginnen nach Übertragung durch Nasensekret an den Händen, gelegentlich auch durch Tröpfchen, als Infektion der oberen Atemwege mit ausgeprägter Rhinitis, bzw. Rhinosinusitis. Die Infektion tritt ganzjährig auf, es kommt nicht zur Ausbildung einer Immunität, so daß betroffene Kinder mehrfach pro Jahr erkranken können. Die Rolle von Rhinoviren als Asthmaauslöser wird diskutiert. Pneumonien durch Rhinoviren kommen vor, sind aber gegenüber der rhinovirusbedingten Bronchitis selten. Die Klinik verläuft ähnlich den Infektionen durch RS-Viren. Erst vor kurzem konnte die Induktion von entzündungsvermittelnden Zytokinen nachgewiesen werden.

Händewaschen stellt die wichtigste präventive Maßnahme dar.

Eine Routinediagnostik fehlt, aufgrund der mindestens 100 antigenen Serotypen sind serologische Methoden nicht zielführend. Die Virusisolierung nach ca. 4 Tagen Zellkultur ist die beste Nachweismethode.

Coronaviren

Coronaviren sind RNA-Viren und führen vorwiegend bei Kindern besonders in der Winter- und Frühjahrszeit zu grippalen Erkrankungen. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Obwohl Coronaviren zwischen 10 und 25% der sog. Erkältungserkrankungen ausmachen, führen sie nur

selten zu Pneumonien. Zum Nachweis wird eine Schnellmethode mit Immunfluoreszenz oder ELISA eingesetzt. Die Diagnose beruht in der Regel aber auf der PCR.

Hantaviren

Man unterscheidet seltene pulmonale von häufigeren renalen Verlaufsformen. Erstere sind, auch bei Kindern und Jugendlichen, bis jetzt nur in den Trockengebieten der USA beschrieben worden und immer bei engem Kontakt mit Kleinnagern wie Ratten aufgetreten. Hauptsymptome sind hohes Fieber, Husten, Myalgien, Blutdruckabfall, Sauerstoffmangel wie auch gastrointestinale Symptome. Die Mortalität an hantavirusbedingten Pneumonien ist außerordentlich hoch. Renale Formen kommen auch in Zentraleuropa vor und sind durch Hämorrhagien und Nephropathien gekennzeichnet. Die einzige Prävention besteht in der Meidung von Ratten und anderen Nagern.

Behandlung viraler Pneumonien

Virale Pneumonien werden primär symptomatisch behandelt: ausreichende Hydratation, Antipyrese, wenn nötig Sauerstoff, parenterale Ernährung sowie gelegentlicher Einsatz von Bronchodilatoren bei giemenden Kindern (keine gesicherte Therapiemaßnahme!). Pflege und Überwachung sowie transkutanes Sauerstoffmonitoring besonders im 1. Lebensjahr zur Sicherstellung einer adäquaten Sauerstoffzufuhr und Entlastung der Atemarbeit stellen die vordringlichsten Maßnahmen dar. Details s. auch im Abschnitt über RSV-Pneumonien. Tabelle 8.34 gibt einen Überblick über derzeit zur Verfügung stehende spezifische antivirale Therapeutika.

Die Frage der Verwendung eines *Antibiotikums* wird dadurch erschwert, daß ausschließlich virale Ursachen nur selten als gesichert angesehen werden können. Folgende Empfehlungen mögen für die Entscheidung hilfreich sein:

- Bei mildem Krankheitsverlauf ohne Otitis, jedoch radiologischen Zeichen der Überblähung und Giemen kann die virale Genese als so wahrscheinlich angenommen werden, daß mit einem Antibiotikum zugewartet werden kann.
- Bei ähnlicher Klinik, jedoch mit diffusen oder lokalisierten Infiltraten ohne Erguß sollte Amoxicillin (oder Amoxicillinclavulanat) verwendet werden.
- Bei klinischem Kranksein und radiologischen Infiltraten, mit oder ohne Erguß, muß an die Mit-

beteiligung von bakteriellen Erregern gedacht werden und ein Antibiotikum eingesetzt werden. Ab dem 5. Lebensjahr wird eine Infektion mit *M. pneumoniae* deutlich häufiger, so daß Makrolide als Therapeutika der ersten Wahl erwägenswert sind.

8.11.5

Atypische Pneumonien

Der Begriff der „primär atypischen Pneumonien“ entstand in den Jahren nach 1940 und bezeichnete eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen einerseits die Erreger nicht identifiziert werden konnten und andererseits primär nichtbakterielle Pneumonien vorlagen, die auf die antimikrobielle Therapie dieser Zeit nicht ansprachen. Mit der Beschreibung von *Mycoplasma pneumoniae* 1962 als Erreger gelang der Durchbruch zur genaueren Definition von Pneumonien, deren Ätiologie bis dahin nur schlecht („Eaton agent“) definierbar gewesen war. Im gängigen Sprachgebrauch umfaßt auch heute noch der Begriff der atypischen Pneumonien eine Reihe von Erkrankungen, die bei eher spärlichem Auskultationsbefund eine mehr oder minder ausgeprägte pneumonische Infiltration im Röntgenbild nachweisen lassen.

Unter den atypischen Pneumonien sind Erkrankungen durch Chlamydien, Mykoplasmen (und *Ureaplasma urealyticum*), Legionellen sowie Protozoen wie *Pneumocystis carinii* zusammengefaßt.

Üblicherweise werden auch Pilzpneumonien und Pneumonien durch Erreger wie *B. pertussis* und *Salmonellen* zu den atypischen Pneumonien gerechnet. Auch Keime wie *Coxiella burnettii* (Q-Fieber) oder *Francisella tularensis* (Auslöser der Tularämie) können Pneumonien auslösen und sind bei Kindern beschrieben. Details zu diesen Infektionen finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Buches und in den einschlägigen Lehrbüchern der Infektiologie. Tabelle 8.32 gibt einen Überblick über die diagnostischen Schritte zur ätiologischen Klärung, Tabelle 8.35 stellt die aktuelle Therapie atypischer Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen dar.

Chlamydienpneumonie

Das Genus *Chlamydia* umfaßt *C. trachomatis* (Erreger des Trachoms, der neonatalen Ophthalmie, neonataler Pneumonien sowie des Lymphogranuloma venereum), *C. psittaci* (Erreger der Ornithose oder Papageienkrankheit) sowie *C. pneumoniae*. Chlamydien sind obligat intrazelluläre gramnegative Bakterien, die einen besonderen Lebenszyklus aufweisen.

Tabelle 8.35. Therapie häufiger atypischer Pneumonien. Dosierungen, Therapiedauer, Anwendungsmodus und Nebenwirkungen müssen vor Gebrauch genau überprüft werden. *TMP* Trimethoprim, *SMZ* Sulfamethoxazol

Erreger	Therapie der 1. Wahl	Therapiealternativen
Mykoplasmen	Erythromycin 30 mg/kg KG/Tag 10–14 Tage Clarithromycin 30 mg/kg KG/Tag 7 Tage Azithromycin 30 mg/kg KG/Tag 5–7 Tage	Doxycyclin 2 mg/kg KG/Tag (ab dem 9. Lebensjahr) 10–14 Tage
Chlamydien	Erythromycin bis 50 mg/kg KG/Tag 10–14 Tage Clarithromycin wie bei Mykoplasmen Azithromycin wie bei Mykoplasmen	Doxycyclin wie bei Mykoplasmen
Legionellen	Clarithromycin wie bei Mykoplasmen Azithromycin wie bei Mykoplasmen Erythromycin 50 mg/kg KG/Tag 14–21 Tage	Rifampicin 20 mg/kg KG/Tag plus Erythromycin Ofloxacin (2 × 0,2 g/Tag) Ciprofloxacin 30 mg/kg KG/Tag (Fluorochinolone bei Kindern noch nicht zugelassen) TMP-SMZ
<i>Pneumocystis carinii</i>	TMP/SMX 20 mg TMP/kg KG/Tag durch 2 Wochen (Prophylaxe: 5mg TMP/kg KG 3- bis 7mal/Woche)	Pentamidin-Isethionat 4 mg/kd/Tag i. v. über 14 Tage

Das extrazelluläre infektiöse Elementarkörperchen ist metabolisch nicht aktiv, die intrazelluläre Form ist größer und als Initialkörperchen (oder Retikulärkörper) nicht infektiös, aber metabolisch aktiv und teilt sich. Nach der Teilung werden die Initialkörperchen von einer Glykogenschicht umschlossen und als Einschlußkörperchen bezeichnet. Initialkörperchen sind intrazellulär nicht stabil. Gegen Ende des Lebenszyklus wandeln sie sich in Elementarkörper, die mit der Zellyse freigesetzt werden. Aufgrund ihrer Abhängigkeit von Stoffwechsel und Atmung der Wirtszellen (es wird kein eigenes ATP gebildet) werden sie auch als Energieparasiten bezeichnet. Ein Vermehrungszyklus dauert rund 72 h. Der Mensch ist für Chlamydien offenbar das einzige Reservoir.

Epidemiologie

Die Inkubationszeit für Chlamydienpneumonien bei Säuglingen beträgt zwischen 2 und 12 Wochen. Das Labor zeigt bei rund 30% der Betroffenen eine Bluteosinophilie sowie ein erhöhtes IgM im Serum. Chlamydienpneumonien entstehen wahrscheinlich aus absteigenden Infektionen und können bis zur Bronchiolitis gehen. Rund 30–40% der Erwachsenen sind seropositiv, wobei Infektionen bereits in frühester Kindheit auftreten können. Nach *C. pneumoniae* Infektion kommt es nicht zur Ausbildung einer Immunität und wiederholte Infektionen sind möglich.

Pathogenese und Klinik

Die zur Infektion führenden pathogenetischen Mechanismen sind unklar. Der Eintritt in die Zellen erfolgt in einem phagozytoseähnlichen Schritt. Das Krankheitspektrum reicht von milden respiratorischen Zeichen bis zu schwerst verlaufenden Pneumonien.

Pneumonien durch *C. trachomatis* treten zwischen dem Alter von 3 Wochen und 4 Monaten häufiger auf als zu irgendeinem anderen Lebensabschnitt; für *C. pneumoniae* liegen die Erkrankungsmaxima zwischen 5 und 15 Jahren. Eine Rolle des Geburtskanals als Infektionsauslöser ist sehr wahrscheinlich.

Meist findet sich bei den Säuglingspneumonien eine vorhergehende Rhinitis oder Otitis, seltener auch eine Konjunktivitis, die typischerweise nach dem 4. postpartalen Tag auftritt. Die afebrilen Kinder sind auffallend tachypnoisch, teils apnoisch und husten stakkatoartig, Giemen fehlt, die Auskultation zeigt Rasselgeräusche. Eine respiratorische Unterstützung für Säuglinge und Kleinkinder kann erforderlich werden, besonders bei den seltenen sehr schwer verlaufenden Formen. Radiologisch sind in allen Altersabschnitten Zeichen der Überblähung recht charakteristisch, die Mykoplasmeninfektionen ähneln. Zusätzlich finden sich diffuse Infiltrate verschiedener Ausprägung.

Junge Erwachsene zeigen Infektionen mit *C. pneumoniae* (auch als TWAR Stamm bezeichnet) in

Form milder Pneumonien, die an Mykoplasmeninfektionen erinnern. Infektionen mit *C. pneumoniae* können als entzündlicher Trigger für Asthma oder obstruktive Atemwegserkrankungen fungieren. Als intrazelluläre Erreger können Chlamydien möglicherweise sowohl entzündungsvermittelnde Reaktionen der TH₁-Zellen (Produktion von Interferon γ) als auch eine TH₂-Antwort mit IgE-Produktion und Mastzellaktivierung stimulieren.

Ob Chlamydieninfektionen oder eine Anti-*C. pneumoniae*-IgE-Antwort tatsächlich für die Zunahme der Asthmaprävalenz bei Kindern verantwortlich zu machen ist, ist derzeit noch offen, aber durchaus möglich. Zwischen dem erregerspezifischen IgA im Nasensekret und obstruktiven asthmatischen Episoden bestehen direkte positive Beziehungen. Es scheint so zu sein, daß die Immunreaktion auf chronische *C. pneumoniae* Infektionen gemeinsam mit der allergischen Entzündung zu einer Verstärkung asthmatischer Symptome führen kann.

Bei Pneumonien kann der Keim aus Nasopharyngealsekret, Sputum oder Tracheobronchialaspirat gewonnen werden. *C. pneumoniae* und *C. trachomatis* können durch PCR oder Zellkultur nachgewiesen werden (Tabelle 8.32).

Therapie

Chlamydienpneumonien sollten 2–3 Wochen mit Erythromycin 50 mg/kgKG oder anderen Makroliden wie Clarithromycin, Azithromycin oder Roxithromycin (gute intrazelluläre Verteilung!) behandelt werden. Tetracycline nach Dentitionsende (7.–10. Lebensjahr) stellen eine Alternative dar, da dann Schmelzdefekte nicht mehr auftreten können.

Perinatale Chlamydieninfektionen könne durch Screening schwangerer Frauen mit entsprechender Behandlung vermieden werden.

Pneumonien durch *Mycoplasma pneumoniae*

Mykoplasmen haben keine Zellwand und sind die kleinsten Organismen, die sich auf komplexen zellfreien Medien vermehren.

Epidemiologie

M. pneumoniae kommt endemisch, gelegentlich epidemisch, in allen Altersklassen mit Betonung der Vorschul- und besonders der Schulzeit vor. Nur 3–10% infizierter Personen entwickeln tatsächlich eine Pneumonie, die meisten Infektionen laufen hingegen als mehr oder minder milde Infektionen der

oberen Atemwege oder als Tracheobronchitiden ab. Der Anteil der Mykoplasmeninfektionen an Pneumonien generell beträgt etwa 15%, bei Kindern und Jugendlichen aber zwischen 30 und 60%. Die Verbreitung durch Tröpfcheninfektion erfolgt langsam in Gruppen, die Inkubationszeit beträgt etwa 3 Wochen. Mykoplasmeninfektionen kommen bevorzugt in der kalten Jahreszeit vor.

Pathogenese

Die Infektion beginnt durch Adhäsion mittels zweier Adhäsine an Zytoadhärenz-Rezeptoren am zilientragenden respiratorischen Epithel. Durch Bindung entstehen Komplexe, die ihrerseits für die Entstehung von Autoantikörpern verantwortlich sind. *M. pneumoniae* bindet auch an Erythrozyten, wodurch Kälteagglutinine entstehen dürften. Der Schaden am respiratorischen Epithel ist auf die Bildung von Wasserstoffperoxid zurückzuführen. Neben der humoralen Antwort ist auch die Freisetzung von Interferon aus Lymphozyten nachgewiesen.

Klinik

Mykoplasmenpneumonien beginnen bei 50% der Betroffenen typischerweise langsam mit Fieber bis 40°C, unproduktivem Husten, Kopfschmerz, abdominalen Schmerzen, Kältegefühl und Abgeschlagenheit. Passagere Gelenkschmerzen und Hautausschläge unterstützen den klinischen Verdacht. Das bei viralen Infektionen nicht seltene Giemen wird auch bei Mykoplasmenpneumonien gefunden. Erhöhte Blutsenkungswerte bei normalem Blutbild und uncharakteristischem Verlauf des C-reaktiven Proteins können auf eine Mykoplasmenätiologie hinweisen.

Es wird nur wenig mukoides Sekret produziert. Im Vergleich zu bakteriellen Pneumonien ist der Auskultationsbefund trotz des subjektiven Krankheitsgefühls spärlich. Rasselgeräusch stellen sich erst nach Tagen bei mehr als 70% der Kinder und Jugendlichen ein, weitere häufige Symptome sind Heiserkeit, Halsschmerz, Muskel- und Thoraxschmerzen. Auch ohne Behandlung kommt es nach 14 Tagen zum Abklingen, einzelne Personen können bis zu 6 Wochen krank sein. Der Husten kann sehr protrahiert sein und die charakteristischen interstitiellen oder retikulonodulären Infiltrationen im Thoraxröntgenbild können mehrere Monate bestehen bleiben. Lobär wirkende Infiltrationen kommen vor (Abb. 8.47). Die rechte Lunge und die basalen Abschnitte werden bevorzugt betroffen, bei einem Viertel sind beide Lungen involviert. Hilusbetonte

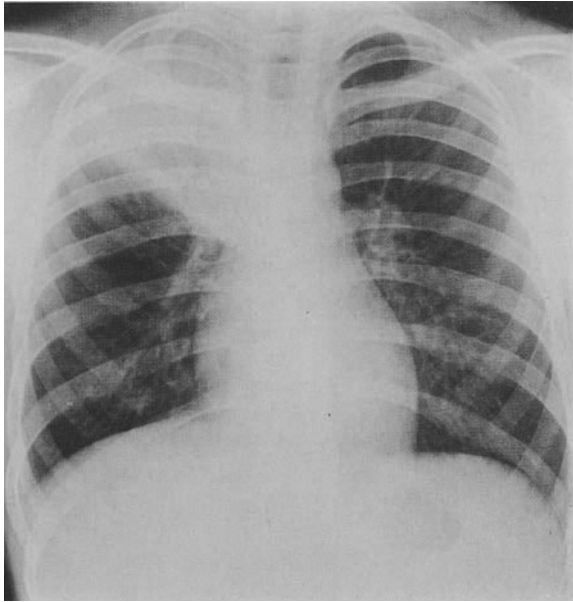


Abb. 8.47. Gesicherte Mykoplasmenpneumonie bei einem 11jährigen Jungen mit lobär wirkender Konsolidierung; Husten und Fieber seit 1 Woche; Auskultation und Perkussion unauffällig; keine Besserung auf Amoxicillin

beidseitige Infiltrationen werden als „schmetterlingsförmig“ beschrieben. Geringe Pleuraergüsse sind bei einem Viertel nachzuweisen.

Selten kommen auch schwerste Verläufe mit Progression zum ARDS und letalem Ausgang vor. Personen mit Sichelzellanämie könne sehr schwere Verläufe entwickeln, bei Immundefizienzen kommen milde Verlaufsformen vor. Folgezustände nach Mykoplasmeninfektionen kommen praktisch nicht vor. Ähnliche Verläufe können bei viralen Pneumonien (Influenza), Psittakose sowie Legionellen auftreten. Lobäre radiologische Veränderungen können auch für bakterielle Ursachen sprechen. Auch tuberkulöse Veränderungen sehen manchmal wie Mykoplasmeninfektionen aus und umgekehrt.

Extrapulmonale Komplikationen betreffen das ZNS (Meningoenzephalitis, zerebellare Ataxie, Guillain-Barré-Syndrom und zentrale und periphere Neuropathien), Perikarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema nodosum und hämolytische Anämien durch Kälteagglutinine.

Diagnostik

Der direkte Erregernachweis gelingt selten, hohe Titer von Kälteagglutininen ($>1:40$) weisen auf die Infektion hin, können aber auch bei anderen Infektionen auftreten. Der Antikörpernachweis gegen *M. pneumoniae* beruht auf Komplementfixation, Hämmagglutination, Enzymimmunoassay (ELISA). Ein

4facher Titeranstieg nach 2–3 Wochen wird mit Infektion gleichgesetzt. Eine PCR steht zur Verfügung.

Therapie

Neben der symptomatischen Behandlung stellen Makrolide (besonders Erythromycin) 30–40 mg/kg KG/Tag in 3 Gaben über 14 Tage die Therapie der Wahl dar. Alternativen mit weniger Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt sind neuentwickelte Makrolidantibiotika wie Clarithromycin oder auch Azithromycin. Nach Abschluß des Zahnwachstums können Tetracycline verwendet werden (2 mg Doxycyclin/kg KG/Tag als Einmaldosis), die in vivo gleich wirksam wie Erythromycin sind, während in vitro eine klare Überlegenheit der Makrolide vorliegt. Sowohl Makrolide wie Tetracycline zeigen keinen dramatischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Die überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen heilt spontan nach einer nicht näher definierbaren Zeit ab. Präventionsmaßnahmen beschränken sich auf Handhygiene.

Ureaplasma urealyticum Infektionen

U. urealyticum gehört zur Spezies Mykoplasma und kommt auf Schleimhäuten des Respirationstraktes und des Urogenitaltraktes vor. Es handelt sich um pleomorphe Organismen ohne Zellwand, die nur durch eine Plasmamembran begrenzt werden.

Epidemiologie

Ureaplasma ist ein häufiger Bewohner der Schleimhäute des Urogenitaltraktes. Die Infektion von Neugeborenen erfolgt bei der Geburtspassage, nach Kaiserschnittbindung sind Infektionen seltener. Bei einem Drittel der weiblichen Säuglinge kann *U. urealyticum* im Genitalbereich nachgewiesen werden, selten bei Knaben. Bei beiden Geschlechtern kommt es nicht zur Persistenz der Organismen, da präpubertäre Mädchen nur zu 5–22% *U. urealyticum* aufweisen. Mit zunehmender geschlechtlicher Aktivität steigt die Nachweisrate, deutlicher bei Mädchen und Frauen als bei Knaben und Männern. *Ureaplasma*pneumonien kommen häufiger in den ersten Lebensmonaten als später vor, sind aber insgesamt recht selten, was an den unbefriedigenden Nachweismethoden liegen mag.

Pathogenese

Ureaplasma adhärirt an Schleimhautoberflächen und kolonisiert sie. Durch Fehlen einer Zellwand ist ein enger Kontakt möglich, der dem Harnstrom und Schleimhautsekreten widersteht.

Klinik

Neben der Auslösung von genitalen und urethritischen Infektionen kann Ureaplasma auch zu Chorioamnionitis und niederem Geburtsgewicht führen. Neben *M. hominis* ist *U. urealyticum* der am häufigsten nachgewiesene Keim bei der Frühgeborenenmeningitis. Eine besondere Bedeutung erhält *U. urealyticum* im Trachealspirat von respiratorisch kranken very-low-birth-weight Säuglingen, wo er der häufigst isolierte Keim sein kann. Eine Infektion tritt bereits in utero ein. Frühgeborene unter 1000 g mit Infektionen durch *U. urealyticum* zeigen eine doppelt so hohe Todesrate oder chronische Lungenkrankung wie bronchopulmonale Dysplasie (rund 30% der Säuglinge mit BPD sind ureaplasmapositiv) wie infektionsfreie gleichgewichtige oder über 1000 g wiegende Säuglinge mit und ohne Infektion. Abgesehen von der Frühgeborenen-situation ist die Bedeutung von Ureaplasma für die Auslösung von Pneumonien umstritten und wahrscheinlich gering.

Diagnose und Therapie

Trachealaspirate, Rachenabstrich oder Sputumkulturen sowie Urethral- und Vaginalabstriche eignen sich für den Nachweis des Keimes. Der kulturelle Nachweis ist sehr schwierig.

Die Therapie der Wahl sind Makrolidantibiotika und Tetracycline.

Legionellen Pneumonien

Legionella pneumophila ist ein saprophytischer Keim des Wassers, der mit rund 20 anderen Spezies für Krankheiten beim Menschen verantwortlich ist. *Legionella*, 1976 erstmals im Rahmen einer Pneumonieepidemie bei einer Versammlung der amerikanischen Kriegsveteranen nachgewiesen, ist ein langsam wachsender aerober gramnegativer kokkobazillärer Keim, der in infiziertem Gewebe oder Flüssigkeiten nachgewiesen werden kann (Silberfärbung). Durch eine einzelne polare Geißel wird die Pathogenität in Wasser gefördert.

Epidemiologie

Trotz des überwiegenden Vorkommens in Wasser dürfte die primäre Erregerquelle Erde sein. *L. pneumophila* ist resistent gegen Temperaturen zwischen 0 und 63 °C, gedeiht am besten bei Temperaturen zwischen 40 und 50 °C und kommt v. a. in Kühl- und Klimaanlage, Whirlpools, Trinkwasserleitungen und

Warmwassersystemen vor. Hotels und Krankenhäuser stellen die Hauptvorkommensorte für sporadisches oder kleinepidemisches Auftreten dar. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Wasser, auch in Aerosolform. Keime wie *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter* u. a. fördern das Wachstum von Legionellen. Mittels PCR können Legionellen in Wassersystemen rasch nachgewiesen werden. In Zentraleuropa sind Legionellenpneumonien bei Kindern außerordentlich selten.

Pathogenese

Legionellen sind intrazelluläre Parasiten, die sich auch in Amöben und Parasiten vermehren können. Nach Aerosolinhalation erfolgt eine Aufnahme durch polymorphkernige und mononukleäre Zellen. Die Vermehrung erfolgt in Monozyten und Alveolar-makrophagen. Neben der zellulären Immunität spielt die Ausbildung von spezifischem IgM, später von IgG, in den Wochen nach der Infektion eine Rolle.

Klinik

Die durch *L. pneumophila* hervorgerufene Legionärserkrankung beginnt nach einer Inkubation von 2–10 Tagen mit Abgeschlagenheit und Fieber sowie Schüttelfrost und zunächst unproduktivem Husten als Ausdruck einer fibrinopurulenten Pneumonie. Rund 25% der Betroffenen zeigen gastrointestinale (Durchfall, Schmerzen) Symptome, eine extrapulmonale hämatogene Aussaat kommt vor (Niere, Leber, Myokard, Hirn etc. mit entsprechenden klinischen Symptomen). Extrapulmonale Infektionen werden als Pontiac-Fieber bezeichnet. Die Schwere der Infektion zeigt sich auch in einer hohen Mortalität, die bei hospitalisierten Patienten mit 10% angegeben wird. Kinder sind selten betroffen, der bis dato jüngste Patient ist 3 Jahre alt. Immuninkompetente Kinder (Neutropenie, Aids) zeigen kein gehäuftes Vorkommen von Legionellen. Für 7- bis 18jährige Probanden kann eine Seropositivität zwischen 28 und 35% gefunden werden, die mit zunehmendem Alter steigt. Nachgewiesene Erkrankungsfälle in der gleichen Altersgruppe liegen zwischen 0 und 5%. Eine klinische Differenzierung von anderen Pneumonien ist nicht möglich.

Diagnostik

Mäßige bis deutliche Vermehrungen der Leukozyten sind häufig (bis zu mehr als 20000 μ l). Radiologisch finden sich ab dem 3. Erkrankungstag unspezifische

uni- oder bilaterale Infiltrate, die Pleura ist häufig beteiligt (Ergüsse in bis zu einem Drittel der Fälle). Progrediente Verläufe trotz korrekter Antibiotikatherapie kommen vor und sind nicht Zeichen des therapeutischen Versagens. Höhlenbildungen sind insbesondere bei Immunsuppression möglich.

Kultur und Nachweis sind schwierig. Der Nachweis erfolgt über spezifische Antikörperreaktionen mittels immunologischer Methoden wie direkte oder indirekte Immunfluoreszenz (s. Tabelle 8.32). Durch monoklonale Antikörper können Subtypen von *L. pneumophila* nachgewiesen werden. Einzelne Stellen können *L. pneumophila* Antigen im Harn nachweisen. Eine PCR ist verfügbar.

Therapie

Legionella ist gegenüber β -Laktamantibiotika resistent. Die Therapie der Wahl sind Makrolide i.v., sodann oral, da sie intrazellulär aufgenommen werden (s. Tabelle 8.35). Alternativen sind Tetracycline, Trimethoprim/Sulfonamide, Rifampicin in Kombination mit Erythromycin (!) und 5-Fluorochinolone.

Die Überwachung von Trinkwasserversorgungen besonders in Spitälern ist angezeigt. Temperaturerhöhungen des Wassers und Chlorzusatz haben sich als wirksam erwiesen.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie

P. carinii wird taxonomisch am ehesten den Protozoen zugerechnet, wofür auch die Wirkung der Antiprotozoenmedikamente Pentamidin, TMP-SMZ, Pyrimethamin und Dapson spricht: Zysten, Sporozysten und Trophozoiten stellen die 3 strukturalen Formen dar. Zur Darstellung dieser Formen sind mehrere Färbetechniken erforderlich. Der Lebenszyklus von *P. carinii* dürfte sich von den bis zu 8 Sporozysten enthaltenden Zysten zu den extrazystischen Trophozoiten erstrecken. Die Replikationsmodi sind unbekannt.

Epidemiologie

P. carinii kommt nur in den Lungen des Menschen und anderer Säuger vor. Mit vier Jahren dürften rund 75% aller Menschen Antikörper gegen *P. carinii* entwickelt haben. Die Infektion erfolgt auf dem Atemweg und verläuft asymptomatisch. Ein latentes subklinisches Persistieren wird angenommen, bei schwerer Störung des Immunsystems setzt jedoch

eine Replikation ein, die zur Pneumonie führt. Diese tritt in 70% bei Aids-Patienten und zu 40% bei schweren kombinierten Immundefizienzen (SCID) auf.

Pathogenese

P. carinii erreicht den Alveolarraum durch Einatmung und wird durch eine intakte zelluläre Immunität sowie durch Phagozytose in Schach gehalten. Sinken die immunkompetenten CD4-Zellen unter 200 μ l, steigt das Risiko einer Pneumonie deutlich an. Neben der gestörten zellulären Immunität sind auch Immunglobulinmangel, Steroide und Immunsuppression als Erkrankungsauslöser erkannt worden. Das typische Reaktionsmuster besteht in einem exsudatgefüllten Alveolarlumen mit Desquamation in allen Lungenlappen. Säuglinge und Kleinkinder zeigen im Gegensatz zu Kindern und Erwachsenen das Bild der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie, die früher als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben wurde, deren Existenz aber heute angezweifelt wird.

Klinik

Bei jungen Säuglingen fehlt meist Fieber und der Beginn ist allmählich. Aids-Patienten zeigen einen allmählichen fieberhaften Beginn mit Husten, Tachypnoe und Dyspnoe. Bei Immunsuppression ist der Beginn plötzlich mit Fieber und Tachypnoe. Als Ausdruck der Atemnot werden Nasenflügeln und Zyanose gesehen. Säuglinge zeigen einen deutlichen Auskultationsbefund mit reichlich Rasselgeräuschen, immunsupprimierte Personen bieten auskultatorisch wenig.

Das Thoraxröntgen zeigt ein beidseitiges alveoläres Bild, in dem sich hilär beginnend peripherwärts Infiltrationen ausbilden, wobei die apikalen Anteile länger ausgespart bleiben. Untypischerweise finden sich einseitige oder lobäre Pneumonien. Noch vor der vollständigen Infiltration können bereits Hypoxämien auftreten. Ohne Therapie ist die Prognose ab diesem Stadium schlecht.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von *P. carinii* im Lungengewebe oder in Lungenflüssigkeiten. Als Diagnosemethoden werden Lungenbiopsie, bronchoalveoläre Lavage, transbronchiale Biopsie und induziertes Sputum verwendet. Bei letzterem ist nur der positive Nachweis gültig! Zum Nachweis werden

gelegentlich Immunofluoreszenzfärbungen mit monoklonalen Antikörpern gegen *P. carinii* neben der Gomori- und Giemsa-Färbung angewendet.

Ähnliche Bilder ergeben sich u. U. bei Infektionen mit *Mycobacterium avium intracellulare*, CMV, akuten bakteriellen Pneumonien, EBV, Chlamydien, Mykosen und Toxoplasmapneumonien. Bei Aids sehen lymphoide interstitielle Bilder ähnlich aus.

Therapie

Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Pentamidine sind die Therapien der Wahl (Tabelle 8.35). 75% der Patienten sprechen auf TMP-SMZ an. Die orale Dosierung beträgt 20 mg/kg KG Trimethoprimkomponente aufgeteilt auf 3–4 Gaben. Die i. v.-Dosis beträgt 15 mg/kg KG in 3–4 Gaben. Die orale Therapie führt in 10 Tagen zum Erfolg, bei Aids empfiehlt sich eine Therapie von 3 Wochen. Aids-Patienten zeigen häufig Nebenwirkungen wie makulopapulöse Exantheme mit Fieber.

Die bevorzugte Anwendung von Pentamidine erfolgt i. v. oder i. m., die Aerosolform ist unsicher. Da die Nebenwirkungsrate höher ist als bei TMP-SMZ wird Pentamidine seltener genommen. Die Dosierung beträgt 4 mg/kg KG/Tag als Infusion über 1 h.

Andere wirksame Substanzen sind Dapson und Primaquine plus Clindamycin.

TMP-SMZ und Pentamidine sind präventiv einsetzbar (Dosierungen: TMP-Basis 5 mg/kg KG täglich oder an 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche). Mit TMP/SMX kann eine 100%ige Prävention erzielt werden.

Pentamidine-Aerosol einmal pro Monat 300 mg erzielt eine 90%ige Sicherheit.

Andere Parasiten

Neben *Pneumocystis carinii* kommen noch eine Reihe anderer Parasiten als Pneumonieerreger in Frage:

- Lungenegel (*Paragonimus*),
- postnatale Toxoplasmoseinfektionen,
- Trichinen (*Trichinella spiralis*),
- Nematoden wie *Ascaris lumbricoides* und *Toxocara canis et cati*.

Diese Erreger sind bei Kindern naturgemäß selten, bei unklaren Pneumonien oder ungeklärter Eosinophilie aber zumindest differentialdiagnostisch zu überlegen.

Pneumonien bei Immunsuppression

Bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-Seropositivität oder Aids, akuten Leukämien, Lymphomen,

Knochenmarkstransplantationen, Transplantationen anderer Organe (Leber, Lunge, Herz), Hypo- und Agammaglobulinämien, chronischer mukokutaner Kandidose und chronischer granulomatöser Erkrankung liegt eine Immundepression vor, die zahlreiche Infektionen begünstigen kann. Dabei sind die häufigsten viralen Erreger CMV, RSV, HSV, Parainfluenza- und Adenoviren, darüber hinaus kommen Infektionen mit Bakterien und Pilzen vor. Die „klassische“ Infektion bei Aids erfolgt durch *Pneumocystis carinii* (s. oben), daneben auch *M. tuberculosis* und *M. avium-intracellulare*-Komplex. Diese Infektionen können zu einer Beteiligung der Lunge, meist in Form von pneumonischen Infiltraten führen. Auch Parasiten wie *Toxoplasma* sind als Pneumonieerreger nicht auszuschließen. Gerade bei immunsupprimierten oder -inkompetenten Patienten sind prophylaktische Maßnahmen wie TMP/Sulfonamid oder Ganciclovir erforderlich. Kinder mit Malnutrition und HIV-Positivität, etwa in Ländern der Dritten Welt sind in besonderem Maße infektionsgefährdet.

ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb der ersten 3 Lebensjahre sind Viren als Pneumonieerreger häufig. Eine sichere klinische, radiologische oder labormedizinische Abgrenzung zu bakteriellen Pneumonien ist nicht möglich. RS-Viren und Parainfluenzaviren nehmen vor Adeno- und Influenzaviren den führenden Platz ein. Schwere Krankheitsbilder können sich bei RS- und Adenoviren ergeben. Letztere können zu Dauerschäden in Form von morphologischen Veränderungen führen. Durch den Virusantigenachweis von Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und RS-Viren im Nasensekret wurde die Diagnostik der wichtigsten Virusinfektionen auf eine verlässliche und schnelle Basis gestellt. Die therapeutischen Möglichkeiten sind beschränkt, da nur Aciclovir bei Herpes und Ribavirin in ausgewählten Indikationen bei RSV-Infektionen wirksam sind. Die Gruppe der atypischen Pneumonien umfaßt vorwiegend *M. pneumoniae* und Chlamydien, wesentlich seltener *Ureaplasma*, *Legionella* und *Pneumocystis carinii*. Bei atypischen Pneumonien sind die Therapiemöglichkeiten jedoch durch Makrolide, Tetracycline bzw. TMP-SMZ deutlich besser. Immunsupprimierte Kinder und Jugendliche sind durch vielgestaltige virale und parasitäre Pneumonien besonders gefährdet. Prophylaktische Interventionen und Präventivmaßnahmen sind hier besonders wichtig.

LITERATUR

- Correa AG (1996) Diagnostic approach to pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 11:131–138
- Götz M, Ponhold W (1997) Pneumonia in children. *Eur Respir Monogr* 2/3:226–262
- Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ et al. (1993) Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med* 329:1524–1530
- Hughes WT (1991) Pneumocystic carinii pneumonia: new approaches to diagnosis, treatment and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 10:391–399
- Johnston IDA, Strachan DP, Anderson HR (1998) Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med* 338:581–587
- McIntosh K (1992) Pneumonia in children. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds) *Infectious diseases*. Saunders, Philadelphia, pp 526–535
- Nohynek H, Valkeila E, Leinonen et al. (1995) Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis* 14:484–490
- Peter G (ed) (1997) *Red book: Report of the Committee on infectious diseases*, 24th edn. American Academy of Pediatrics 1997, Elk Grove Village, IL
- Popow-Kraupp T (1994) Infektionen mit respiratorischen Viren. *Therap Umschau* 51:563–568
- Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR et al. (1997) Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 100:937–942
- Roos R (1993) Pneumonien bei Neugeborenen und jungen Säuglingen. *Monatsschr Kinderheilkd* 141:439–449

J. ROESLER

8.12.1**Ätiologie und Pathogenese**

Pilzinfektionen der Lunge können eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen. Es gibt eine ganze Reihe von z.T. offensichtlichen und z.T. schwierig zu erfassenden Faktoren, die eine Pilzinfektion begünstigen können. Zu nennen sind hier die in Übersicht 8.32 aufgeführten primären und sekundären Abwehrschwächen sowie eher lokale und unspezifische Einflußfaktoren (Übersicht 8.33). Insgesamt sind pathogene Pilze also typische Opportunisten, wobei *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* am häufigsten vorkommen.

Übersicht 8.32. Beispiele für primäre und sekundäre Abwehrschwächen mit Pilzinfektionen

- Maligne Erkrankungen
- Chemotherapie
- Langdauernde Steroidbehandlung
- Behandlung der Abstoßung von transplantierten Organen
- Mangelernährung, Proteinverlust, langandauernd katabole Stoffwechsellaage
- Infektionen mit immunsuppressiven Viren
- Neutropenien
- Angeborene T-Zell- und Phagozytenfunktionsdefekte

Übersicht 8.33. Beispiele für eher lokale oder unspezifische Risikofaktoren für Pilzinfektionen

- Langliegender zentraler Venenkatheter,
- Sekretstau in der Lunge (z.B. in Bronchiektasen),
- Diabetes mellitus,
- Behandlung mit Antibiotika,
- Praematurität,
- Intensivmedizinische Behandlung,
- Hormonelle Faktoren.

Candidaspezies besiedeln als transiente Saprophyten periphere Schleimhautbereiche (z.B. die Mundschleimhaut). Sie können bei Störungen des lokalen ökologischen Milieus (z.B. *hormonelle Einflüsse, Antibiotika*) ein Übergewicht bekommen und rasenartige Belege bilden. Bei weiteren begünstigenden Faktoren (Übersicht 8.32, 8.33) können sie dann in die Lunge gelangen. Aspergillussporen finden sich in der Umwelt ubiquitär, können aber Abwehrgeschwächte bei massiver Freisetzung in die Atemluft lebensbedrohlich gefährden. Beispiele für mögliche Quellen von Aspergillussporen als Schwebepartikel in der Atemluft:

- feuchte Wände und Tapeten im Wohnbereich,
- Abriß- oder Renovierungsarbeiten,
- rottendes organisches Material (z.B. Holz, Kompost, Laub, Heu, Stallmaterial).

In seltenen Fällen sind partiell Abwehrgeschwächte bis in ein höheres Lebensalter hinein völlig symptomfrei und entwickeln eine invasive Pilzpneumonie als lebensbedrohliche Erstmanifestation.

Pilze können durch Ausbreitung über die Larynx- und Trachealschleimhaut, durch Aspiration (z.B. *candidahaltige Verdauungssekrete*), durch Sporeninhalation oder – bei systemischen Mykosen – hämatogen in die Lunge gelangen. Umgekehrt ist das Anwachsen von Pilzen in der Lunge häufig der Ausgangspunkt für invasive und systemische Mykosen insbesondere auch mit ZNS-Befall.

8.12.2**Klinik**

Einen Überblick über die klinischen Erscheinungsformen der Pilzpneumonien gibt die Übersicht 8.34.

Aspergillus-induziertes Asthma und allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Im Bronchialsystem auskeimende Sporen rufen allergische Reaktionen hervor und führen dadurch zur

Übersicht 8.34. Klinische Erscheinungsformen eines Pilzbefalles der Lunge

- Überwiegend bronchial-obstruktive Symptomatik
 - Aspergillus induziertes Asthma
 - Allergisch bronchopulmonale Aspergillose
- Überwiegend restriktive Symptomatik
 - Aspergillus induzierte exogen allergische Alveolitis
- Aspergillom
- Invasive Formen: Lokale oder ausgedehnte Pilzinfiltrate im Lungengewebe, auch mit überwiegend bronchial-obstruktiver oder restriktiver Begleitsymptomatik möglich!

Bronchusobstruktion. Bei der ABPA, die u. a. bei der Mukoviszidose vorkommt, findet zusätzlich eine entzündliche Mitreaktion des Lungparenchyms statt. Peribronchiale Infiltrate, Fibrose und Bronchiektasen können die Folge sein.

Durch Aspergillus induzierte exogen allergische Alveolitis (EAA)

Fieberschübe, Husten, Dyspnoe bei ausgeprägter Diffusions- und restriktiver Ventilationsstörung stehen klinisch im Vordergrund und sind Folge von massiven Sporeneinhalationen. Pathogenese und diagnostische Kriterien sind prinzipiell die gleichen wie sonst bei der EAA. Auch auf die seltene Möglichkeit, daß Aspergillen langsam fibrosierende Prozesse auslösen können, sei hingewiesen.

Aspergillom

Diese Manifestation entsteht in präformierten Höhlen oder Kavernen, die durch andere pathologische Prozesse hervorgerufen wurden (z. B. *Staphylokokkenpneumonie*, *durch Echinokokken bedingte Zysten*, *Tuberkulose*). Detritus von der Höhlenwand wird dabei vom Myzel durchwachsen. So entsteht ein kugeliges Gebilde, das manchmal plötzlich ausgehustet wird.

Invasive Pilzpneumonie

Sie ist eine typische Komplikation von Abwehrschwächen im Bereich des T-Zell- oder Phagozytensystems. Sowohl bei sonst scheinbar Gesunden als

auch beim schwer vorgeschädigten Patienten kann sie schleichend verlaufen und lange Zeit nur diskrete Symptome hervorrufen: Husten, leichte Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, leichte bis mittelgradige Temperatursteigerung, mäßig erhöhte systemische Entzündungsparameter (BSG, CRP) und Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Solche Symptome können aber im Anfangsstadium und auch bei schon erfolgter Ausbreitung ganz oder teilweise fehlen. Atmen partiell Abwehrgeschwächte massiv Aspergillussporen ein, so können als anderes Extrem aufgeführte, heftige hypererge Erscheinungen, wie aspergillusinduziertes Asthma, ABPA oder EAA, mit einer Pilzinvasion des Lungengewebes einhergehen und in seltenen Fällen sehr rasch zum Tode führen. Natürlich kann die Symptomatik auch zwischen diesen Extremen liegen. Langanhaltende Neutropenien, stark ausgeweitete invasive Pilzinfektionen und ein schlechter Allgemeinzustand sind allgemein prognostisch ungünstige Faktoren.

8.12.3

Diagnostik

Einen Überblick über die verschiedenen diagnostischen Verfahren gibt Übersicht 8.35.

Pilznachweis und bildgebende Verfahren

Einen ersten Hinweis auf eine Pilzinfektion kann bereits das Nichtansprechen von Infiltraten und/oder systemischen Entzündungszeichen auf Antibiotika geben. Leider können alle Methoden, die einen Pilzbefall nachweisen sollen, versagen. Bei allen Formen mit hypererger Komponente (aspergillusinduziertes Asthma, ABPA, EAA) *geben Hauttests auf Aspergillusantigen*, die nach verschiedenen Zeiten (z. B. 20 min, 8 h, 48 h) abzulesen sind, bzw. präzipitierende *Antikörper* wichtige Informationen zur möglichen Exposition (s. S. 822). Ebenfalls nur Hinweischarakter haben Titer und Titerverläufe von spezifischen Antikörpern, sofern der Patient überhaupt in der Lage ist, sie zu bilden. Der Nachweis von Pilzantigen im Serum und das Anwachsen von Pilzen in der Blutkultur bei Verdacht auf invasive Formen sind schon härtere Kriterien. Sie sind jedoch oft falsch-negativ, seltener falsch-positiv durch Kontaminationen. In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit ist nur ein massiver Pilznachweis (Candida, Aspergillus) relevant, bei spärlichem Nachweis dagegen ist eine Kontamination nicht ausgeschlossen. Die Trefferquote einer transbronchialen Biopsie ist gering, der histologische Nachweis ins Gewebe infiltrierender Pilze jedoch beweisend. Eindeutig am

Übersicht 8.35. Diagnostik eines Pilzbefalles der Lunge

- Als Einzelbefund nur Hinweisscharakter, Fehlen schließt Infektion nicht aus:
 - Hautteste auf Pilzantigene
 - Spezifisches IgE
 - (Präzipitierende) Antikörper, Titerverläufe
 - Pilznachweis im (provozierten) Sputum
 - Nichtansprechen von Infiltraten und/oder Entzündungsparametern auf Antibiotika
- Härtere Kriterien, Nachteile: geringe Trefferquote oder Kontaminationsanfälligkeit
 - Pilzantigen im Serum
 - Anwachsen von Pilzen in der Blutkultur
 - Nachweis im Blut oder Gewebe mit Polymerase-Kettenreaktion
 - Massiver Nachweis in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit, evtl. Candidarasen im Bronchialsystem
 - Transbronchiale Biopsie
 - Thorakoskopisch gestützte Lungenbiopsie
- Beste Trefferquote
 - Offene Lungenbiopsie
- Bildgebende Verfahren
 - Nativröntgenbild (bei fehlender Abwehr geringer Befund – trotz starken Befalls)
 - Hochauflösendes Computertomogramm (bei Neutropenien sind bestimmte Befunde fast beweisend)

besten (leider aber auch nicht 100%ig sicher) ist die Trefferquote bei einer gezielten offenen Lungenbiopsie. Manchmal ist es einfacher, den Pilznachweis in anderen Organbereichen zu führen (z. B. Aspergillusschleim in einem Thoraxwandabszeß). Auch bestimmte Befallsmuster anderer Organe können wegweisend sein (z. B. Candidainfiltrate in den Nieren mit entsprechenden Urin- und Ultraschallbefunden).

Sofern eine invasive Aspergilluspneumonie in Frage kommt, ist häufig selbst beim schwerkranken Patienten die invasive Diagnostik bis hin zur offenen Lungenbiopsie gerechtfertigt, da nur der Nachweis der Pilze die maximale nebenwirkungsreiche, aber dann nicht selten doch noch lebensrettende Therapie begründet.

Eine Ausnahme bilden neutropenische Phasen bei Chemotherapie. Hier kann ein hochauflösendes Computertomogramm der Lunge oft so charakteristische Befunde (z. B. Verdichtungen durch periphere

rundliche oder keilförmige Nekrosen im Verlauf von Gefäßen durch Thrombosierungen bzw. Infarzierungen) liefern, daß mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit von einer Pilzinfektion auch ohne Direktnachweis ausgegangen werden kann. Im Nativröntgenbild sind die Befunde bei Patienten, die keine Infiltrate bilden können, oft sehr diskret und uncharakteristisch. Bei Aspergillusinfektionen von Patienten mit septischer Granulomatose (CGD) treten diffus flächenhafte oder miliare Infiltrate oder einer EAA (seltener einer ABPA) entsprechende Röntgenbilder in Erscheinung. Leider ist die Differentialdiagnose zu anderen Erregern bei dieser und anderen Grunderkrankungen oft schwierig.

Bedeutung der immunologischen Diagnostik

Mit der immunologischen Diagnostik sollte untersucht werden auf:

- (partielle) T-Zellstörung,
- Neutropenien und
- Phagozytenfunktionsstörungen.

Im Gegensatz zu früher muß heute von folgendem Grundsatz ausgegangen werden: Bei *jeder* Manifestation einer aspergillusinduzierten Erkrankung, also auch bei den hyperergen Formen – mit überwiegend bronchial-obstruktiver oder restriktiver Symptomatik – müssen begünstigende Grunderkrankungen abgeklärt bzw. ausgeschlossen sein, bevor mit einer Steroidtherapie begonnen wird. Das Übersehen einer Abwehrschwäche (z. B. partielle T-Zelldefekte, Formen einer CGD einschließlich eines Konduktorinnenstatus) kann sonst tödliche Folgen haben. Bei Candidainfektionen sind die ungewöhnliche Ausbreitung und Hartnäckigkeit oder der Befall innerer Organe auf eine Abwehrschwäche verdächtig (z. B. HIV-Infektion, schwerer kombinierter Immundefekt).

8.12.4**Grundzüge der Prophylaxe und Therapie**

Einen Überblick gibt die Übersicht 8.36. Wo immer möglich, ist natürlich die die Pilzinfektion begünstigende Grunderkrankung oder Abwehrstörung zu therapieren (z. B. Gabe von G-CSF bei Neutropenien oder Kombinationen von antiretroviralen Medikamenten bei HIV). Prophylaktische lokale und systemische Gabe von Antimykotika ist bei stärker gefährdeten Patienten indiziert (z. B. unter Chemotherapie oder bei CGD). Ferner sind solche Patienten bezüglich einer Expositionsprophylaxe zu beraten.

Neben der Vermeidung weiterer Expositionen ist bei den aufgeführten hyperergen Formen mit über-

Übersicht 8.36. Prophylaxe und Therapie eines Pilzbefalls der Lunge

- Grundsätzliches:
 - Behandlung der Grunderkrankung oder immunologischen Störung
 - Expositionsprophylaxe
 - Lokale oder systemische Prophylaxe mit Antimykotika
- Bei hyperergen Formen ohne Immundefekt (mit überwiegend bronchial-obstruktiver oder restriktiver Symptomatik)
 - Lokale oder systemische Steroidbehandlung
 - Zusätzliche orale Behandlung mit Antimykotika oft sinnvoll
- Bei invasiven Formen (oder hyperergen Formen mit Immundefekt):
 - Fluconazol, bei *Candida albicans* oft – aber nicht immer – ausreichend
 - Amphotericin B, ausreichend lange und hoch dosiert
 - Zusätzlich, weiterführend oder als Rezidivprophylaxe: Itraconazol oral, Spiegelkontrolle
 - Gute Prophylaxe, Überwachung und Therapieanpassung bezüglich Nebenwirkungen
 - Bei drohender Ateminsuffizienz: vorsichtige zusätzliche Steroidgabe
 - Evtl. Granulozytentransfusionen und G-CSF-Gabe (zur Apoptosehemmung), zeitlichen Abstand zur Amphotericin B Gabe einhalten!
 - In Zukunft evtl. Gabe von Terbinafin, Vorikonazol oder anderen Weiterentwicklungen
 - Bei Aspergillom und lokaler Pilzinvasion:
 - Resektion erwägen

wiegend bronchial-obstruktiver oder restriktiver Symptomatik nach Ausschluß einer Abwehrschwäche die Behandlung mit Steroiden entscheidend. Je nach Ausprägung der Symptome werden das Asthma mit topischen, die ABPA und die EAA mit systemischen Steroiden (1–2 mg Prednisolon/kg KG) behandelt. Die zusätzliche Gabe von Itraconazol (10 mg/kg KG) hat sich insbesondere bei der ABPA bei Mukoviszidose durchgesetzt.

Liegt eine T-Zell- oder Phagozytenstörung vor, so werden hypererge Formen wie invasive Pilzpneumonien behandelt. Nur bei bedrohlicher Symptomatik ist dann die vorsichtige zusätzliche systemische Gabe von Steroiden angezeigt.

Beim Aspergillom und lokalisierter Pilzinvasion ist neben der medikamentösen Behandlung eine Resektion zu erwägen.

Zur Behandlung von systemischen Infektionen mit *Candida albicans* reicht in vielen, aber längst nicht allen Fällen, Fluconazol aus. Bei Frühgeborenen gibt es bei einer Dosierung von 5 bis maximal 10 mg/kg KG relativ wenig Nebenwirkungen. Andere Candidaspezies sind z.T. primär gegen Fluconazol resistent (z.B. bei HIV).

Für invasive Aspergillus-pneumonien ist Amphotericin B nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Nach Gabe der Testdosis (1 mg) sollte bei massivem Pilzbefall so rasch wie möglich auf die volle Dosis (1 bis maximal 1,5 mg/kg KG pro Tag) gesteigert werden. Entscheidend sind die Prophylaxe, Überwachung und Therapie der Nebenwirkungen. Bei Unverträglichkeit sollte auf die leider sehr teure liposomale Form übergegangen werden (bis maximal 8 mg/kg KG und Tag). Unterstützende Maßnahmen sind die Gabe von Flucytosin und in speziellen Fällen Granulozytentransfusionen, evtl. kombiniert mit G-CSF-Gaben zur Hemmung der Apoptose. Der zeitliche Abstand der Transfusion zur Amphotericin-B-Infusion vermindert die akuten (pulmonalen) Nebenwirkungen. Bei Nichtansprechen auf Amphotericin B ist hochdosiertes Itraconazol oft noch wirksam. Leider steht es bisher nur in oraler Applikationsform zur Verfügung, wird bei manchen Patienten nur unzuverlässig resorbiert und sehr unterschiedlich metabolisiert. Eine kombinierte Anwendung mit Amphotericin B ist wegen gegenseitig hemmender Wechselwirkungen im Pilzmetabolismus nicht unumstritten, wird von vielen Zentren aber dennoch durchgeführt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist fraglich. Bei persistierenden Abwehrschwächen muß aggressiv und lange genug (mindestens 6 Monate insgesamt) behandelt werden. Bei wiederkehrender Abwehrfunktion (z.B. nach Chemotherapie) wird die Häufigkeit der Gaben reduziert und eine (nicht zu frühzeitige) Verkürzung der Behandlungsdauer vorgenommen. Bei persistierenden Abwehrschwächen sind Rezidive häufig. Eine lebenslange Prophylaxe (z.B. mit Itraconazol) kann angezeigt sein.

Neue Medikamente, deren Wirkungsspektrum Aspergilluspezies umfaßt, sind in der Entwicklung (Vorikonazol, Terbinafin). Sie könnten die antimykotische Therapie sehr bereichern, falls sich erste Untersuchungsergebnisse bestätigen, die folgende Vorteile andeuten: gute Wirksamkeit, geringes bzw. anderes Nebenwirkungsspektrum, vorteilhafte Applikationsform. Bei gefährdeten Patienten könnten diese Wirkstoffe in Zukunft evtl. schon bei vagem Verdacht auf bedrohliche Pilzinfektionen indiziert sein und die Bedeutung invasiver Diagnostik vermindern.

Generell sollte außer bei schlechter Prognose der Grunderkrankung konsequent alles getan werden,

die Pilzinfektion zu besiegen. Auch bei einigen, zunächst aussichtslos erscheinenden Fällen, ist es (einschließlich durch Knochenmarktransplantation mit spezieller Behandlung während der Aplasie) doch noch gelungen, eine vollständige Heilung zu erzielen.

LITERATUR

- Edwards JE (1997) International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 25:43–59
- Heizmann WR (1993) Systemische Pilzinfektionen. Diagnostik, Prophylaxe und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Jacobs RF, Bradsher RW (1990) The mycoses. In: Chernick V, Kendig EL (eds) Disorders of the respiratory tract in children. Saunders, Philadelphia, pp 787–798
- Logan PM, Müller NL (1996) CT manifestations of pulmonary aspergillosis. *Crit Rev Diagn Imaging* 37/1:1–37
- Lörcher U, Schmidt H (1996) HR-CT der Lunge. Thieme, Stuttgart New York, S 48–54, 128
- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (1990) Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York London, pp 1942–2031
- Medoff G, Kobayashi G, Starke JR (1992) Pulmonary infections due to actinomyces and nocardia, and pulmonary mycoses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds) Pediatric infectious diseases. Saunders, Philadelphia, pp 271–281
- Nowrouzion MR (1997) Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen. In: Zeller, zur Hausen (Hrsg) Onkologie; Grundlagen Diagnostik Therapie Entwicklungen. Ecomed, Landsberg/Lech, S 1–35
- Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobigrot-Kleinman D, Santos JI (1997) Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res* 28:229–232
- Raeder E, Freihorst J, Ringe H, Rösen-Wolff A, Hardt H von der, Gahr M, Roesler J (1997) Diagnostische Falle exogen allergische Alveolitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 145:810–814
- Roesler J, Battermann F, Freihorst J, Hardt H von der (1995) Die invasive Lungensaspergillose als lebensbedrohliche Komplikation bei der septischen Granulomatose. *Monatsschr Kinderheilkd* 143:100–107
- Scholz H, Belohradsky BH, Kreth W, Roos R, Stehr K (1997) Handbuch 1997. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Futuramed, München, S 185–188, 200–210
- Webb WR, Müller NL, Naidich DP (1996) High-resolution CT of the lung. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, pp 186–187

U. BIENZLE

8.13.1**Paragonimiasis (Lungenegel)**

Egel (Trematoden) der Gattung *Paragonimus* befallen bevorzugt die Lunge, seltener das Gehirn, Organe des Bauchraums und gelegentlich die Haut. Abhängig von der Stärke des Parasitenbefalls entwickelt sich eine *Bronchitis mit Hämoptyse*. Komplikationen sind *Bronchopneumonie* und *Lungenabszeß*, häufig mit Pleurabeteiligung.

Parasitologie

Unter den zahlreichen Lungenegeln verursacht nur die Gattung *Paragonimus* Erkrankungen beim Menschen. Die zwittrigen, rotbraunen, bohnenförmigen Egel sind 8–14 mm lang, 4–8 mm breit und 2–4 mm dick. Sie leben in Zysten der Lunge und produzieren Eier, die mit dem Sputum ausgehustet oder verschluckt werden. Die Eier sind goldbraun gefärbt, gedeckelt, 90–120 µm lang und 60 µm breit.

Eier, die ins Wasser gelangen, entwickeln sich zuerst in Süßwasserschnecken und anschließend in Krabben, Krebsen und Langusten zu Metazerkarien, die beim Verzehr ungekochter Schalentiere vom Menschen aufgenommen werden. Nach Penetration der Darmwand findet die abschließende Entwicklung in der Bauchwand oder der Leber statt. Die erwachsenen Egel durchwandern das Zwerchfell und siedeln in der Lunge. Die Lebensdauer der Würmer beträgt bis zu 20 Jahre.

Epidemiologie

Lungenegelinfektionen kommen in Asien, Afrika und Süd- und Mittelamerika vor. Wahrscheinlich sind weltweit mehr als 20 Millionen Menschen infiziert. Die wichtigsten Spezies sind *P. westermani* (China bis Indien), *P. miyazakii* (Japan), *P. africanus* und *P. uterobilateralis* (West-, Zentral- und Südafrika) sowie *P. kellicotti* und *P. mexicanus* (Mexiko bis Venezuela). *Ernährungsgewohnheiten* bestimmen die Verbreitung der Erkrankung. Gerichte aus rohen Krabben und Krebsen sind z. B. in Asien beliebt, rohe

Krebse werden in Westafrika zur Steigerung der Fruchtbarkeit verzehrt (junge Mädchen). Mißernten und Bürgerkriege führen zu einer Zunahme der Infektionshäufigkeit. Selten sind Infektionen durch orale Aufnahme von infektiösen Zwischenstadien, die bei der Verarbeitung von rohen Schalentieren an Händen oder Geräten haften.

Ätiologie

Nach der Durchwanderung von Zwerchfell und Pleura kommt es zur Absiedlung der erwachsenen Egel in der Nähe der Bronchien, besonders im *rechten oberen Quadranten* der Lunge. Sie verursachen eine entzündliche Reaktion, die Ansammlung von Makrophagen, Neutrophilen, Eosinophilen und Exsudat. Die entzündliche eosinophile Reaktion kann im Laufe der Zeit durch eine dünne fibrotische Wand zystisch begrenzt werden. Die Zysten haben einen Durchmesser von 1–5 cm und sind mit dunkelbrauner Flüssigkeit gefüllt.

Die Zystenwand zerreißt während der Eiausscheidung. Die Eier werden entweder ausgeschieden oder bleiben im Lungengewebe liegen und verursachen eine granulomatöse Reaktion. Eier, die in rupturierte Gefäße gelangen, führen zu ektopischer Absiedlung in Darmwand, Mesenterium, Peritoneum, Leber, Niere, Myokard und Haut und dort ebenfalls zu granulomatösen Entzündungsreaktionen. Gehäuft tritt eine zerebrale Absiedlung bei Kindern auf.

Entleerte Zysten oder solche mit abgestorbenen Würmern werden zu Kavernen oder Atelektasen umgewandelt und können verkalken. Sekundäre bakterielle Infektionen, chronische Bronchitiden und Pneumonien sowie Bronchiektasen sind häufige Komplikationen.

Klinik

Bei geringem Parasitenbefall kann die Infektion symptomlos verlaufen.

Im Frühstadium der Erkrankung, von der Durchwanderung der Darmwand bis zur Absiedlung in der Lunge, treten selten Bauchschmerzen, Durchfälle

und allergische Hauterscheinungen auf. Die Phase der Lungenabsiedlung kann mit Brustschmerzen, trockenem Husten und Fieber verbunden sein. Es findet sich eine Eosinophilie und Leukozytose.

Mit zunehmender Krankheitsdauer treten Zeichen einer chronischen Bronchitis auf. Charakteristisch ist der persistierende, oft blutig tingierte Husten mit zähflüssigem Auswurf von braunroter Farbe. Hämoptysen sind häufig, jedoch selten lebensbedrohlich.

Meist verläuft die Erkrankung ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Bei starkem Befall und bei Komplikationen wie Abszeßbildung, Bronchopneumonie, entzündlicher Pleurabeteiligung oder Pneumothorax ist die Mortalität erheblich.

Diagnostik

Zurückliegende Reisen in Infektionsgebiete und der Verzehr von rohen Krabben und Krebsen sind Voraussetzung für eine Infektion. Das klinische Bild kann uncharakteristisch sein. Typisch sind chronischer Husten mit zähem, braunrotem Sputum, Blutbeimengungen und Hämoptysen.

Im Röntgenbild finden sich im Frühstadium uncharakteristische Infiltrate. Später lassen sich Zysten mit zentraler Aufhellung ohne Zeichen eines Flüssigkeitsspiegels und, pathognomonisch, einer *sichelartigen Verdichtung* entlang der Zystenwand erkennen. Dazu kommen bei entsprechenden Komplikationen die röntgenologischen Zeichen von Bronchopneumonie, Abszessen, Verkalkungen, Kavernen und Pleuraergüssen.

Die Diagnose einer Paragonimiasis wird durch den Nachweis von Eiern in Sputum oder Stuhl gesichert. Erwachsene Würmer werden nur sehr selten expektoriert. Ihr Nachweis gelingt in Resektionspräparaten.

Der Antikörpernachweis im Serum (ELISA, Immunoblot) ist sensitiv und spezifisch. Durch die Verwendung hochgereinigter Wurmantigene lassen sich Kreuzreaktionen mit anderen Helminthen weitgehend ausschließen. Der Antikörpernachweis gelingt auch in Pleuraergüssen.

Differentialdiagnostisch muß immer eine Tuberkulose ausgeschlossen werden. Beide Erkrankungen können gemeinsam vorkommen. Weitere Differentialdiagnosen sind Lungenabszesse unterschiedlicher Genese, Echinokokkuszysten und Fremdkörper.

Therapie

Mit Praziquantel (z. B. Biltricide) 3mal 25 mg/kg KG/Tag für 3 Tage wird in nahezu allen Fällen eine Heilung erzielt. Nebenwirkungen der Therapie sind

selten und mild und bestehen in Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und abdominellen Beschwerden.

Die Eiausscheidung sistiert innerhalb weniger Tage. Die Lungeninfiltrate bilden sich nur langsam zurück. Auch der Nachweis von Antikörpern ist in absteigender Konzentration noch über mehrere Monate möglich.

8.13.2

Echinokokkose (Hydatidose) durch *E. granulosus* und *E. multilocularis*

Die Infektion mit *Echinococcus granulosus* (Hundebandwurm) führt zu raumfordender unilokulärer zystischer Hydatidose, meist in der Leber, seltener in Lunge, Niere und in anderen Organen.

Bei Infektion mit *Echinococcus multilocularis* (kleiner Fuchsbandwurm) entwickelt sich eine tumorartig infiltrativ wachsende, alveoläre, multilokuläre Hydatide, ganz vorwiegend in der Leber und nur sehr selten in der Lunge und in anderen Organen.

Parasitologie

Die Endwirte der reifen Bandwürmer sind für *E. granulosus* (3–10 mm lang) der Hund und für *E. multilocularis* (1–5 mm lang) der Fuchs, seltener Hund und Katze. Beide Zestoden bestehen aus 3–5 Gliedern (Proglottiden). Sie besiedeln den Dünndarm und mit dem Kot werden abgeschnürte Proglottiden, die jeweils mehrere hundert Eier enthalten, ausgeschieden. Der Mensch, als Zwischenwirt, infiziert sich durch engen Kontakt mit Tieren oder über kontaminierte Früchte (Blaubeeren, Walderdbeeren).

Im Duodenum schlüpfen die Larven aus den angedauten Eiern, durchbrechen die Darmwand und werden durch den Blutstrom in das Endorgan transportiert. Dies ist bei *E. granulosus* in 50–70% die Leber, in 20–30% die Lunge und in weniger als 10% Gehirn, Herz und Skelettsystem. *E. multilocularis* befällt nahezu ausschließlich die Leber.

Als natürliche Zwischenwirte dienen bei *E. granulosus* Schafe, Rinder und Schweine. Der Hund wird nach Verfütterung von mit Hydatiden infiziertem Fleisch zum Endwirt. Die Verbreitung von *E. multilocularis* verläuft über einen Fuchs-Nagetier-Zyklus.

Epidemiologie

E. granulosus tritt in Gebieten mit Schafzucht in Südamerika, selten in den USA und Kanada, in Nord- und Ostafrika (weltweit höchste Infektionsrate in Kenia und Uganda), im Mittelmeerraum und dem Gebiet der früheren Sowjetunion auf. In Deutschland

kommt er beim Menschen nur noch selten vor, Nutztiere sind in weniger als 1% mit Parasiten befallen. Durch Einwanderung aus Endemiegebieten ist die Prävalenz in Europa und den USA erheblich angestiegen.

E. multilocularis ist in Mitteleuropa und Russland verbreitet und findet sich selten in den USA. Süddeutschland, Österreich, Schweiz und Zentralfrankreich sind Endemiegebiete. In der Schweiz, in der im Gegensatz zu Deutschland eine Meldepflicht besteht, werden jährlich 10–15 Fälle von alveolärer Echinokokkose erfaßt.

Ätiologie

Im Endorgan entwickelt sich bei *E. granulosus* eine expansiv wachsende, unilokuläre, blasenförmige Hydatide mit einer die Innenfläche auskleidenden Keimschicht. Aus dieser wachsen durch Abschnürung Bandwurmkopfanlagen (Protoskolizes) heran, die sich von der Wand ablösen und als Hydatidensand in der Flüssigkeit schwimmen oder sedimentieren. Die Zysten sind häufig gekammert und mit klarer, gelblicher Flüssigkeit gefüllt. Ihre Größe und Ausdehnung im Endorgan wird durch die Wachstumsdauer, das umgebende Gewebe und die angrenzenden Strukturen bestimmt. Meist erreichen sie eine Größe von 5–10 cm, in seltenen Fällen sogar einen Durchmesser von mehr als 25 cm.

Die Zystenwand kann sich zu einer mehrschichtigen bindegewebigen Membran entwickeln. Bleibt die Zystenwand dünn kommt es zu Ruptur, allergischen Reaktionen auf den Zysteninhalt und sogar Streuung von viablen Tochterzysten. Einige Zysten bleiben über viele Jahre fertil, andere sterben ab, kollabieren oder entwickeln regressive Veränderungen mit Nekrose und Fibrosierung (keine Verkalkung). Bakterielle Besiedlung führt zu Abszeßbildung und Pneumonie.

E. multilocularis wächst von einer äußeren Keimschicht infiltrierend zu einem Netzwerk von kleinblasigen oder soliden Tochterzysten heran. Diese multilokuläre Echinokokkose kann in angrenzende Gewebe (Zwerchfell, Pleura, Lunge) infiltrieren oder durch Ablösung von Tochterzysten über das Gefäßsystem in andere Organe metastasieren. Beim Menschen ist die multilokuläre Echinokokkose jedoch häufig steril.

Klinik

Die meisten Patienten mit *E. granulosus*-Infektion haben nur eine Zyste. In etwa 30% finden sich multiple Zysten und Zysten in mehreren Organen. Lungenzysten wachsen schnell, v. a. bei Kindern.

Die klinischen Erscheinungen sind abhängig von Zahl, Lokalisation, Wachstum und Sekundärveränderungen der Zysten. Kleine Zysten in der Lunge können über Jahre symptomlos bleiben und werden dann zufällig bei einer Röntgenkontrolle entdeckt. Oft sind die Symptome uncharakteristisch und bestehen in Fieber, Husten und Brustschmerzen. Bei größeren Zysten kommt es zu Dyspnoe, Hämoptyse, Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Wachstumsverzögerung. Verdrängungserscheinungen, die durch große Zysten entstehen, sind von der Lokalisation abhängig.

Bei etwa 10% der Patienten treten schwere Komplikationen auf. Es kann zur Ruptur einer Zyste kommen. Die dadurch hervorgerufenen allergischen Erscheinungen können bis zum anaphylaktischen Schock reichen. In etwa einem Drittel der Fälle rupturieren die Zysten in den Pleuraraum oder in das Bronchialsystem. Weitere schwere Komplikationen entstehen durch die Sekundärinfektion durchlässiger oder rupturierter Zysten (Lungenabszeß, eosinophile Pneumonie, Pleuraempyem) oder durch die Aussaat von Tochterzysten in weitere Lungenbereiche oder in andere Organe.

E. multilocularis befällt nur sehr selten die Lunge. Lungenbeteiligung entsteht durch hämatogene Aussaat von Tochterzysten der Leberechinokokkose oder durch infiltratives Wachstum der Leberzyste via Zwerchfell und Pleura.

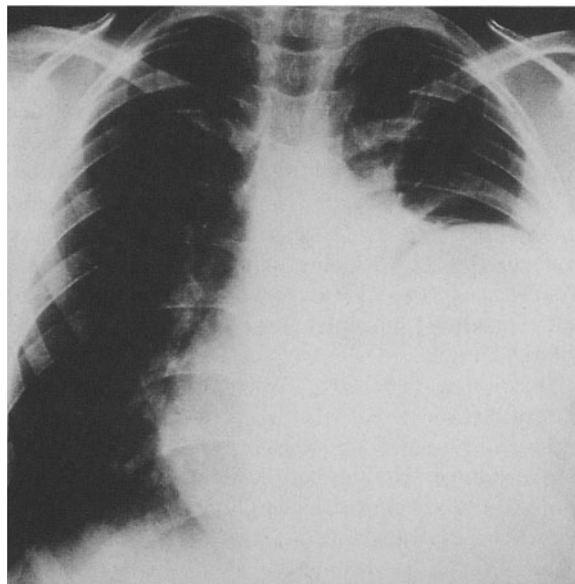
Diagnose

Anamnese und klinische Symptomatik geben selten (Aushusten von Zystenmaterial) einen Hinweis auf eine Lungenechinokokkose.

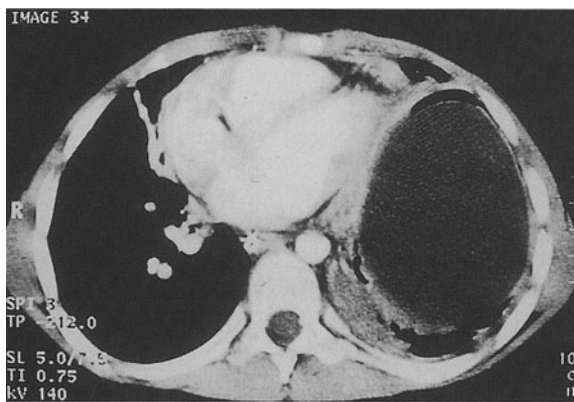
Bei *E. granulosus* wird die Verdachtsdiagnose durch die röntgenologische Darstellung der meist homogenen, scharf begrenzten Zysten mit perizystärem atelektatischem Gewebe gestellt (Abb. 8.48 a, b). Die *Sonographie* kann bei der Unterscheidung zwischen Tumor und flüssigkeitsgefüllter Zyste hilfreich sein. Pathognomonisch für *E. multilocularis* ist der sonographische Nachweis von *multiplen Tochterzysten* innerhalb einer Zyste.

Der parasitologische Nachweis läßt sich im Operationspräparat führen.

Die diagnostische Punktion der Zyste bei *E. granulosus* ist nicht ungefährlich, da es zu schweren allergischen Reaktionen durch austretende Zystenflüssigkeit und Aussaat von Tochterzysten kommen kann. Bei *E. multilocularis* ist die Punktion streng kontraindiziert.



a



b

Abb. 8.48a, b. Lungenechinokokkose eines 10-jährigen türkischen Jungen. **a** Thoraxröntgen a.-p.: massive Verschattung der unteren und mittleren Abschnitte des linken Hemithorax durch Echinokokkuszyste. Die Luftsickele am oberen Ende der Zyste (sog. „crescent sign“) erklärt sich durch Bronchusarrosion und Lufteintritt zwischen Adventitia und Ektozyste. **b** CT desselben Falles: Echinokokkuszyste im linken Hemithorax; wiederum Luft um die Zyste durch Kommunikation mit dem Bronchialsystem. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. M. Zach, Graz)

In einem hohen Prozentsatz gelingt die Diagnose durch den Nachweis spezifischer Antikörper mit ELISA, IFT und indirekter Hämagglutination (IHA; Leber 85%, Lunge 50%) oder mit Hilfe der PCR. Je jünger die Patienten sind und je kürzer die Erkrankung besteht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines serologischen Nachweises.

Eine Bluteosinophilie und IgE-Erhöhung ist nicht obligatorisch.

Therapie

Bei *E. granulosus* ist die chirurgische Entfernung das Mittel der Wahl. Symptomlose, kleine Zysten müssen nicht operiert werden. Je nach Zahl, Größe, Sitz und Veränderungen (Ruptur, Infektion) der Zysten kann eine Segmentresektion oder Lobektomie erforderlich werden. Präoperativ unter sonographischer Kontrolle oder intraoperativ unter Sicht kann die Zyste vor der Entfernung punktiert, abgesaugt und mit Injektion von 95%igem Alkohol sterilisiert werden. Dadurch werden anaphylaktische Reaktionen und Aussaat vermieden.

Evtl. begleitend und immer bei nicht sicher radikaler Operation oder bei Inoperabilität (Lokalisation, multiple Zysten) wird eine Therapie mit dem Anthelminthikum Albendazol (2mal 7.5 mg/kg KG/Tag; 3–4 Zyklen von je 4 Wochen Dauer, mit je 2 Wochen Pause) durchgeführt. Abhängig vom Erfolg können weitere Behandlungszyklen angeschlossen werden (bis zu 1 Jahr).

Bei *E. multilocularis* ist eine Operation selten möglich. Hier muß eine Therapie mit Albendazol (Dosierung wie bei *E. granulosus*), wahrscheinlich lebenslanglich, durchgeführt werden. Nach frühestens 2 Jahren kann das Medikament versuchsweise abgesetzt werden.

Nach erfolgreicher Operation sinken bei beiden Echinokokkosen die spezifischen Antikörper erst nach etwa 2 Jahren deutlich ab.

8.13.3

Eosinophiles Lungeninfiltrat (Löffler)

Diese flüchtige, herdförmige eosinophile Pneumonie – auch als Löffler-Syndrom O bezeichnet – entsteht bei der Wanderung von Wurmlarven durch die Lunge. Sie verläuft meist mit geringen Allgemeinerkrankungen, selten als schwere Erkrankung mit Fieber und asthmaähnlichen Beschwerden.

Ätiologie und Parasitologie

Das histologische Bild des Löffler-Lungeninfiltrats ist geprägt durch die Ansammlung von Eosinophilen, mononukleären Zellen, Alveolarepithelien und Exsudat in den Alveolen und einer Infiltration des Interstitiums durch Eosinophile, Lymphozyten und Plasmazellen. Es besteht Bluteosinophilie und meist eine IgE-Erhöhung.

Larven der im Menschen lebenden Nematoden (Rundwürmer) *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm), *Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus* (Hakenwürmer) und *Strongyloides stercoralis* (Zwergfadenwurm) durchlaufen in ihrem Entwicklungs-

zyklus eine Herz-Lungen-Schlund-Passage und verursachen während der Lungendurchwanderung allergische Erscheinungen.

Strongyloides stercoralis ist durch einen zweiten Entwicklungszyklus gekennzeichnet, bei dem die Larven bereits im Darm schlüpfen, die Darmwand bzw. die Haut im Perianalbereich durchbohren und in die Lunge und andere Organe gelangen (interne und externe Autoinfektion).

Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten kann es zu massiver generalisierter Autoinfektion und einem nicht selten tödlich verlaufenden Hyperinfektionssyndrom kommen (schwere Durchfälle, hämorrhagische Panenteritis, Malabsorptionssyndrom, eosinophile Pneumonie und Meningoenzephalitis).

Bei den Blutegeln *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* und *Schistosoma japonicum* durchbohren die im Wasser befindlichen Zerkarien die Haut. Die daraus entstehenden jungen Egel gelangen über das Gefäßsystem in den rechten Ventrikel, von dort über die Lungenarteriolen und Lungenvenen in den linken Ventrikel und dann in Mesenterial- bzw. Lebergefäße oder Blasengefäße.

Als *Katayama-Fieber* wird ein akutes, serumkrankheitähnliches Stadium nach massiver Erstinfektion (*S. japonicum* und *S. mansoni*) bezeichnet, das bei Reifung der Egel in der Lunge und beginnender Eiablage zu hohem Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Leukozytose mit hoher Eosinophilie und hohen Antikörperspiegeln führt. Im chronischen Stadium können erwachsene Würmer und ihre Eier als Emboli in die Lunge gelangen und zu Abszessen, Fibrose und Obstruktion führen. In schweren Fällen entsteht dadurch ein Cor pulmonale.

Auch Larven von Nematoden, die im Menschen nicht geschlechtsreif werden können, migrieren im Zufallswirt Mensch durch die Lunge, z.B. *Angiostrongylus cantonensis* (Rattenlungenwurm), *Dirofilaria immitis* (Fadenwurm) und *Toxocara canis* (Hundepulwurm).

T. canis verursacht das Larva-migrans-visceralis-Syndrom, das neben der Lungenbeteiligung zu einem okulären Syndrom mit Chorioretinitis und Makulaläsion bis zur Erblindung (*Toxocara-Ophthalmie*) führen kann.

Bei schwerem Befall mit *Trichinella spiralis* (Trichinen) kann, neben den klassischen Symptomen einer Trichinose wie Fieber, Ödeme, Myositis und evtl. Myokarditis und Enzephalitis, durch freiwerdende Toxine, Befall der Lunge durch Wurmlarven und Sekundärinfektion eine eosinophile und bakterielle Pneumonie entstehen.

Klinik

Eosinophile Lungeninfiltrate, die im Gefolge der Lungendurchwanderung von Wurmlarven entstehen, sind meist flüchtig und bleiben häufig symptomlos. Die klinischen Erscheinungen können jedoch von Temperaturerhöhungen und geringen asthmatoïden Beschwerden bis zu hohem Fieber, schwerem Husten, Atemnot und Urtikaria reichen. Die Symptome treten einige Tage nach der Infektion auf und klingen nach wenigen Tagen bis spätestens 2 Wochen wieder ab.

Auskultatorisch lassen sich die Zeichen einer asthmatoïden Bronchitis bzw. eines Asthma bronchiale nachweisen. In schweren Fällen kann das Sputum blutig tingiert sein. Im Röntgenbild finden sich unscharf begrenzte Infiltrate, deren Ausdehnung und Lokalisation wechselt. In den meisten Fällen ist die Bluteosinophilie ausgeprägt und es besteht eine IgE-Erhöhung.

Diagnose

Neben den sehr variablen klinischen Erscheinungen sprechen der Röntgenbefund, die Bluteosinophilie und die IgE-Erhöhung für ein eosinophiles Lungeninfiltrat.

Abhängig vom Entwicklungszyklus läßt sich durch den Direktnachweis der Parasiten im Stuhl (*Strongyloides-stercoralis*-Larven bei Autoinfektion; Eier bei *S. mansoni* und *S. japonicum*) die Diagnose sichern. Meist ist jedoch zum Zeitpunkt der Erkrankung der Entwicklungszyklus noch nicht abgeschlossen. Gelegentlich finden sich Larven im Sputum. Nur in seltenen Fällen ist ein Parasitennachweis im Lungenbiopsiepräparat indiziert. Dagegen ist der spezifische serologische Antikörperrnachweis und der Parasiten-DNS-Nachweis mit Hilfe der PCR möglich. Differentialdiagnostisch muß als Ursache eine Pilzinfektion (*Aspergillose*, *Candidose*), Schwermetallvergiftung (Nickel) und Allergie gegen Medikamente (*Penicillin*, *Salizylsäure* u.a.) ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Behandlung der Larvenstadien von humanpathogenen Nematoden (*Ascariden*, *Hakenwürmer*) kann mit einer eintägigen Gabe von *Albendazol* (2mal 7,5 mg/kg KG) oder *Ivermectin* (0,1–0,2 mg/kg KG) versucht werden. Die Therapie der *Strongyloidiasis* mit *Albendazol* (5–7 Tage) und evtl. *Ivermectin* ist häufig nicht erfolgreich, dies gilt v.a. für immunsupprimierte Patienten.

Cave: Hyperinfektionssyndrom unter Kortikosteroidgabe.

Sie muß, auch wegen der Möglichkeit der Autoinfektion, nach 3 Wochen wiederholt werden. Die Larven der nichthumanpathogenen Nematoden (*Angiostrongylus cantonensis*, *Dirofilaria*, *T. canis* und *T. cati*, *Trichinella spiralis*) werden ebenfalls mit Albendazol oder Ivermectin behandelt. Patienten mit Toxocariasis und Trichinose erhalten Albendazol für 5–7 Tage. Bei akuter Schistosomiasis (Katayama-Fieber) ist ein Therapieversuch mit Praziquantel (3mal 20 mg/kg KG im Abstand von 6 h) angezeigt. Die Wirksamkeit ist nicht gesichert.

Bei stärkeren klinischen, d.h. allergischen Symptomen ist eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden erforderlich (Trichinose, Toxocariasis mit okulärer Beteiligung, Katayama-Fieber; *Cave:* Strongyloidiasis).

Bei Schistosomiasis und den humanpathogenen Nematoden werden die heranreifenden adulten Würmer behandelt (s. Lehrbücher der Infektions- und Tropenmedizin).

8.13.4

Tropische pulmonale Eosinophilie

Die tropische pulmonale Eosinophilie ist eine schwere Verlaufsform des eosinophilen Lungeninfiltrats und wird auf die Ansammlung von Mikrofilarien (Larven von Filarien) in der Lunge zurückgeführt.

Ätiologie und Parasitologie

Die adulten Würmer der lymphatischen Filarien *Wuchereria bancrofti* und *Brugia malayi* produzieren Larven (Mikrofilarien), die ins Blut gelangen und sich in der Lunge anreichern können.

Bei der tropischen pulmonalen Eosinophilie führt eine massive immunologische Reaktion gegen Filarienantigen zu einer Zerstörung der pulmonalen Mikrofilarien. Aus „degranulierten“ Eosinophilen werden Superoxyde, kationische Eosinophilenproteine und proinflammatorische Substanzen frei. In den Alveolen finden sich zerfallende Mikrofilarien und eine diffuse eosinophile, granulomatöse Entzündung. Nekrosen von Eosinophilen in den Zellzusammenlagerungen imponieren als eosinophile Abszesse. Der Prozeß kann zur Entwicklung einer Lungenfibrose

führen. Die eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut sind meist sehr stark erhöht.

Klinik

Die klinischen Zeichen sind Abgeschlagenheit, Fieber, starke, v.a. nachts auftretende asthmatoide Beschwerden, muköser, purulenter und häufig blutiger Auswurf. Die Entwicklung einer Fibrose ist mit Einschränkung der Lungenfunktion und pulmonaler Hypertonie verbunden. Perikarditis und eosinophile Pleuritis sind selten. Häufig sind Milz und Leber vergrößert und es besteht eine generalisierte, aber besonders im Inguinalbereich ausgeprägte, Lymphadenopathie.

Röntgenologisch lassen sich neben unscharf begrenzten Infiltraten auch kleine noduläre Verdichtungen und, v.a. in Mittel- und Unterfeld, vermehrte Streifenzeichnung erkennen.

Diagnose

Die Verdachtsdiagnose wird aus den klinischen Symptomen, der massiven Eosinophilie, der IgE-Erhöhung und dem Röntgenbefund gestellt. Im peripheren Blut finden sich meist keine Mikrofilarien. Die Filarienantikörpertiter sind stark erhöht.

Therapie

Zur Behandlung können 3 Medikamente eingesetzt werden, die in tropischen Ländern bei anderen Filarienmanifestationen häufig zur Anwendung kommen: Diäthylcarbamazin (DEC) 6 mg/kg KG/Tag für 3 Wochen (in ansteigender Dosierung) oder einmalige Gabe von Ivermectin (0,1–0,2 mg/kg KG). Sowohl DEC als auch Ivermectin können mit Albendazol (einmalig 400 mg) kombiniert werden. Ivermectin ist nicht nur mikrofilarizid, sondern unterbricht für einige Zeit auch die Mikrofilarienproduktion der adulten Weibchen. Bei etwa 25% der Patienten finden sich trotz beeindruckender anfänglicher Besserung in der Folgezeit geringgradige klinische, röntgenologische und funktionelle Veränderungen. In diesen Fällen kann die Therapie wiederholt werden.

DEC und Ivermectin sind in Deutschland nur über Internationale Apotheken erhältlich. Albendazol ist bei Kindern unter 6 Jahren noch nicht zugelassen.

LITERATUR

- Addiss DG, Beach MJ, Streit TG et al. (1997) Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazol alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Haitian children. *Lancet* 350: 480–484
- Cook GC (ed) (1996) *Manson's tropical diseases*. Saunders, London
- Garcia LS, Bruckner DA (1997) *Diagnostic medical parasitology*. ASM, Washington
- Knobloch J (1996) *Tropen- und Reisemedizin*. Gustav Fischer, Jena
- Lang W (1996) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart
- Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) *Diagnose und Therapie der Parasitosen des Menschen*. Gustav Fischer, Stuttgart
- WHO (1995) *Intestinal Helminths*. *Weekly Epidemiol Rec* 4: 25–28

T. FRISCHER

8.14.1**Pathophysiologie****Stadien**

Bei Entzündungen der Pleura handelt es sich meist um Mitreaktionen bei Erkrankungen anderer Organe, seltener um eine isolierte primäre Erkrankung. (Tabelle 8.36). Unabhängig von der auslösenden Ursache kommt es zunächst zu einer Fibrinausschwitzung mit Akkumulation geringer Mengen von neutrophilen Granulozyten (trockene Pleuritis). Bedingt durch eine Permeabilitätserhöhung von Kapillaren in der parietalen Pleura akkumulieren größere Mengen proteinhaltiger Flüssigkeit wobei der erhöhte onkotische Druck die weitere Flüssigkeitsansammlung fördert. Lungen und Pleura sind zunächst mobil, pH und pleurale Glukosekonzentration liegen im Normbereich. Dieses 1. Stadium (*exsudatives Stadium*) dauert 24–72 h. Das 2. Stadium (*fibrinopurulenten Stadium*, 7–10 Tage) ist charakterisiert durch eine zunehmende Eindickung des Exsudates mit Influx neutrophiler Granulozyten, einem pH- und Glukoseabfall sowie durch eine Erhöhung der LDH. Weiters kann tendenziell eine Kämmerung des Ergusses

erfolgen. Im 3. Stadium (*organisierendes Stadium*) kommt es zu einer bindegewebigen Organisation des Ergusses und in der Folge zu einer Verdickung der Pleura. Ist die zugrundeliegende Ursache eine bakterielle Infektion können bei inadäquater bzw. zu spät einsetzender Therapie und/oder Störung der Immunabwehr alle 3 Stadien durchlaufen werden.

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum umfaßt sowohl aerobe Keime (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptokokken, Pneumokokken) als auch anaerobe Bakterien (Fusobakterien, Bacteroidesarten). Bei kleinen Kindern (< 6 Monate) kommt Staphylococcus aureus häufig vor. Im Alter von 6–24 Monate ist H. influenzae der häufigste Keim, während zwischen 2 und 15 Jahre Staphylococcus aureus und Pneumokokken, im Alter zwischen 5 und 15 Jahren Anaerobier und Mischinfekte dominieren. Ab dem Schulalter ist Mycoplasma pneumoniae häufiger Erreger von Atemwegsinfekten wobei Mitreaktionen der Pleura beobachtet werden können. Die Identifikation des Pathogens gelingt in 50–80% der Fälle.

Tabelle 8.36. Ursachen der Pleuritis

Per continuitatem	Lunge	Pneumonie (Staphylokokken, H. influenzae, Pneumokokken, Streptokokkus pyogenes, Anaerobier), bronchopleurale Fistel
	Thoraxwand	Thoraxwand- und subdiaphragmale
	Diaphragma	Abszesse, akute Pankreatitis, Leberabszeß
	Pharynx	odontogener Abszeß, Peritonsillarabszeß
	Mediastinum	Mediastinitis (Ösophagusruptur), mediastinale Tumoren
Systemische Ursachen	Sepsis	
	Malignome	Lymphome, Neuroblastom,
	Vaskulär	Lungeninfarkt
	Bindegewebs- erkrankungen	Systemischer Lupus erythematosus, Polyarthrit, rheumatisches Fieber

8.14.2**Klinik****Anamnese**

Die Klinik wird in aller Regel durch die zugrundeliegende Erkrankung bestimmt. Atemabhängige Thoraxschmerzen, schmerzbedingte Einschränkung der Atemexkursionen mit begleitender Dyspnoe stellen Zeichen einer sich entwickelnden Pleuritis dar. Hohes Fieber, Schüttelfrost, Lethargie und Erbrechen lassen an eine bakterielle Genese denken. Mit Zunahme des Exsudates nehmen die Schmerzen ab, bei massiven Ergüssen kann sich eine Belastungsdyspnoe bzw. Orthopnoe entwickeln. Schlechter Allgemeinzustand, Persistenz des Fiebers trotz antibiotischer Therapie und zunehmende Atemschwierigkeiten sollten bei bestehender Pneumonie die Entwicklung eines Empyems vermuten lassen.

Status

Der Untersuchungsbefund bei klinisch relevantem Erguß ist meist eindeutig. Schmerzbedingte Schonhaltung mit Skoliose (konkav zur erkrankten Seite), eingeschränkte Atemexkursionen auf der betrof-

fenen Seite, gedämpfter Klopfeschall sowie abgeschwächtes Atemgeräusch und verminderter Stimmfremitus sind typische Befunde. Ein atemabhängiges Pleurareiben kann selten am Beginn der Pleuritis auskultiert werden.

8.14.3**Diagnostik**

Einen Überblick über das Vorgehen bei Verdacht auf Pleuritis oder Empyem gibt Abb. 8.49.

Röntgen

Die Vermutungsdiagnose wird durch das Röntgenbild in 2 Ebenen bestätigt. Im Liegen kann frei ausrinnende Flüssigkeit nachgewiesen werden. Bei Verschattung eines ganzen Hemithorax ist ein CT zur Abschätzung der Mitbeteiligung parenchymatöser Strukturen hilfreich.

Die Sonographie

Die Sonographie hilft freie Flüssigkeit von verdickter Pleura zu unterscheiden und erübrigt in letzterem

Abb. 8.49. Entscheidungshilfedigramm bei Verdacht auf Pleuritis oder Empyem

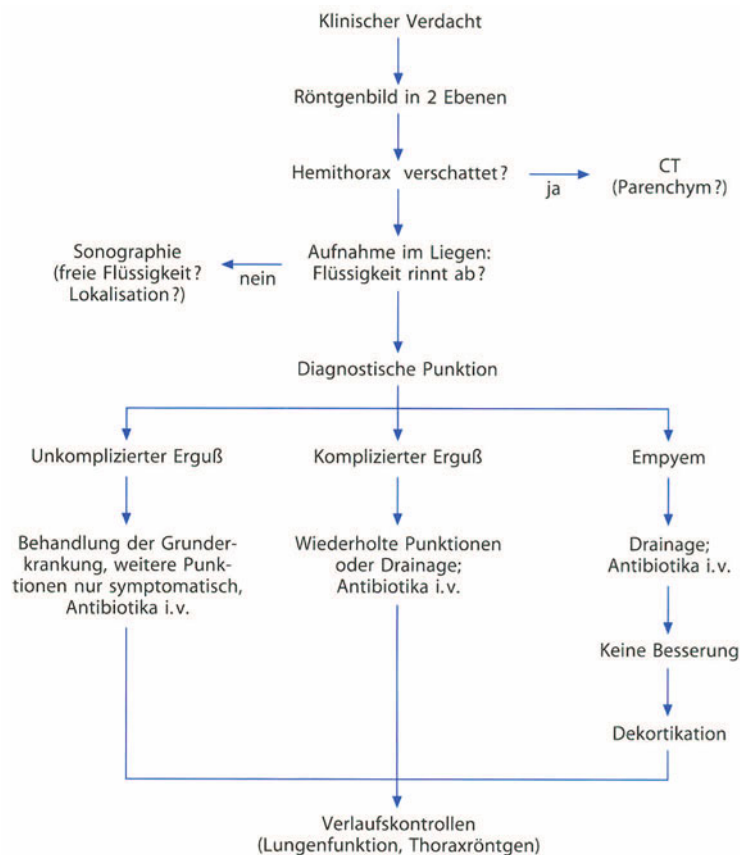


Tabelle 8.37. Differenzierung von Pleuraergüssen

	Transsudat	Exsudat		
		Unkomplizierter Erguß	Komplizierter Erguß	Empyem
Optisches Erscheinungsbild	Hell, serös, evtl. hämorrhagisch	Hell, leicht trüb (Fibrin)	Trüb, Schlieren	Eiter
Röntgen	Nicht gekämmert	Nicht gekämmert	(Oft) gekämmert	(Oft) gekämmert
pH	> 7,3	> 7,3	< 7,3	< 7,2
Glukose [mg/dl]	> 100	50–100	< 40	< 40
LDH [U/l]	< 1000	< 1000	> 1000	> 1000
Protein [g/dl]	< 3	< 3	> 3	> 3

Fall erfolglose Punktionsversuche. Bei gekämmerten Ergüssen kann die beste Punktionsstelle lokalisiert und markiert werden.

Die Pleurapunktion (Thorakozentese)

Die Pleurapunktion stellt die einzige diagnostische Maßnahme zur Klärung der Ätiologie dar. Das Ergebnis entscheidet über das therapeutische Vorgehen. Die diagnostische Punktion ist daher verpflichtend!

In seltenen Fällen (z. B. rezidivierende Ergüsse) wird bei unschlussiger Pleuraprobepunktion eine Pleurablindbiopsie (Biopsieentnahme aus der Pleura parietalis mit spezieller Nadel im Rahmen einer Thorakozentese) oder eine Thorakoskopie mit gezielter Biopsie notwendig sein.

Bei der Pleurapunktion sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

- Genaues Erklären der Maßnahme. Aufsuchen der besten Punktionsstelle (Perkussion, Röntgen, Sonographie). Lagerung: im Sitzen, vorn über gebeugt („Katzenbuckel“), der Arm der betroffenen Seite soll auf die Schulter der gesunden Seite gelegt werden (Verbreiterung des Interkostalraumes); evtl auch seitlich auf der betroffenen Seite liegende Position.
- Sedierung (0,1 mg/kg KG Midazolam i. v.). Lokalanästhesie (2%iges Xylocain) intrakutan sowie der parietalen Pleura.
- Eingehen am Oberrand einer Rippe, die Injektionsnadel im rechten Winkel zur Thoraxwand (!). Dreiwegehahn zum Abpunktieren größerer Flüssigkeitsmengen, ohne die Nadel entfernen zu müssen und damit das Pneumothoraxrisiko zu erhöhen.

- Thoraxröntgen nach Punktion.
- Optische Beurteilung des Punktates. Laborchemie: pH (luftdicht, eisgekühlt), Glukose, LDH, Protein, evtl. Amylase, Leukozytenzahl, Differentialzellbild, Zytologie (Malignomverdacht); Gramfärbung; Bakteriologie (aerobe und anaerobe Kulturen), Virologie (PCR), Tbc (Ziehl-Neelsen, Kultur).

Zur Differenzierung des gewonnenen Exsudats s. Tabelle 8.37.

8.14.4 Pleuritis tuberculosa

Derzeit wird angenommen, daß ein subpleural gelegener verkäsender Herd 6–12 Wochen nach der Erstinfektion in die Pleura einbricht. Der klinische Verlauf unterscheidet sich nicht von Pleuritiden anderer Genese, wobei ein Empyem jedoch selten ist. Der Tuberkulintest ist nicht aussagekräftig und kann in bis zu 30% der Fälle negativ bleiben! Typischerweise findet sich ein lymphozytenreiches Exsudat. Während Kulturen aus dem Exsudat häufig negativ sind (Sensitivität: 10–35%), wird die diagnostische Trefferquote bei Gewinnung von histologischem Material mittels *Nadelbiopsie* der Pleura (zumindest 4 Biopsien) deutlich erhöht (bis 86%). Hilfreich ist die Bestimmung von Adenosin-desaminase in der Pleuraflüssigkeit, die bei einer Erhöhung > 47 U/l eine Tuberkulose wahrscheinlich macht (wenn kein Empyem vorliegt).

8.14.5 Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich danach, ob es sich um einen unkomplizierten oder kom-

plizierten Erguß oder ein Empyem handelt (s. Abb. 8.49).

Allgemeine Maßnahmen

Die Therapie muß die Behandlung des zugrundeliegenden Prozesses, die Korrektur funktioneller Störungen sowie etwaiger Komplikationen beinhalten. Allgemeine supportive Maßnahmen umfassen Bettruhe, Schmerzbekämpfung (v.a. bei beginnender, auch sog. „trockenen Pleuritis“), Sauerstoffgabe, sowie Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes. Regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie Messungen der Sauerstoffsättigung sind bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand verpflichtend. Plötzlich auftretende putride Expektionen sprechen für eine bronchopleurale Fistel mit möglicher konsekutiver Entwicklung eines Pyopneumothorax.

Antibakterielle Therapie

Die antibiotische Therapie bei infektiöser Genese erfolgt bis zum Erhalt der kulturellen Ergebnisse empirisch, wobei die initiale Therapie i.v. verabreicht wird und aufgrund möglicher Mischinfektionen eine Kombinationstherapie von 2 Antibiotika mit sicherer Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* empfehlenswert ist (z.B. Methicillin 200–400 mg/kg KG/Tag + Gentamicin 5 mg/kg KG/Tag, alternativ Cefotaxim 100 mg/kg + Vancomycin). Bei positivem Keimnachweis wird entsprechend der Resistenzlage weiterbehandelt.

Punktion und Drainage

Während der diagnostischen Thorakozentese soll möglichst viel Flüssigkeit abpunktiert werden. Bei unkomplizierten Exsudaten (s. Tabelle 8.37) mit hohem pH ($>7,3$), niedriger Proteinkonzentration (<3 mg/dl) und niedriger LDH (<1000 U/l) erfolgen weitere Punktionen nur symptomatisch bei Dyspnoe. Bei komplizierten Ergüssen ist eine geschlossene Drainage wiederholten Punktionen dann vorzuziehen, wenn ein schlechter Allgemeinzustand, Sepsis, oder nachgewiesene Infektion mit *Staphylococcus aureus* oder *H. influenzae* bestehen. Kann Pus abpunktiert werden, ist in jedem Fall eine geschlossene Drainage anzulegen. Die klinische Besserung erfolgt i. allg. schlagartig. Die durchschnittliche Drainagedauer beträgt 3–5 Tage und soll sich vorwiegend nach Fördermenge und Allgemeinzustand des Patienten, weniger nach dem Röntgenbild richten.

Ein Drain, das nicht fördert, gehört entfernt!

Chirurgische Intervention

Eine chirurgische Intervention im Sinne einer Dekortikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten und dem klinischen Verlauf unter Drainagetherapie, nicht jedoch nach dem radiologisch erfaßbaren Ausmaß des Empyems. pH-Werte des Exsudates $<7,1$, exzessiv hohe LDH- und Proteinkonzentrationen sowie fehlende klinische Besserung innerhalb weniger Tage nach Anlegen einer geschlossenen Drainage sprechen für die Notwendigkeit einer Dekortikation. Es muß jedoch festgehalten werden, daß in der Literatur kein Konsens darüber besteht bei welchen Patienten und zu welchem Zeitpunkt eine Dekortikation zielführend ist um so mehr, da Nachuntersuchungen keinen überzeugenden Vorteil für die internistische oder chirurgische Vorgangsweise erbracht haben. Die mögliche Verkürzung der Aufenthaltsdauer durch die frühe Dekortikation muß dem potentiellen Risiko eines operativen Eingriffes gegenübergestellt werden. Letztlich wird die Entscheidung individuell zu treffen sein und sich sowohl nach dem klinischem Bild und den Laborwerten wie auch nach den im jeweiligen Spital vorhandenen operativen Möglichkeiten orientieren.

8.14.6 Komplikationen

Bei rasch einsetzender kausaler Therapie und optimaler Drainage sind Komplikationen im Falle eines Empyems selten und umfassen bronchopleurale Fisteln mit Entwicklung eines Pyopneumothorax, Perikarditis, Lungenabszeß, Rippenosteomyelitis, Peritonitis sowie in Ausnahmefällen eine Sepsis. Störungen der Immunabwehr, schlechter Ernährungszustand oder andere prädisponierende Faktoren wie kongenitale kardiale Vitien erhöhen die Wahrscheinlichkeit für diese Komplikationen.

Prognose

Die Prognose einer Pleuritis bzw. eines Empyems ist im Kindesalter gut. Die Mortalität liegt in den Industriestaaten unter 1%, wobei ein Alter unter 2 Jahren mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Die Dauer bis zur funktionellen und radiologischen Restitution ist um so kürzer, je jünger das Kind ist. Retrospektive Studien haben keinen entscheidenden Unterschied in der Langzeitprognose zwischen einem konservativen Vorgehen mit geschlossener Drainage einerseits, einem chirurgischen Eingriff im Sinne einer Frühdekortikation andererseits erkennen lassen. Nachuntersuchungen nach 6–12 Monaten zeigen keine

wesentliche Einschränkungen ventilatorischer oder kardiopulmonaler Funktionsparameter.

LITERATUR

- Brook I (1993) Lung abscesses and pleural empyema in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 8:159–177
- Hamm H, Light RW (1997) Series „The Pleura“. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 10:1150–1156
- Hoff SJ, Neblett W, Edwards K, Heller R, Pietsch J, Holcomb G jr, Holcomb G 3rd (1991) Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J* 10:194–199
- Kennedy AS, Agness M, Baily L, White J (1991) Decortication for childhood empyema. The primary provider's pepadillo. *Arch Surg* 126:1287–1291
- Lewis KT, Bukstein DA (1992) Parapneumonic empyema in children: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 46/5:1443–1455
- Light RW (1997) Series „The Pleura“. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 10:476–481
- Miserocchi G (1997) Series „The Pleura“. Physiology and pathophysiology in pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 10:219–225

K. MAGDORF, H. VON DER HARDT

8.15.1**Ätiologie**

Die Tuberkulose wird durch Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes verursacht (Tabelle 8.38). Sie manifestiert sich aufgrund des aerogenen Infektionsweges vorwiegend in der Lunge. Im Rahmen einer lymphohämatogenen Streuung können jedoch auch alle anderen Organe des Organismus befallen werden. *M. tuberculosis* sind nicht bewegliche, obligat aerobe, schwach grampositive Stäbchen mit einer Länge von ca. 2–4 µm und durch ihr langsames Wachstum charakterisiert. Mykobak-

terien besitzen eine lipidreiche Zellwand, die u.a. aus Mykolsäuren, Tuberkulostearinsäure und Glykolipiden besteht. Dieser Zellwandaufbau ist für die sog. Säurefestigkeit verantwortlich, die für den färbereichen Nachweis von Mykobakterien genutzt wird.

Neben dem *M. tuberculosis*-Komplex gibt es zahlreiche weitere Mykobakterienspezies. Diejenigen, die ubiquitär vorkommen, werden Umweltmykobakterien (sog. atypische Mykobakterien) genannt. Einige dieser Spezies sind harmlose Saprophyten, andere können jedoch Krankheitserreger für Menschen und Tiere sein (Tabelle 8.38).

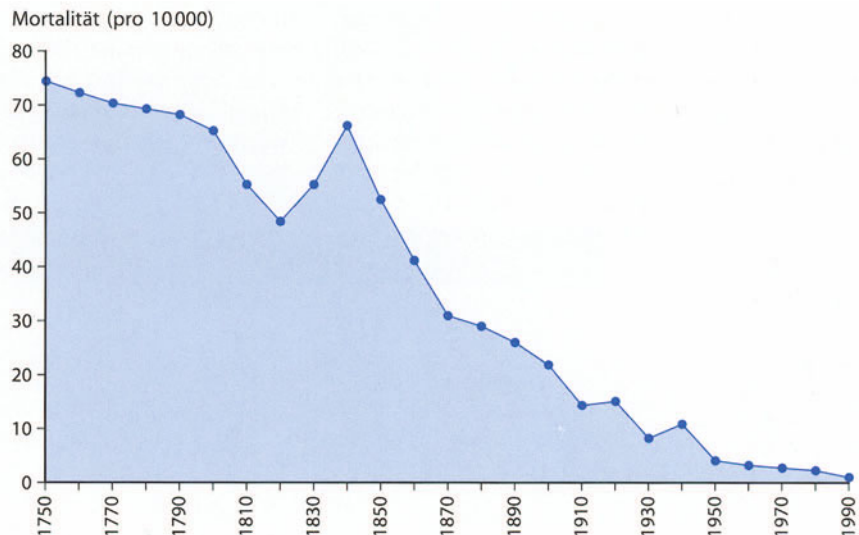
Tabelle 8.38. Klassifikation der wichtigsten Mykobakterien und Krankheitsbilder

Erreger	Krankheitsbild (häufigste Manifestation)
<i>Pathogene Mykobakterien</i>	
<i>Tuberkulosekomplex</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose
<i>Mycobacterium bovis</i>	Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose
<i>Mycobacterium bovis BCG</i>	Lymphadenitis, selten Osteomyelitis
<i>Mycobacterium africanum</i>	Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose
<i>Photochromogen</i>	
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepre
<i>Nichtchromogen</i>	
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Hautinfektion/-ulzeration („Buruli-Ulkus“)
<i>Fakultativ pathogene Mykobakterien (z. B. bei immunsupprimierten Patienten)</i>	
<i>Photochromogen</i>	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Pulmonale Infektion
<i>Mycobacterium marinum</i>	Hautinfektion/-granulom („Schwimmbadgranulom“)
<i>Mycobacterium simiae</i>	Pulmonale Infektion
<i>Scotochromogen</i>	
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Mycobacterium szulgai</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Mycobacterium gordonae</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Nichtchromogen</i>	
<i>Mycobacterium avium</i>	Pulmonale Infektion und extrapulmonale Infektionen, Lymphadenitis, disseminierte Infektion (z. B. bei HIV-Infektion)
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	Pulmonale Infektion und extrapulmonale Infektionen

Tabelle 8.38 (Fortsetzung)

Erreger	Krankheitsbild (häufigste Manifestation)
<i>Nichtchromogen</i>	
<i>Mycobacterium malmoense</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	Hautinfektionen
<i>Schnell wachsende Mykobakterien</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Pulmonale Infektion, Wund- und Weichteilinfektionen
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Pulmonale Infektion, Wund- und Weichteilinfektionen
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Pulmonale Infektion, Wund- und Weichteilinfektionen
<i>Mycobacterium flavescens</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion
<i>Schwer kultivierbare Mykobakterien</i>	
<i>Mycobacterium genavense</i>	Disseminierte Infektion (z. B. bei HIV-Infektion)
<i>Mycobacterium interjectum</i>	Lymphadenitis, pulmonale Infektion

Abb. 8.50. Mortalität der Tuberkulose (Todesfälle pro 10000 Einwohner) in Deutschland (1750–1990)



8.15.2 Historie

Die Tuberkulose ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit und trat, wie durch Knochenfunde aus der Zeit um 8000 v. Chr. belegt ist, bereits in prähistorischer Zeit auf. Mitte des 16. Jahrhunderts waren 20% aller Todesfälle auf eine Tuberkulose zurückzuführen.

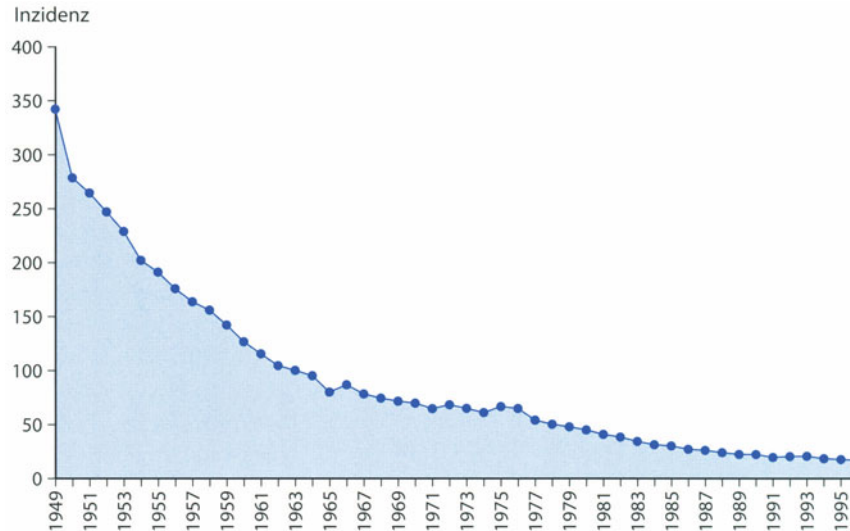
Die charakteristischen Knötchen in Organen und Geweben wurden jedoch erst von Schönlein 1834 als für das gesamte Krankheitsbild typisch erkannt. Von ihm wurde der Begriff *Tuberkulose* geprägt. Seit der Entdeckung des Erregers im Jahre 1882 durch Robert Koch gilt die Tuberkulose als Infektionskrankheit.

Durch Bevölkerungszuwachs v.a. in den Städten während der industriellen Revolution entwickelte sich die Tuberkulose zur Epidemie. Erst mit der Verbesserung der sozioökonomischen und hygienischen Bedingungen in den Industrieländern Anfang dieses Jahrhunderts ist dort eine stetige Abnahme der Inzidenz und Mortalität der Tuberkulose zu verzeichnen (Abb. 8.50).

8.15.3 Epidemiologie

Nach Schätzungen der WHO sind weltweit z.Z. ca. 2 Milliarden Menschen mit *M. tuberculosis* infiziert, von denen pro Jahr ca. 8–10 Millionen manifest er-

Abb. 8.51. Inzidenz der Tuberkulose (pro 100 000 Einwohner/ Jahr) in der Gesamtpopulation Bundesrepublik Deutschland 1949–1996



kranken. Ca. 3 Millionen Menschen sterben pro Jahr an Tuberkulose, davon 500 000 Kinder. In den Entwicklungsländern erlangt insbesondere die Koinkidenz von Tuberkulose- und HIV-Erkrankungen zunehmende Bedeutung. Auch in den USA wird diese Kombination von Infektionskrankheiten für den zunächst passageren Anstieg der Inzidenz verantwortlich gemacht. In Deutschland konnte eine solche Entwicklung bisher noch nicht beobachtet werden.

In der Bundesrepublik hat die Inzidenz der Tuberkulose in den letzten fünfzig Jahren eindrucksvoll abgenommen (Abb. 8.51).

Das Infektionsrisiko für die Gesamtpopulation in Deutschland ist unter 0,02% pro Jahr gesunken. Es ist jedoch davon auszugehen, daß das Infektionsrisiko in sog. Risikoregionen bzw. -populationen (Übersicht 8.37) aufgrund der jeweils höheren Inzidenz größer ist.

Für Deutschland liegen vollständige epidemiologische Daten zur Tuberkuloseinfektionsrate bei Kindern nicht vor, da asymptomatische Infektionen und Tuberkulinkonversionen (tuberkulöse Primärinfek-

tion ohne nachweisbaren Organbefund), sowie der Verdacht auf Tuberkulose nicht meldepflichtig sind.

Im Jahre 1996 wurden, bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 81,6 Millionen Menschen, 11 814 neue Erkrankungsfälle an Tuberkulose gemeldet. 1996 lag die Inzidenz somit bei 14,4 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Im gleichen Jahr erkrankten in der gesamten Bundesrepublik 578 Kinder (Personen ≤ 15 Lebensjahre) an Tuberkulose, das entspricht einer Inzidenz von 4,35 pro 100 000 Kinder. Bezogen auf eine Population von 13 263 637 Kindern ist die Tuberkulose im Kindesalter selten geworden. Mehr als die Hälfte der Erkrankungsfälle – insgesamt 328 – betraf ausländische Kinder, hier betrug die Inzidenz 24,3 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder. Bei deutschen Kindern lag die Inzidenz bei 2,1 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder. 1996 erkrankten 7 Kinder an einer Meningitis tuberculosa. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,05 pro 100 000 Kinder.

Von den genannten 11 814 Tuberkulosefällen der Gesamtbevölkerung waren 6639 Patienten an einer offenen Tuberkulose erkrankt (56,2% aller Tuberkulosefälle). Bei 3318 Fällen konnte kein Nachweis von Tuberkulosebakterien geführt werden. Extrapulmonale Tuberkuloseformen traten in 1857 Fällen auf. Gerade im Hinblick auf die relativ hohe Zahl offener Tuberkulosefälle sind ausreichende Kapazitäten des öffentlichen Gesundheitsdienstes (z.B. Tuberkulosefürsorgestellen) notwendig, zumal diesem die Aufgabe obliegt, Umgebungsuntersuchungen zur Indexfallsuche durchzuführen. Präventive und therapeutische Maßnahmen können dann gemeinsam mit den niedergelassenen Kinderärzten und Pneumologen eingeleitet werden. Insbesondere in Risikoregionen und bei Risikopopulationen

Übersicht 8.37. Definition Risikoregionen und Risikopopulationen

- Riskoregionen
 - Regionen mit einer Tuberkuloseinzidenz größer als der Bundesdurchschnitt
- Risikopopulationen
 - Obdachlose, HIV-Infizierte, Drogenkonsumenten (inklusive Alkoholabusus)
 - Personen aus Staaten mit erhöhter Tuberkuloseinzidenz

(Übersicht 8.37) sind exakte und effektive Vorsorgeprinzipien notwendig, um eine wieder weitere Verbreitung der Tuberkulose zu verhindern.

8.15.4 Immunologie und Immunreaktion

Die meisten tuberkulösen *Primärinfektionen* verlaufen, auch unbehandelt, ohne Krankheitszeichen. Dennoch können sich radiologisch in den Lungen kalkdichte Residuen der primären Infektion zeigen. *M. tuberculosis* kann entweder direkt im Anschluß an die Primärinfektion oder zu jedem späteren Zeitpunkt des Lebens durch persistierende Erreger (z. B. in Makrophagen) zur Erkrankung führen. Das gemittelte Risiko infolge der Primärinfektion an einer manifesten Tuberkulose zu erkranken beträgt, bezogen auf das gesamte Leben, ca. 10%. Im Säuglings- und Kleinkindalter sowie in der Pubertät liegt dieses Erkrankungsrisiko bei Infektion deutlich über dem des Erwachsenenalters (Tabelle 8.39).

Bei HIV-infizierten Patienten, die zusätzlich mit *M. tuberculosis* infiziert sind, beträgt das Tuberkuloserisiko sogar 10% pro Jahr.

Die *Reaktivierung* der tuberkulösen Primärinfektion ist von besonderem immunologischen und infektiologischen Interesse: alle Vorgänge, die die Kompetenz des Immunsystems negativ beeinflussen (z. B. Virusinfektionen, immunsuppressive Therapie, Kachexie) können Ursache für eine Reaktivierung der Primärinfektion sein. Die Erreger persistieren in den Makrophagen und dendritischen Zellen der regionären Lymphknoten. An ihrer Vermehrung werden sie u. a. durch eine permanente Exkretion von antibakteriellen Enzymen (z. B. iNOS) und die dadurch bedingte Bildung von reaktiven Stickstoff- und Sauerstoffintermediaten gehindert. Bei einer *immunologischen Imbalance*, die zu einer von *M. tuberculosis* verursachten Hemmung dieser Enzyme führt, kann es innerhalb kurzer Zeit zu einer Vermehrung der Keime und damit zur Manifestation der Tuberkulose kommen.

Tabelle 8.39. Erkrankungsrisiko nach Primärinfektion. (Nach Jacobs 1995)

Säuglinge	43%
Kleinkinder (1–5 Jahre)	24%
Adoleszenten (11–15 Jahre)	15%
Durchschnittliches lebenslanges Erkrankungsrisiko der Tuberkulin-positiven Gesamtpopulation	10%

In der *Latenzphase* der Infektion, die klinisch asymptomatisch verläuft, besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen intrazellulär persistierenden Tuberkulosebakterien und den immunologischen Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus. Die Erreger bewahren in dieser Phase ihre Replikationsfähigkeit. Somit ist eine dauernde Abwehrleistung des Wirtsorganismus notwendig, um eine Reaktivierung der Primärinfektion zu verhindern. Die *intrazelluläre Persistenz* ist dafür verantwortlich, daß humorale Mechanismen bei der Abwehr von Mykobakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Immunantwort des Organismus nach Eindringen des Erregers

Die Tuberkulosebakterien gelangen durch Inhalation des Hustenaerosols eines infektiösen Patienten innerhalb von kleinsten Tröpfchen (sog. „droplet-nuclei“) in die Alveolen (aerogene Infektion). Dort beginnt im Rahmen der Phagozytose von Tuberkulosebakterien durch Alveolarmakrophagen die immunologische Auseinandersetzung mit dem Wirtsorganismus.

Die Makrophagen zerlegen im Phagosom nach der Phagozytose Proteine von *M. tuberculosis* in Peptide und präsentieren diese durch MHC-Klasse II-Moleküle („major histocompatibility complex“) an der Zelloberfläche den T-Lymphozyten (Abb. 8.52). Diese Antigenpräsentation führt zur Aktivierung und klonalen Expansion der CD4⁺-T-Lymphozyten (Helfer-/Induktor-T-Lymphozyten) und damit zur spezifischen Immunantwort. Erst diese T-Zellaktivierung, die unterschiedliche Effektormechanismen auslöst, v. a. die Stimulation durch Zytokine (Übersicht 8.38 und Tabelle 8.40), versetzt die Makrophagen in die Lage, Tuberkulosebakterien intrazellulär abtöten zu können.

Des Weiteren werden über im Zytosol des Makrophagen abgelagerte Peptide zytotoxische CD8⁺-T-

Übersicht 8.38. Wichtige Stimuli zur Steigerung der Makrophagenaktivität

- Interferon γ
- TNF α
- Granulozyten-Makrophagen-colony-stimulating-Faktor (GM-CSF)
- Direkter Membrankontakt mit TH₁-Lymphozyten
- Mikrobielle Produkte wie z. B. Lipopolysaccharid (LPS)
- Aktiviertes Vitamin D3 (als nicht immunologischer Mediator)

Tabelle 8.40. Für die Immunologie der Tuberkulose wichtige Zytokine und deren Funktion. *CSF* „colony stimulating factor“, *GMCSF* „granulocyte macrophage colony stimulating factor“, *IL* Interleukin, *IFN* Interferon, *TNF* „tumor necrosis factor“, *TGF* „tissue growth factor“

Zytokin	Biologische Wirkungen
GM-CSF	Induziert Differenzierung der neutro-, eosino- und basophilen Granulozyten und Monozyten; fördert die Funktion der reifen Granulozyten und Monozyten bzw. der Makrophagen
IL-1 α	CSF-Kofaktor, induziert CSF-Produktion in Stromazellen, fördert T-Zellproliferation, induziert die Produktion von Akute-Phase-Proteinen, fördert die Prostaglandinproduktion
IL-2	Induziert Proliferation und Aktivierung von T-Zellen und NK-Zellen
IL-4	Induziert Proliferation und Differenzierung von T- und B-Zellen, IgE-Switch, TH ₂ -Antwort und CSF-Synthese in Monozyten, wirkt auch als Inhibitor der Zellaktivierung und Genexpression, ist CSF-Kofaktor
IL-5	CSF, induziert Differenzierung der Eosinophilen, fördert die Eosinophilenfunktionen; aktiviert zytotoxische T-Zellen, fördert B-Zell-Differenzierung (IgA-Switch)
IL-8	Induziert Chemotaxis und Aktivierung in Granulozyten und Monozyten
IL-9	Fördert u. a. T-Helfer-Zellproliferation
IL-10	Hemmt die Produktion von IFN γ und IL-2 in T-Zellen (d. h. hemmt die TH ₁ -Antwort)
IL-12	Fördert Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen und TH ₁ -Antwort, CSF-Kofaktor
IL-13	Fördert B-Zelldifferenzierung, IgE-Switch, reguliert Makrophagenfunktion
IL-15	Induziert NK-Zellwachstum (CD56 ⁺ -Zellen) und fördert NK-Zellfunktionen
IFN α	Aktiviert NK-Zellen, wirkt pyrogen, hemmt Lymphopoese
IFN γ	Aktiviert Makrophagen, reguliert T- und B-Zellen sowie NK-Zellfunktionen
TNF α	Induziert Zytolyse, akute Phase, Kachexie, aktiviert Makrophagen
TNF β	Induziert Zytolyse, fördert Makrophagendifferenzierung
TGF β	Hemmt Makrophagenaktivierung und Reifung zytotoxischer T-Zellen, hemmt mesenchymale Zellen, deaktiviert Makrophagen, fördert B-Zelldifferenzierung, IgA-Synthese, hemmt Eosinophilendifferenzierung

rederivate von Mykobakterien aktiviert zu werden. Wahrscheinlich erkennen γ/δ T-Zellen diese Substanzen auf direktem Wege unabhängig von der MHC-abhängigen Antigenpräsentation. Die Rolle der γ/δ T-Lymphozyten bei der immunologischen Abwehr von *M. tuberculosis* ist beim Menschen noch nicht abschließend geklärt. Untersuchungen an γ/δ T-Zellrezeptor-knock-out-Mäusen zeigten jedoch, daß diese Mäuse eine Infektion mit *M. tuberculosis* nicht überlebten. Sehr wahrscheinlich spielen diese γ/δ T-Zellen auch beim Menschen bei der Abwehr von *M. tuberculosis* eine mitentscheidende Rolle.

Eine weitere zahlenmäßig kleine Lymphozytenpopulation, die weder ein CD4- noch ein CD8-Moleküle an der Oberfläche trägt (doppelt negative

α/β T-Lymphozyten = DN α/β T-Lymphozyten), wird durch Lipoarabinomannan (LAM) und Mykolsäuren der Mykobakterien stimuliert. Diese Antigene werden von CD1b-Oberflächenmolekülen eigenständig präsentiert. Wenngleich tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, daß diese spezielle Lymphozyten-subpopulation bei der Abwehr von *M. tuberculosis* notwendig ist, ist deren Stellenwert beim Menschen noch nicht abschließend geklärt.

Die T-Zell-vermittelte Immunantwort auf eine Infektion mit *M. tuberculosis* ist das Resultat einer Funktionsvernetzung, die zumindest die 4 vorgenannten T-Zellsubpopulationen umfaßt. Die zytotoxische Funktion bei der Abwehr in Hinblick auf die Abtötung von *M. tuberculosis* obliegt dabei in erster Linie den CD8⁺- α/β T-Zellen.

CD4⁺-T-Lymphozyten und Makrophagen produzieren die für die Abwehr von *M. tuberculosis* wichtigen Zytokine. Aufgrund ihres zytokinen Musters können die CD4⁺-T-Lymphozyten in TH₁ und TH₂-Lymphozyten unterschieden werden. Die interzelluläre Zytokinwirkung im Rahmen der oben genannten unterschiedlichen Zellaktivierungen ist sehr vielfältig (Tabelle 8.40) und entspricht der Vorstellung eines im Rahmen jeder Infektion aktivierten Zytokinnetzes: aus Makrophagen generiertes IL-12 fördert mit Unterstützung durch Interferon γ , das initial aus natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) stammt, die Ausreifung der TH₁-Zellen, die für die Abwehr von *M. tuberculosis* besonders wichtig sind. Die TH₁-Zellen produzieren ihrerseits ebenfalls Zytokine, wie z.B. das Interferon γ und IL-2, die die Makrophagen aktivieren. Erst durch diese Aktivierung sind die Makrophagen in der Lage, über sauerstoffabhängige und sauerstoffunabhängige Effektormechanismen Mykobakterien intrazellulär abzutöten (Übersicht 8.39). Die TH₂-Lymphozytenpopulation ist durch die Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-10 charakterisiert. Beide Lymphozytensubpopulationen (TH₁ und TH₂) scheinen sich gegenseitig zu kontrollieren. Dabei supprimiert das von den TH₁-Lymphozyten gebildete IFN- γ die TH₂-Aktivität, während IL-4 und IL-10 die TH₁-Aktivität hemmen. Diese Wechselwirkung ist für die natürliche Begrenzung des tuberkulösen Entzündungsprozesses von Bedeutung. Auch das von aktivierten

Makrophagen gebildete TGF- β wirkt antiinflammatorisch (Abb. 8.52).

Die Entstehung des für die tuberkulöse Infektion typischen Granuloms – bestehend aus Epitheloidzellen, mehrkernigen Riesenzellen, einem umgebenden Fibrinraum, dem lymphozytären Wall sowie zentraler Nekrose – ist ebenfalls Ausdruck der vielfältigen Interaktion zwischen Zytokinen und immunkompetenten Zellen: die von den TH₁-Zellen gebildeten Zytokine IL-2 und Interferon γ aktivieren nicht nur die anwesenden Makrophagen, sondern locken weitere Makrophagen an den Ort der Infektion und initiieren damit die Granulombildung. Unter dem Einfluß der CD4⁺-T-Zellen differenzieren die aktivierten Makrophagen zu Riesenzellen und die ortständigen Histiozyten zu Epitheloidzellen aus. Dieser Zellverband aggregiert zu einer kompakten Struktur. TNF α aktiviert die umgebenden Fibroblasten und bewirkt die Fibrinrandwallbildung des Granuloms. Die von Makrophagen gebildeten proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 sowie Interferon γ und TNF α locken weitere Entzündungszellen, v.a. Phagozyten an den Infektionsort. Interferon γ und TNF α sind somit Schlüsselzytokine bei der tuberkulösen Entzündungsreaktion. TNF α führt aber auch aufgrund seiner proinflammatorischen Wirkung und seiner kachektogenen Effekte zu klinischen Symptomen.

Voraussetzung für die Bildung eines Granuloms ist ein intaktes zelluläres Immunsystem. Im Granulom (Abb. 8.53) findet unter anaeroben Bedingungen die endgültige Auseinandersetzung zwischen dem Immunsystem des Wirtsorganismus und *M. tuberculosis* statt.

Übersicht 8.39. Sauerstoffabhängige und sauerstoffunabhängige Effektormechanismen der Makrophagen bei Tuberkulose

- Sauerstoffabhängige Effektormechanismen
 - Bildung von reaktiven Sauerstoffintermediaten, wie Peroxid und Superoxid durch membrangebundene NADPH-Oxydase („oxidative burst“)
 - Bildung reaktiver Stickstoffintermediate wie Stickstoffmonoxid durch die induzierbare Stickstoffmonoxydsynthase (iNOS). iNOS katalysiert den Umbau von L-Arginin in L-Zitrullin, wobei es zur Bildung von reaktiven Stickstoffintermediaten in hoher Konzentration kommt
- Sauerstoffunabhängige Effektormechanismen
 - pH-Wert-Absenkung in den Phagosomen
 - Eisen- und Tryptophanentzug
 - Bildung lysosomaler Enzyme
 - Phagolysosomale Fusion
 - Produktion antimikrobiell wirksamer Peptide/Proteine

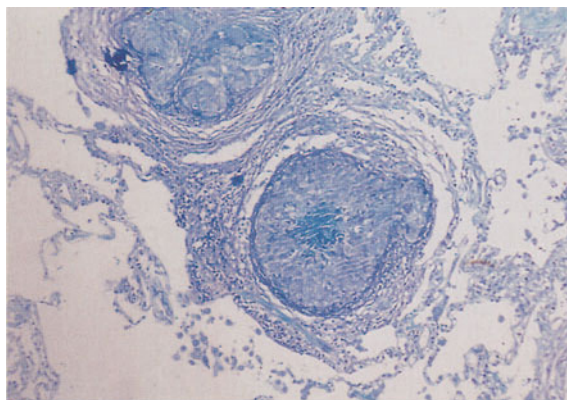


Abb. 8.53. Epitheloidzellgranulom im Lungeninterstitium vom Typ der Tuberkulose mit zentraler Nekrose (Färbung: Ziehl-Neelsen)

Tabelle 8.41. Effektor-mechanismen der Makro-phagen und Defensiv-mechanismen der Mykobakterien iNOS induzierbare Stickstoff-monoxydsynthetase

Makrophagenmechanismen zur Abtötung intrazellulärer Erreger	Schutzmechanismen der Mykobakterien gegen Makrophageneffektormechanismen
Phagolysosomale Fusion	Blockade
Reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-metaboliten	Blockade bzw. „scavenging“ (Wegfangen)
Acidifizierung des Phagolysosoms	Blockade
Eisentzug	Inhibition
Induktion von iNOS	Inhibition
Oxydativer Burst	Inhibition
Aktivierende Zytokine	Suppression sowie Induktion von deaktivierenden Zytokinen (z. B. TGF β , IL-10)
MHC-Klasse II-Expression	Suppression
Antigenprozessierung/-präsentation	Inhibition

Schutzmechanismen und Überlebensstrategien von *M. tuberculosis*

Durch die mykobakterielle Persistenz- bzw. Habitatstrategien kann es zur Suppression der Makrophageneffektormechanismen kommen (Tabelle 8.41). Daher sind aktivierte Makrophagen nur bedingt in der Lage, intrazellulär liegende *M. tuberculosis* vollständig abzutöten. Es kann sich ein immunologisches Gleichgewicht zwischen Makrophagen und Erregern bilden, das über Jahre bestehen bleibt.

Die antimikrobiellen Mechanismen der für das tuberkulöse Granulom typischen vielkernigen Riesenzellen (ausdifferenzierte Makrophagen) können im Verlauf der persistierenden Infektion an Effizienz verlieren. Ursache dafür sind von Mykobakterien gebildete Substanzen, wie z. B. Ammonium, Sulfatide und Lipoglykane der mykobakteriellen Zellwand, die eine deaktivierende Wirkung auf Makrophagen haben. So vermindert z. B. das gebildete Ammonium die phagosomale Acidität, die für die Wirkung der lysosomalen Enzyme und damit für die Abtötung der *M. tuberculosis* unabdingbar ist (Tabelle 8.41).

Folgen einer Störung des immunologischen Gleichgewichtes

Die mögliche jahrelange immunologische Balance zwischen *M. tuberculosis* und humanem Immunsystem kann gestört werden, wenn das Immunsystem passager oder dauerhaft an Effizienz verliert. So kann es z. B.

- im Rahmen von schweren (Virus)infektionen,
- bei erworbenen Immundefekten,
- in der Pubertät,
- im Verlaufe einer Schwangerschaft und
- im fortgeschrittenen Alter

zu einer Reaktivierung der bis dahin latenten *M. tuberculosis*-Infektion mit Entwicklung einer klinisch manifesten Tuberkulose kommen.

Aufgrund der passageren Ineffizienz des Immunsystems kommt es dabei zum unkontrollierten Ablauf der beschriebenen immunologischen Mechanismen. Es resultieren Gewebeschmelzungen und verkäsende Läsionen in den Granulomen. Dabei können Mykobakterien aus zerstörten Makrophagen freigesetzt werden und in das Lymphgefäßsystem (lymphogene Streuung) bzw. in das Blutgefäßsystem (hämatogene Streuung) gelangen. Im weiteren Verlauf können sich neue verkäsende tuberkulöse Herde bilden, am häufigsten in den Lungen. Findet das tuberkulöse Gewebe dann Anschluß an das Bronchialsystem, können Tuberkulosebakterien durch Husten aerogen auf andere Menschen übertragen werden.

Tuberkulinreaktion (Immunreaktion vom verzögerten Typ)

Bei intaktem zellulären Immunsystem gibt die durch gereinigtes Tuberkulin hervorgerufene Hautreaktion den wichtigsten diagnostischen Hinweis auf eine tuberkulöse Infektion. Ca. 6–8 Wochen nach Beginn der Infektion ist mit einer positiven Immunantwort zu rechnen.

Immunologisch handelt es sich nach gängiger Hypothese um eine zelluläre Überempfindlichkeitsreaktion (Typ IV nach Coombs und Gell) auf das applizierte Antigen durch sensibilisierte antigenspezifische CD4⁺-T-Lymphozyten aus dem Memorylymphozytenpool.

Diese spezialisierten Zellen werden im Rahmen der Erstinfektion generiert.

Immunhistochemisch und mittels in situ PCR lassen sich diese Lymphozyten durch ihre Zytokinproduktion (IL-2, Interferon γ) als geprimte TH₁-Lymphozyten identifizieren. Nur durch deren Aktivierung und Stimulation der Effektormechanismen der Makrophagen wird das Vollbild der tuberkulösen Entzündungsreaktion (adäquate zellvermittelte Immunität) ermöglicht.

Nach Abklingen der Entzündung im Rahmen der Erstinfektion und Verminderung der M. tuberculosis-Antigendichte rezirkuliert ein kleiner Anteil dieser spezifischen CD4⁺-T-Lymphozyten als Memory-T-Lymphozyten (CD45^{RO} = Memoryzellen) in die Blut- und Lymphbahn. Sie unterbrechen im Intervall ihre parakrinen Effektorfunktionen, sind aber durch verstärkte Expression von bestimmten Oberflächenrezeptoren (u. a. „leucocyte function associated antigen 1“, LFA-1; „very late antigen 4“, VLA-4) von naiven Helfer-(Induktor-)T-Zellen zu unterscheiden.

Bei einer Exazerbation oder M. tuberculosis-Reinfektion werden in den Blutkapillaren durch die ortsständigen Makrophagen – im Rahmen der Entzündungsreaktion – die korrespondierenden Liganden („intercellular adhesion molecule 1“, ICAM-1; „vascular cell adhesion molecule 1“, VCAM-1) der genannten Rezeptoren hochreguliert. Dadurch wird das gezielte Einwandern, u. a. durch verbessertes Anlagern (Adhäsion) der Memoryzellen an den Ort des Geschehens erleichtert. Die Expression von gewebspezifischen Rezeptorligandenpaaren und den dadurch erleichterten Lymphozyteninflux wird auch als Homing bezeichnet. Bereits nach 24–48 h kommt es auf diese Weise zu einem lymphozyten- und monozytenreichen Infiltrat.

Diese immunologischen Vorgänge werden bei der Tuberkulintestung genutzt.

Tuberkulin besteht aus einem Antigengemisch von Tuberkuloproteinen, die aus Überständen von Tuberkulosebakterienkulturen durch fraktionierte Fällung gewonnen werden. Zur Testung wird gereinigtes Tuberkulin („purified protein derivative“, PPD; gereinigtes Tuberkulin, GT) verwendet. Es fungiert immunologisch nur als Hapten und kann somit selbst keine Sensibilisierung auslösen.

Nach der intrakutanen Injektion wird das Tuberkulin von ortsständigen antigenpräsentierenden Zellen (Langerhans-Zellen) prozessiert und lokal – in gleicher Weise wie in den regionalen Lymphknoten –

über MHC-Klasse-II-Moleküle präsentiert. Memory-T-Lymphozyten werden durch direkten Zellkontakt und parakrin über Zytokine (z. B. IL-1) der antigenpräsentierenden Zelle reaktiviert und wandern, durch selektive Adhäsion gefördert, an den Ort der Antigenexposition. Hier induzieren sie durch ihr Zytokinmuster eine klonale Expansion sensibilisierter CD4⁺-T-Lymphozyten und fördern die Einwanderung weiterer Monozyten/Makrophagen. Das zelluläre Infiltrat und die Gewebsflüssigkeit führen zur *palpablen Induration* an der Injektionsstelle, d. h. zu einer *positiven Tuberkulinreaktion*. Eine eventuelle gleichzeitige Rötung (Erythrozyteninflux), verursacht durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität, ist für die Beurteilung nicht relevant.

Spezifische Memory-T-Lymphozyten sind Voraussetzung für die positive Tuberkulinreaktion, da sie bereits bei sehr geringen Antigenmengen eine Immunantwort ermöglichen.

Eine positive Tuberkulinreaktion ist jedoch nicht mit der protektiven Immunität gleichzusetzen, da die verzögerte Immunreaktion (Typ IV nach Coombs und Gell) lediglich eine stattgehabte Sensibilisierung dokumentiert.

Ein *negativer Tuberkulintest* schließt in der Regel eine tuberkulöse Infektion aus, d. h. es existiert keine expandierte Population von M.-tuberculosis-sensibilisierten Memory-T-Lymphozyten.

Die Tuberkulinreaktion kann allerdings bei Vorliegen einer Hyp- oder Anergie im Rahmen von schweren Infektionen, bei Marasmus, immun-suppressiver Therapie (z. B. Glukokortikoide), Sarkoidose, malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems, angeborenen oder erworbenen Immundefekten (z. B. HIV-Infektion) trotz bestehender Infektion negativ ausfallen.

8.15.5 Infektionsweg

M. tuberculosis wird am häufigsten von an offener Lungentuberkulose leidenden Patienten durch kleinste Aerosoltröpfchen auf andere Menschen übertragen (homologe Infektion). Beim Husten und Niesen, aber auch beim Lachen oder Singen, können Mykobakterien enthaltende kleinste Tröpfchen freigesetzt werden. Diese Aerosolpartikel verbleiben in einem ungelüfteten Raum einige Stunden in der Luft. In gut belüfteten Räumen ist die Übertragungsgefahr geringer. Nur die kleinsten Partikel, sog. „droplet nuclei“ ($\varnothing < 10 \mu\text{m}$) erreichen die Alveolen. Größere Partikel werden durch die mukoziliäre Clearance schnell wieder eliminiert. Übertragungen durch direkten Kon-

takt mit infizierten Körperflüssigkeiten, wie z. B. Urin oder infizierten Gegenständen, sind selten.

Da die Inzidenz der Tuberkulose im Erwachsenenalter deutlich höher ist als im Kindesalter und mehr als die Hälfte der erkrankten Erwachsenen an einer offenen Tuberkulose leidet, stellen diese für Kinder die wichtigste Infektionsquelle dar. Aus diesem Grunde ist das Auftreten von Tuberkulosen im Kindesalter meistens durch Tuberkuloseerkrankungen Erwachsener im unmittelbaren sozialen Umfeld, z. B. Eltern oder Großeltern, verursacht. Eine Untersuchung der nahen Kontaktpersonen (u. a. Tuberkulintestung, vgl. 8.15.8) ist deshalb bei jeder Tuberkulose erforderlich.

Im Gegensatz zu Tuberkulosen bei Erwachsenen sind Tuberkulosen bei Kindern bakterienarm; selbst bei färbischem Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum oder Magensaftaspirat ist die Infektiosität von Kindern aufgrund des selteneren und schwächeren Hustenstoßes deutlich geringer.

Isolation

Sollten bei einem Kind Tuberkulosebakterien im Sputum oder Magensaftaspirat färbisch nachgewiesen werden (offene Tuberkulose), gilt das Kind so lange als infektiös, bis in diesen Materialien entweder färbisch keine Mykobakterien mehr nachgewiesen werden können, oder eine Behandlungszeit von mindestens 2–3 Wochen abgelaufen ist. Retrospektive epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß ca. 2 Wochen nach Beginn einer suffizienten kombinierten tuberkulosewirksamen Chemotherapie nicht mehr mit einer Infektiosität dieser Patienten zu rechnen ist. Lediglich Patienten mit multiresistenten Erregern, deren Behandlung sich komplizierter gestaltet, bzw. Patienten mit hoher Keimzahl (z. B. im Sputum), sind länger als infektiös zu betrachten. Solange die Kinder als infektiös gelten, sollte die Isolation aufrecht erhalten werden. Die Betreuung dieser Kinder muß unter Beachtung entsprechender hygienischer Maßgaben durchgeführt werden (z. B. Mundschutz für Kind bzw. Pflegeperson, Händedesinfektion).

8.15.6

Asymptomatische tuberkulöse Primärinfektion, Tuberkulinkonversion

Die Mehrzahl aller Infektionen mit *M. tuberculosis* verlaufen im Kindesalter ohne Krankheitszeichen oder nachweisbarem Organbefund: *asymptomatische Primärinfektion*. Sie fallen entweder im Rahmen von routinemäßig vorgenommenen Tuberkulintestungen auf oder bei Umgebungsuntersuchungen

von an offener Tuberkulose erkrankten Erwachsenen. Untersuchungen bei nicht-BCG-geimpften asymptomatischen Kindern in den USA (Neuenglandstaaten, 1990) haben gezeigt, daß ca. 5% der 12- bis 14-jährigen eine positive Tuberkulinreaktion aufwiesen. Etwa 85% dieser Kinder waren nicht in den USA geboren und stammten aus Ländern mit wesentlich höherer Tuberkuloseinzidenz.

Die effizienteste Methode, um Kinder mit einer frischen tuberkulösen Infektion zu entdecken, ist die konsequente Indexfallsuche und die gezielte Umgebungsuntersuchung mit Tuberkulintestung. Dies ist nur mit ausreichenden Kapazitäten des öffentlichen Gesundheitsdienstes und mit Kooperation der zu untersuchenden Personen möglich. Da diese Voraussetzungen jedoch nicht immer erfüllt sind, sollte in Hinblick auf die Prävention tuberkulöser Erkrankungen bei Kindern ein alternativer Weg besprochen werden. Hierfür bietet sich die regelmäßige Tuberkulintestung bei nicht-BCG-geimpften Kindern (Tuberkulinkataster) in Risikoregionen und -populationen an.

Dies setzt ein entsprechendes Engagement der für die Vorsorge zuständigen Kinderärzte voraus.

Bei einem erstmalig positiven Tuberkulintest (Kriterien s. 8.15.8) und einer negativen Vortestung innerhalb der letzten 24 Monate liegt nach radiologischem Ausschluß eines tuberkulösen Organbefundes gemäß der Definition der Centers for Disease Control (CDC) eine *Tuberkulinkonversion* vor. Zum „cut off“ zwischen einer negativen und einer interventionsbedürftigen Tuberkulinreaktion s. 8.15.8.

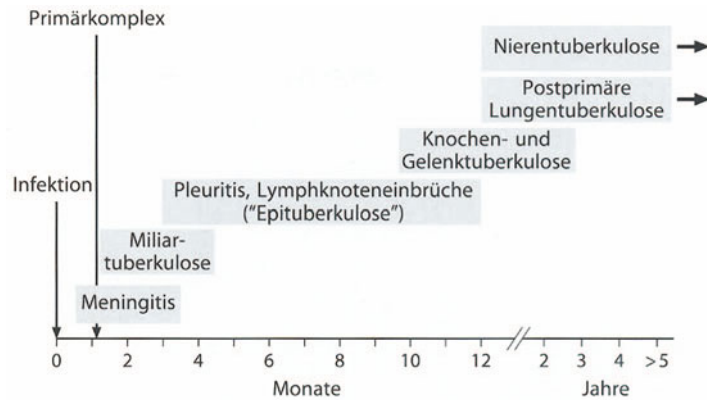
Innerhalb der ersten 2 Jahre nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* erkranken ca. 5% der Infizierten an einer manifesten Tuberkulose. Weitere 5–10% können im Laufe des gesamten Lebens durch eine Reaktivierung der Primärinfektion erkranken. Im Gegensatz zu der Gesamtpopulation ist dieses Erkrankungsrisiko im Säuglings- und Kleinkindalter deutlich höher (s. Tabelle 8.39).

8.15.7 Klinik

Ranke entwickelte im Jahre 1922 eine Stadieneinteilung für den Ablauf der Tuberkulose:

- Primärstadium – lymphadenogene Aussaat, Primärkomplex;
- Sekundärstadium – hämatogene Streuung mit konsekutiver Erkrankung (Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose) oder mit asymptomatischer Absiedelung in Organsysteme;
- Tertiärstadium – Reaktivierung der abgesiedelten Herde, Entwicklung postprimärer Organtuberkulosen.

Abb. 8.54. Time-table der Tuberkulose.
(Nach Wallgren)



Diese Einteilung kann den tatsächlichen Verlauf einer tuberkulösen Erkrankung jedoch nicht in allen Fällen widerspiegeln; so können z. B. lokale Progredienz und hämatogene Streuung gleichzeitig auftreten.

Um den Verlauf der Tuberkulose besser beschreiben zu können, wurden deshalb unterschiedliche Einteilungen entwickelt. Verbreitet ist die Unter-

scheidung in lediglich primäre bzw. postprimäre Tuberkuloseformen. Das Stadium der Primärtuberkulose schließt in der Regel mit der frühen bronchogenen und hämatogenen Streuung ab. Die Abgrenzung zum postprimären Stadium erfolgt jedoch bei vielen Autoren unterschiedlich. Konsens besteht allerdings darin, daß Tuberkulosen, die in größerem zeitlichen Abstand zur Primärinfektion auftreten, als postprimäre Tuberkulosen bezeichnet werden. Wallgren beschrieb 1948 die sog. „time-table“ der Tuberkulose, die den zeitlichen Ablauf tuberkulöser Organmanifestationen darstellt (Abb. 8.54).

Zur Vereinfachung der Systematik für das Kindesalter werden im folgenden die unterschiedlichen Tuberkuloseformen organbezogen dargestellt (Übersicht 8.40).

Übersicht 8.40. Systematik der M.-tuberculosis-Infektion

- Exposition
 - Kontakt mit infektiösen Patienten, Tuberkulinreaktion noch negativ
- Infektion
 - Positive Tuberkulinreaktion ohne klinische, radiologische Veränderungen
 - Konversion: Erstmalig positive Tuberkulinreaktion ohne klinische, radiologische Veränderungen nach dokumentierter negativer Vortestung innerhalb der letzten 24 Monate
- Erkrankung
 - Positive Tuberkulinreaktion mit typischen radiologischen Veränderungen bzw. klinischen Symptomen
 - Intrathorakal
 - pulmonal
 - pleural
 - kardial
 - Extrathorakal und lymphohämato gene Streuung
 - Miliartuberkulose
 - ZNS/Meningen
 - Gastrointestinaltrakt
 - Urogenitaltrakt
 - Lymphknoten
 - Knochen
 - Haut

Intrathorakale Tuberkulosen

Einen Überblick über die intrathorakalen Tuberkuloseformen gibt Abb. 8.55.

Vor Einführung der antituberkulotischen Chemotherapie fand man bei einem Großteil der Kinder Residuen einer abgelaufenen Tuberkulose (z. B. Verkalkungen). Auch das sog. posttuberkulöse Syndrom, als Ausdruck einer abgelaufenen Bronchus-tuberkulose mit lokaler Bronchiektasenbildung bzw. Bronchusstenosen, war Ausdruck einer sich mit Defektheilung selbst limitierenden tuberkulösen Erkrankung. Seit Einführung der Chemotherapie sind derartige Veränderungen selten geworden.

Die Primärinfektion verläuft in der Regel subklinisch. Gelegentlich treten für einige Tage subfebrile Temperaturen und Husten auf. Diese Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch. Asymptomatische Verläufe sind insbesondere bei älteren Kindern typisch, während Säuglinge in 40–50% der Fälle unspezifische klinische Symptome wie Fieber, Husten, Inappetenz, Gedeihstörung und nächtliches Schwitzen aufweisen.

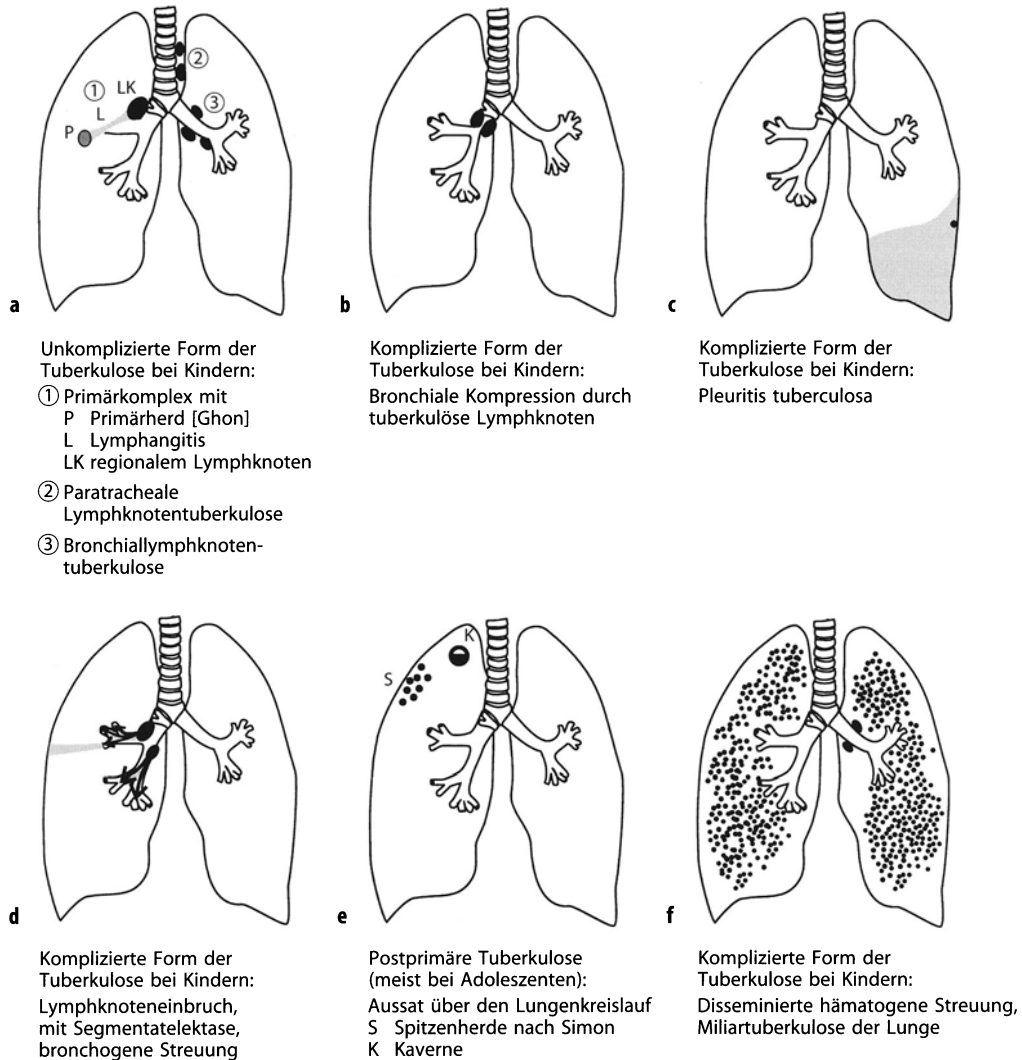


Abb. 8.55. Schemata der intrathorakalen Tuberkuloseformen im Kindesalter

Kommt es im Rahmen der primären Infektion zu einer pulmonalen Organmanifestation, kann sich diese im wesentlichen auf eine radiologisch erkennbare Vergrößerung der hilusnahen Lymphknoten beschränken (unkomplizierte Lungentuberkulose; Hiluslymphknotentuberkulose) oder es entwickelt sich eine komplizierte progressive Lungentuberkulose (z. B. spezifische Pneumonie, Lymphknoteneinbruch).

Unkomplizierte Lungentuberkulose

Der radiologisch nachweisbare pulmonale *Primärkomplex* besteht aus einem Lungenparenchymherd (Primärherd), der für ca. 4–6 Wochen persistieren

kann, einer Lymphangitis und einer Vergrößerung der regionalen Lymphknoten (bipolares Stadium). Etwa 70% der Primärherde sind *pleuranah* lokalisiert. Deshalb kann eine pleurale Mitreaktion im Rahmen der Primärkomplexbildung auftreten. Häufig ist jedoch der Primärherd nicht mehr nachweisbar; es fallen dann lediglich vergrößerte, hilusnahe Lymphknoten auf: *Hiluslymphknotentuberkulose*. Der Zeitpunkt der Lymphknotenvergrößerung korreliert in der Regel mit der positiven Tuberkulinreaktion. Obwohl sich der Primärkomplex bzw. die Hiluslymphknotenvergrößerung bei der Mehrzahl der Kinder ohne therapeutische Intervention zurückbildet, kommt es bei einem Teil der Kinder zu einer Progression des tuberkulösen Prozesses. Dies geschieht insbesondere bei deprimierter zellulärer Immunkompetenz, z. B. im Säuglings- und Kleinkindalter und nach Virusinfekten oder Pertussis. Eine konsequente Chemotherapie ist somit auch bei der unkomplizierten Lungentuberkulose notwendig (s. 8.15.9).

Progressive Lungentuberkulose

Bei Zunahme der pulmonalen lymphadenogenen Entzündungsreaktion besteht die Gefahr einer Bronchialkompression durch vergrößerte Lymphknoten bzw. von Lymphknoteneinbrüchen in die Bronchien: *Bronchustuberkulose*, bronchogene Streuung. Die daraus resultierende Bronchusobstruktion führt zu Belüftungsstörungen (Dystelektase/Atelektase) in den entsprechenden Lungenpartien, nicht selten kompliziert durch eine unspezifische retrostenotische Pneumonie oder durch einen Ventilmechanismus, der zu einer lokalen Überblähung führen kann. In diesen Fällen ist eine diagnostische und/oder kurative Bronchoskopie notwendig. Die klinischen Symptome sind im Kindesalter selbst bei ausgedehnten tuberkulösen Prozessen in der Regel wenig ausgeprägt.

Bei Supprimierung des Immunsystems (wie z. B. im Rahmen von Infekten) kann sich unmittelbar vom Primärherd ausgehend, entweder per continuitatem oder hämatogen, eine *käsige Pneumonie* entwickeln. Hierbei können klinische Symptome wie Husten, Atemnot, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit auftreten. Kommt es im Rahmen der exsudativ-pneumonischen Veränderungen zur Einschmelzung und schließlich zum Abhusten des nekrotischen Gewebes, entstehen Kavernen als Residuen der tuberkulösen Entzündungsreaktion. Vor Einführung der Chemotherapie verstarben 30–50% der Kinder an dieser Form der progressiven Lungentuberkulose (Lungenphthise). Heute ist durch den Einsatz der Antituberkulotika fast immer eine restitutio ad integrum möglich.

Postprimäre Lungentuberkulose

Die postprimäre Lungentuberkulose tritt in der Regel jenseits des 10. Lebensjahres auf und kann sowohl klinisch (Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Husten, Fieber) als auch radiologisch der Lungentuberkulose von Erwachsenen gleichen. Sie entsteht durch eine *Reaktivierung* einer Jahre zurückliegenden Primärinfektion (mit asymptomatischer Streuung) und manifestiert sich in der Regel in den apikalen Segmenten der Oberlappen. Typisch für diese Tuberkuloseform sind *Oberlappenspitzeninfiltrate* (Simon-Spitzenherde). Ebenso wie bei der primären Lungenmanifestation können sich käsige Pneumonien bzw. Kavernen ausbilden. Diese stellen sich in der bildgebenden Diagnostik eher als zartwandige Höhlen dar und lassen sich so von anderen einschmelzenden Prozessen (z. B. Abszeßhöhlen mit Wandverdickung) abgrenzen. Unbehandelt können die postprimären Tuberkulosen zu einer produktiv-zirrhatischen Form mit nachfolgender Schrumpfung und Destruktionen des Lungenparenchyms („destroyed lung“, Abb. 8.56) führen.

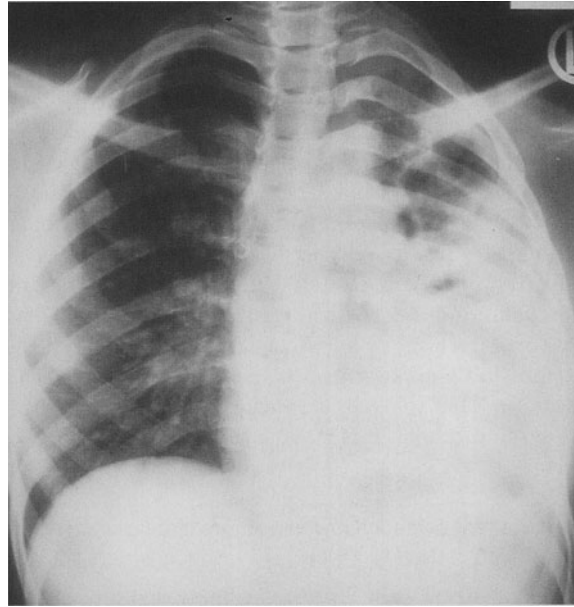


Abb. 8.56. „Destroyed lung links“

Pleura

Die Pleuritis tuberculosa tritt ca. 6–9 Monate nach der Primärinfektion auf. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr. Subpleural liegende tuberkulöse Herde können in dem Pleuraum einbrechen und eine unilaterale *Pleuritis exsudativa tuberculosa* hervorrufen. Die Erkrankung kann auch abrupt beginnen und ist dann von einer unspezifischen Pleuritis nur schwer zu unterscheiden. Fieber, Brustschmerzen und Atemnot sind dabei häufig die klinischen Leitsymptome. Auf der befallenen Seite ist der Klopfeschall verkürzt und das Atemgeräusch abgeschwächt. Bei der Pleurapunktion findet sich typischerweise ein schwach xanthochromer seröser Erguß mit einem spezifischen Gewicht zwischen 1012 und 1025 und 2–4 g/dl Eiweiß (Exsudat). Die Glukosekonzentration des Exsudats ist in der Regel im Vergleich zum Blutzucker zumindest auf ein Drittel erniedrigt, die Zellzahlen – überwiegend Lymphozyten – liegen zwischen 100 und 1000 pro μl . Bei einem ausgedehnten Erguß kommt es durch die Raumforderung zu einer Verdrängung von Herz und Mediastinum auf die gesunde Thoraxhälfte.

Herz

Bei ausgedehnteren Lungentuberkulosen kann es in 1–4% der Fälle hämatogen oder per continuitatem zu einer *Pericarditis tuberculosa* kommen. Dabei be-

steht zunächst ein serofibrinöser Perikarderguß, der echokardiographisch nachzuweisen ist. Bei zu spät einsetzender Therapie entsteht in 10–20% der Fälle eine konstriktive Perikarditis: Perikardfibrose. Die klinischen Zeichen und Symptome der Pericarditis tuberculosa unterscheiden sich nicht von denen anderer Ätiologien: je nach Schweregrad können Atemnot, Thoraxschmerzen, Fieber, Nachtschweiß, Hepatomegalie, prätibiale Ödeme und Symptome einer Herztamponade auftreten. Die bakteriologische Untersuchung des Perikardergusses auf *M. tuberculosis* ist färberisch meist negativ (bakterienarm), die Kulturen sind jedoch in 30–70% der Fälle positiv. Ohne gezielte Therapie ist die Letalität der Pericarditis tuberculosa hoch (bis zu 90%).

Hämatogene Streuung und extrathorakale Tuberkulosen

Generalisierte Tuberkulose: Miliartuberkulose

Die disseminierte hämatogene Streuung von *M. tuberculosis* mit generalisiertem Organbefall stellt neben der tuberkulösen Meningitis die schwerste Form der Tuberkulose dar und ist Ausdruck einer insgesamt frustranen Abwehrreaktion der Organismus. Die Letalität der Miliartuberkulose ist hoch. Die befallenen Organe sind mit *multiplen kleinen Granulomen* durchsetzt, in denen sich vermehrungsfähige Erreger befinden. Sie kann bereits 2–3 Monate nach der Infektion als Ausdruck einer primären hämatogenen Streuung auftreten. Säuglinge und Kleinkinder sind häufiger betroffen und weisen in der Regel klinische Symptome auf, die denen einer Sepsis ähneln können. Besonders im Säuglingsalter tritt die Miliartuberkulose nicht selten in Kombination mit einer Meningitis tuberculosa auf.

Eine sekundäre hämatogene Streuung kann sich jedoch zu jedem späteren Lebenszeitpunkt im Rahmen einer meist krankheitsbedingten Beeinträchtigung des Immunsystems (z. B. HIV-Infektion) manifestieren.

Die Tuberkulinreaktion kann bei der Miliartuberkulose in 30–40% der Fälle negativ ausfallen (Phase der Anergie). Der bakteriologische Nachweis von *M. tuberculosis* aus Trachealsekret, Blut, Urin bzw. Liquor gelingt meist; daher ist die Miliartuberkulose primär immer als *offene Form* der Tuberkulose einzustufen. Diagnostisch kann der ophthalmologische Nachweis von choroidealen Tuberkeln zusätzlich von Bedeutung sein, daher ist generell die Durchführung einer Fundoskopie (Ophthalmoskopie) sinnvoll.

Als Residuen der Miliartuberkulose können sich in den betroffenen Organen kleine kalkdichte Herde finden, die radiologisch besonders gut im Thoraxröntgenbild erkennbar sind.

ZNS: Meningitis

Die tuberkulöse Erkrankung des zentralen Nervensystems verläuft ohne therapeutische Intervention fast immer tödlich. Ungefähr 0,5% der unbehandelten Lungentuberkulosen können bei Kindern zu ZNS-Komplikationen führen. Die Meningitis tuberculosa tritt selten vor dem 4. Lebensmonat auf, da Infektion und lymphohämato gene Streuung als pathophysiologische Voraussetzungen erst stattgefunden haben müssen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 6 Monaten und vier Jahren. Die tuberkulöse Meningoenzephalitis geht von kortikalen bzw. meningealen verkäsenden Läsionen aus, die im Rahmen einer lymphohämato genen Streuung entstanden sind. Die Herde vergrößern sich und perforieren in den Subarachnoidalraum. Das daraufhin entstehende entzündliche Exsudat penetriert in kortikale oder meningeale Blutgefäße, so daß sich eine lokale Vaskulitis entwickelt. Diese führt nicht selten zu Infarkten des Kortex. Der klassische Befall der Hirnbasis manifestiert sich in Form von Paresen der Hirnnerven III, VI und VII.

Gelangt das tuberkulöse Exsudat in die basale Zyste werden die Liquorräume infiziert. Als Folge davon entwickeln sich meist eine Chorioiditis und ein Hydrocephalus internus, der zusätzlich durch Liquorzirkulationsstörungen verstärkt werden kann. Die Kombination von Vaskulitis, Hirninfarkt, Hirnödem und Hydrozephalus führt zu einer schweren Hirnschädigung.

Grundsätzlich ist daran zu denken, daß es bei basaler Lokalisation der tuberkulösen Meningitis zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion kommen kann. Daraus resultiert eine häufig schon initial nachweisbare, Hyponatriämie im Serum und eine Volumenexpansion. Unbehandelt verstärkt diese die pathophysiologischen Vorgänge, wie z. B. das Hirnödem.

Der klinische Ablauf der tuberkulösen Meningitis ist in 3 Stadien zu gliedern (Übersicht 8.41), wobei die Verläufe altersabhängig stark variieren: foudroyante Verläufe treten eher bei Säuglingen und jungen Kleinkindern auf. Bei diesen bestehen zunächst typische meningeale Symptome. Bereits nach wenigen Tagen kann sich ein Hydrocephalus internus, verbunden mit Hirnödem und Krämpfen, entwickeln. Im Schulalter und in der Adoleszenz manifestiert sich der Großteil der Erkrankungen klinisch eher schleichend.

Die *Prognose* der tuberkulösen Meningitis korreliert eng mit dem Behandlungsbeginn. Bei frühem Behandlungsbeginn (Stadium 1) kommt es in der Regel zu einer Restitutio ad integrum. Beginnt die Therapie erst im Stadium 2, ist nur noch mit einer Reversibilität von 75% zu rechnen. Eine erst im Sta-

Übersicht 8.41. Stadien der tuberkulösen Meningitis

- Stadium 1
Unspezifische Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Irritabilität und Schläfrigkeit, Dauer ca. 1–2 Wochen. Fokale neurologische Symptome fehlen noch in diesem Stadium, allerdings können Säuglinge ihre bis dahin erlangten statomotorischen Fertigkeiten verlieren.
- Stadium 2
Abrupter Übergang: Lethargie, Apathie, Nackensteifigkeit, Berührungsempfindlichkeit, Hyperreflexie, positive meningeale Zeichen (Kernig und Brudzinsky-Zeichen), Krampfanfälle, Hypertonie, Erbrechen, Hirnnervenausfälle (III, VI, VII), Anisokorie, Verschwinden der BDR. In seltenen Fällen bestehen Desorientierung, auffällige Bewegungsmuster und Sprachstörungen wie bei einer Enzephalitis.
- Stadium 3
Zusätzlich: Bewusstseinsstörungen, Lähmungen (z.B. Hemiplegie oder Paraplegie), Hypertension, Hyporeflexie (u.a. Ausfall der Fremdreflexe) und Stauungspapillen. Unregelmäßige Atmung, Puls sowie Störungen der Temperaturregulation führen bis zum Koma bzw. Exitus letalis.

Übersicht 8.42. Liquorbefund bei Meningitis tuberculosa

- Liquorpleozytose: 20–500 (Durchschnitt 200) überwiegend lymphozytäre Zellen pro μ l
- Liquor klar bis xanthochrom
- Liquorzucker im Vergleich zum Blutzucker erniedrigt (auf 0–40 mg/dl)
- Liqueiweiß erhöht (bis ca. 400 mg/dl, bei Stollquor deutlich höher)
- Bakteriologische Untersuchungen
 - Liquor bakterienarm, färberischer Nachweis von *M. tuberculosis* daher wenig sensitiv (bis ca. 30%)
 - Kultureller Nachweis gelingt in ca. 70%
 - Schnelldiagnostik mittels PCR erforderlich

phalus internus, Hirnödem, basales Enhancement) nachweisen.

Tuberkulome stellen eine weitere Komplikation einer tuberkulösen Entzündung des ZNS dar und können sich klinisch als Raumforderung manifestieren (Abb. 8.57). Typisch ist der singuläre infratentoriell lokalisierte Hirnbasisprozeß in der Nähe des Kleinhirns. Das Tuberkulom geht häufig mit Kopfschmerzen, Fieber und zerebralen Krampfanfällen einher. Der Tuberkulintest ist meist positiv, das Thoraxröntgenbild jedoch in der Regel normal.

dium 3 diagnostizierte und therapierte Meningitis tuberculosa hat eine schlechte Prognose. Überleben diese Patienten, ist mit Defektheilungen wie z.B. Paresen bzw. Plegien, mentaler Retardierung, Blindheit und Taubheit sowie Diabetes insipidus zu rechnen.

Bei jedem Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis muß zunächst bis zum Beweis des Gegenteils eine kombinierte antituberkulotische Chemotherapie durchgeführt werden.

Ein wichtiger Hinweis für die Diagnose ist z.B. eine Infektionsquelle in der Umgebung des Patienten. Die Diagnostik einer tuberkulösen Meningitis wird durch die Tatsache erschwert, daß der Tuberkulintest in bis zu 40% der Fälle negativ ausfällt und das Thoraxröntgenbild in bis zu 50% der Fälle normal ist.

Dahingegen ist der Liquorbefund bei der tuberkulösen Meningitis typisch (Übersicht 8.42).

Computertomogramm- (CT) und Kernspinuntersuchungen (MRt) des Kopfes können im Stadium 1 noch unauffällig ausfallen, im weiteren Verlauf (Stadium 2) lassen sich jedoch mit diesen bildgebenden Methoden pathologische Veränderungen (Hydroce-



Abb. 8.57. Intrakranielles Tuberkulom

In letzter Zeit werden Tuberkulome beschrieben, die erst im Verlauf einer schon länger andauernden Therapie auftreten. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine entzündlich-immunologische lokale Reaktion. An diese Art von Tuberkulomen ist zu denken, wenn während einer effektiven Chemotherapie erneut *fokale neurologische Symptome* auftreten. Tuberkulome können sich langsam zurückbilden, häufig erst nach Monaten oder Jahren.

Gastrointestinaltrakt

Die Tuberkulose der Mundhöhle bzw. des Pharynx ist heute in den Industrieländern sehr selten. Diese Erkrankungen sind früher vorwiegend durch mit *M. bovis* kontaminierter Milch verursacht worden. Auch die tuberkulöse Ösophagitis ist selten. Im Säuglingsalter können allerdings durch diese Tuberkuloseform ösophagotracheale Fisteln auftreten. Differentialdiagnostisch ist daran v. a. bei Kindern aus Entwicklungsländern zu denken. Die tuberkulöse Enteritis kann von einer hämatogenen Dissemination oder durch Verschlucken von Tuberkulosebakterien herrühren. Das Jejunum, das Ileum, die Ileozökalregion und die Appendix sind die häufigsten Manifestationsorte.

Klinisch manifestiert sich das Krankheitsbild in Form von abdominellen Schmerzen, Durchfall bzw. Obstipation und Gewichtsverlust. Die mesenteriale Lymphadenitis kann die spezifische Enteritis komplizieren. Durch Vergrößerung dieser Lymphknoten kann es zu intestinalen Obstruktionen kommen, bzw. bei Lymphknoteneinbrüchen in das große Netz zu einer Peritonitis tuberculosa. Endoskopisch lassen sich granulomatöse Ulzerationen nachweisen.

Bei jedem Kind, das eine chronische gastrointestinale Schmerzsymptomatik aufweist, sollte an diese Differentialdiagnose gedacht werden (Tuberkulintest). Eine Laparoskopie mit Biopsie und bakteriologischer Untersuchung (*M. tuberculosis*-Kultur) können die Diagnose sichern.

Die tuberkulöse Peritonitis tritt vorwiegend in der Adoleszenz auf. Sie kann sowohl durch hämatogene Streuung entstehen, als auch von tuberkulösen intestinalen Lymphknoten ausgehen. Auch eine tuberkulöse Salpingitis kann Ausgangspunkt für eine tuberkulöse Peritonitis sein. Aszites, subfebrile Temperaturen mit Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens sind charakteristisch. Der Tuberkulintest fällt positiv aus. Durch Punktion gewonnener Aszites weist ein ähnliches zytologisches Bild auf wie z. B. das Exsudat bei der Pleuritis tuberculosa (s. S. 851).

Urogenitaltrakt

Nierentuberkulosen sind im Kindesalter selten, da sie sich erst Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion manifestieren. Die Mykobakterien gelangen durch hämatogene Streuung in die Nieren. Es bilden sich kleine verkäsende Granulome im Nierenparenchym. So können Tuberkulosebakterien in die Tubuli gelangen und im Urin kulturell nachgewiesen werden. In seltenen Fällen können auch größere Parenchymareale in der Nähe des Nierenkortex einschmelzen und in das Nierenbecken einbrechen (Kittniere). Dennoch verläuft die Nierentuberkulose häufig klinisch inapparent. Der Urinbefund zeigt bei der Nierentuberkulose zunächst eine sterile Pyurie bzw. Mikrohämaturie. Erst bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Dysurie, zu Bauch- oder Flankenschmerz, zur großen Hämaturie. Im weiteren Verlauf können Urethralstrikturen und Hydronephrosen diese Erkrankung komplizieren. Der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* aus dem Urin gelingt in 80–90% der Fälle.

Auch die Tuberkulose des *Genitaltrakts* ist im Kindesalter selten. Heranwachsende Mädchen können allerdings im Rahmen einer Exazerbation der Primärinfektion aufgrund einer hämatogenen Streuung tuberkulöse Affektionen im Urogenitaltrakt aufweisen (z. B. Salpingitis). Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhöe oder Amenorrhöe sind hierbei primäre Symptome. Die tuberkulöse Epididymitis oder Orchitis ist bei männlichen Jugendlichen in der Regel einseitig lokalisiert und geht mit einer druckschmerzhaften Schwellung des Skrotums einher. Häufig ist bei diesen Krankheitsbildern das Thoraxröntgenbild völlig unauffällig. Auch hier ist der Tuberkulintest von besonderer diagnostischer Bedeutung.

Periphere Lymphknoten

Die Tuberkulose der peripheren oberflächlichen Lymphknoten war früher die häufigste extrapulmonale Tuberkulosemanifestation im Kindesalter und wurde oft durch Ingestion von mit *M. bovis* infizierter Milch verursacht. In zahlreichen Fällen war sie mit einem Skrofuloderm assoziiert. Seit Einführung der Milchpasteurisierung und der Sanierung der Rinderbestände in den Industrieländern ist diese Infektionsquelle beseitigt. Periphere Lymphknotentuberkulosen treten seither vornehmlich im Rahmen einer lymphogenen Streuung bei pulmonaler Infektion mit *M. tuberculosis* auf und sind in Industrieländern selten (in Deutschland ca. 12% aller Tuberkuloseformen im Kindesalter).

Die meisten peripheren Lymphknotentuberkulosen entstehen innerhalb von 6–9 Monate nach der

Primärinfektion, wenngleich auch eine spätere Manifestation möglich ist.

Prädilektionsorte für die Manifestation der peripheren Lymphknotentuberkulose sind zervikale, submandibuläre und supraklavikuläre Lymphknoten, die besonders dann befallen sein können, wenn sich die tuberkulöse Läsion in den Oberlappen der Lungen oder auch im Abdomen befindet. Letztere kann auch zu mesenterialen Lymphadenitiden führen. Inguinale oder axilläre Lymphadenitiden tuberkulöser Genese entstehen auch durch Primärinfektionen in der Haut oder gehen vom Skelettsystem aus, sind aber im Kindesalter selten.

Im frühen Krankheitsstadium vergrößern sich die Lymphknoten graduell, die Konsistenz ist relativ weich, es besteht keine Druckschmerzhaftigkeit. Die Lymphknoten können fixiert erscheinen oder auch gut verschieblich sein. Meist treten die *Lymphknotenvergrößerungen* unilateral auf. Aufgrund der Cross-over-drainage des Lymphsystems im Thoraxbereich und im unteren Halsbereich sind auch bilaterale Manifestationen möglich. Ein pulmonaler Primärherd läßt sich in 30–70% der Fälle nachweisen. Die Infektion kann fortschreiten und in Folge mehrere Lymphknoten befallen. Klinische Symptome sind selten und bestehen dann in subfebrilen Temperaturen und unspezifischen Allgemeinsymptomen. In seltenen Fällen kann die tuberkulöse periphere Lymphadenitis mit schneller Vergrößerung der Lymphknoten, hohem Fieber, Druckschmerzhaftigkeit und konsekutiver Einschmelzung auch akut verlaufen. Sie ähnelt dann der bakteriellen Lymphadenitis. Häufig sind die entsprechenden Hautareale in die Entzündung miteinbezogen. Es kann zu Spontanperforationen kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist eine frühzeitige Intervention mit *kompletter Exstirpation* angezeigt; eine Inzision ist nicht sinnvoll.

Die Unterscheidung zwischen einer tuberkulösen Lymphadenitis und einer granulomatösen Lymphadenitis, verursacht durch Umweltmykobakterien (z.B. *M. avium*), ist schwierig. Letztere manifestiert sich vorwiegend bei Kleinkindern und ist zervikal lokalisiert. Sie tritt in Industrieländern heute deutlich häufiger auf als die tuberkulöse Lymphadenitis. Die Klärung der ursächlichen Infektion erfolgt nach Extirpation der betroffenen Lymphknoten durch die histologische und v.a. durch die bakteriologische Aufarbeitung des exstirpierten Materials. Aufgrund der möglichen Kreuzreaktivität ist der Tuberkulintest in diesen Fällen kein verlässliches Diagnosekriterium.

Gelenke und Knochen

Primär asymptomatische osteoartikuläre Herde können nach lymphohämotogener Streuung entstehen.

Ausgangsort für die Streuung können z. B. verkäsende thorakale Lymphknotentuberkulosen sein.

Das Zeitintervall zwischen der Infektion und der klinischer Manifestation dieser Form der Tuberkulose kann von einem Monat, wie bei der tuberkulösen Daktylitis, bis zu Jahren, wie bei der Coxarthritits tuberculosa, reichen. Die Erkrankung beginnt in der Regel mit einer verkäsenden Nekrose in der Metaphyse des Knochens. Epiphysennahe Prozesse können das Wachstum erheblich beeinflussen. Weichteilabszesse und eine Ausbreitung der Infektion über die Epiphyse hinaus in das anliegende Gelenk stellen weitere Komplikationen dar. Prädilektionsorte für die Manifestation einer osteoartikulären Tuberkulose sind die tragenden Röhrenknochen, tragende Gelenke und die Wirbelsäule (Pott-Buckel). Das Ausmaß der Entzündung reicht von einem leichten Gelenkerguß ohne Knochendestruktion bis zur Destruktion des Knochens und Fibrosebildung im Bereich der Synovia. Diese Prozesse dauern Monate bis Jahre und werden aufgrund ihrer blanden klinischen Symptomatik häufig verkannt.

Bei Befall der Wirbelsäule können einzelne oder mehrere Wirbelkörper betroffen sein. Die Spondylitis tuberculosa manifestiert sich am häufigsten im Bereich der unteren thorakalen und der oberen lumbalen Wirbelsäule. Tuberkulöse Entzündungen der Wirbelkörper führen zur Knochendestruktion. Sintern die Wirbelkörper zusammen, entsteht der typische Gibbus bzw. eine Kyphose. Die Entzündung kann schließlich in das Bindegewebe paraspinal einbrechen und im Bereich des *M. psoas* kalte Abszesse bilden. Typische klinische Symptome sind subfebrile Temperaturen, Irritabilität, Unruhe, Bauch- bzw. Rückenschmerzen und ein auffälliges Gangbild.

Der Tuberkulintest ist in 80–90% positiv und differentialdiagnostisch richtungsweisend. Die bakteriologische Untersuchung der Gelenkflüssigkeit bzw. eine Knochenbiopsie beweist die ursächliche Infektion.

Die tuberkulöse Daktylitis (*Spina ventosa*) ist im Kindesalter selten. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung durch eine distale Endarteriitis der betroffenen Hände oder Füße. Der positive Tuberkulintest ist hier ebenfalls differentialdiagnostisch richtungsweisend.

Haut

Die Tuberkulose der Haut entsteht entweder im Rahmen einer primären lokalen Infektion oder einer hämatogenen Streuung. Durch direkte akzidentelle Inokulation von Tuberkulosebakterien, z. B. nach Bagatellunfällen, kann ein Primärkomplex in der Haut entstehen. Dabei findet sich regelmäßig eine regionale Lymphadenitis, systemische Symptome fehlen. Das tuberkulöse Skrofuloderm entsteht beim Ein-

bruch von verkäsigen subkutanen Lymphknoten in die Kutis.

Ausgedehntere Formen der Hauttuberkulose, wie z. B. die Dermatitis cutis colliquativa tuberculosa oder der Lupus vulgaris sind heute im Kindesalter in Industrieländern sehr selten.

Das *Erythema nodosum* ist Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion bei Infektion mit *M. tuberculosis*. Es ist durch schmerzhafte rosabraune knotige Hautveränderungen charakterisiert, die am häufigsten prätibial lokalisiert sind. Papulonekrotische Tuberkulide, die ebenfalls als Hypersensitivitätsreaktion gedeutet werden, sind kleine miliare Läsionen der Haut, die am häufigsten in Gesicht und am Stamm auftreten.

Konnatale Tuberkulose

In der Literatur sind bisher ca. 300 Fälle einer konnatalen Tuberkulose beschrieben worden. Die häufigste Ursache ist eine Urogenitaltuberkulose der Mutter während der Schwangerschaft. Auch bei Miliartuberkulosen oder spezifischer Plazentitis der Mutter ist eine Infektion des Fetus möglich. Erreichen tuberkulosebakterien hämatogen den Fetus, kommt es zur Ausbildung eines Primärherdes in der fetalen Leber. Zusätzliche hämatogene Streuherde in den Lungen werden erst post partum klinisch relevant. Durch schnelle postpartale Ausbreitung der tuberkulösen Entzündung in den Lungen kann das klinische und radiologische Bild dem einer hyalinen Membrankrankheit ähneln. Bei einem Teil der Neugeborenen treten die milchglasartigen Verschattungen der Lunge allerdings erst nach einigen Wochen auf. Klinisch stellt sich die konnatale Tuberkulose beim Neugeborenen wie eine bakterielle Sepsis dar. Das Nichtansprechen auf eine unspezifische antibiotische Therapie muß auch an eine tuberkulöse Genese denken lassen. Die rechtzeitige Diagnose einer konnatalen Tuberkulose ist häufig schwierig, da der Tuberkulintest beim Neugeborenen generell negativ ist. Bei Verdacht auf eine Tuberkulose des Neugeborenen ist die Mutter mit zu untersuchen (Tuberkulintest, Thoraxröntgen). Die Sicherung der Diagnose erfolgt bei der Mutter mikrobiologisch: Untersuchung der Plazenta und der Lochien auf Mykobakterien. Beim Säugling sollten Magensaft, Liquor, Urin und Stuhl auf Mykobakterien untersucht werden.

HIV und Tuberkulose

Insbesondere in den Entwicklungsländern hat sich die HIV-Epidemie auch auf die Inzidenz der Tuberkulosen im Kindesalter ausgewirkt. Erwachsene mit HIV-Infektion entwickeln häufiger pulmonale Tuberkulosen mit resistenten Bakterienstämmen und reagieren daher nur verzögert auf die Therapie. Dieser Personenkreis stellt somit ein deutlich erhöhtes Tuberkuloseinfektionspotential für das soziale Umfeld dar. HIV-infizierte Kinder selbst entwickeln bei zusätzlicher Infektion mit *M. tuberculosis* eine schnelle Progression der tuberkulösen Erkrankung.

In Deutschland hat die HIV-Epidemie bisher keinen nennenswerten Einfluß auf die Inzidenz der Tuberkulose gehabt.

8.15.8

Diagnose

Tuberkulinhauttest

Mit dem Tuberkulinhauttest wird geprüft, ob sich der Organismus mit *M. tuberculosis* immunologisch auseinandergesetzt hat. Ungefähr 6–8 Wochen nach Erstinfektion wird die Tuberkulinreaktion positiv. Der Tuberkulintest erlaubt jedoch später keine Aussage darüber, zu welchem Zeitpunkt diese primäre Auseinandersetzung stattgefunden hat.

Die Methode der Wahl ist der Intrakutantest nach Mendel-Mantoux. Er besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität. Die derzeit noch weitverbreiteten Stempelteste (in Deutschland zugelassen: Tine-Test, Tubergen-Test, PPD-Mérieux-Test) sollten aufgrund ihrer unzureichenden Sensitivität und Spezifität nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Die unzureichende Sensitivität liegt u. a. an der Schwierigkeit, einzelne Chargen jeweils mit der gleichen Menge Tuberkulin zu beschicken. Außerdem spielen physikalische Applikationsdifferenzen – z. B. unterschiedlicher Druck beim Anlegen – eine Rolle. Die Spezifität kann u. a. durch die Verwendung von Misch-Tuberkulin verschiedener Mykobakterien-Spezies beeinträchtigt sein. Positive Stempelteste müssen deshalb in jedem Falle mit der Methode nach Mendel-Mantoux verifiziert werden. Bei negativem Stempeltest und dennoch bestehendem Tuberkuloseverdacht muß in jedem Falle nach Mendel-Mantoux nachgetestet werden.

Für den Intrakutantest nach Mendel-Mantoux wird gereinigtes Trockentuberkulin (Fa. Chiron Behring) in den Stärken 1 TE, 10 TE, 100 TE und für Ausnahmefälle 1000 TE (TE = Tuberkulineinheit) eingesetzt. Gereinigtes Tuberkulin (GT) besteht aus Tuberkuloproteinen, die aus Überständen von Tuberkulosebakterienkulturen durch fraktionierte Fällung gewonnen werden. Ebenso wie die international verwendeten Tuberkuline leitet es sich vom PPD-S ab, dem Standardtuberkulin, das Florence Seibert 1941 entwickelte.

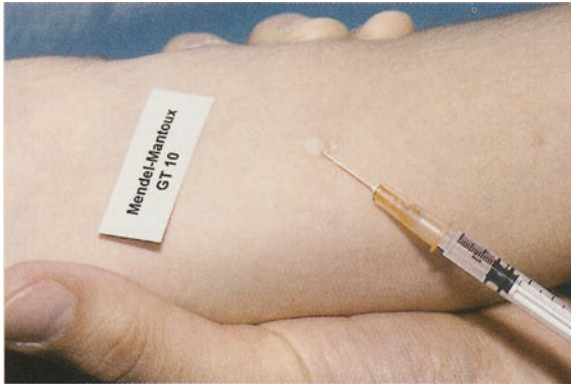


Abb. 8.58. Anlegen des Mendel-Mantoux-Tests



Abb. 8.59. Positives Testergebnis eines Mendel-Mantoux-Tests

Die *Standardtestdosis* von 10 TE (GT) der Fa. Chiron Behring ist biologisch weitgehend vergleichbar mit den international verwendeten Tuberkulinkonzentrationen (z. B. 5 TE PPD-S/USA).

Die Verwendung von höheren Tuberkulinkonzentrationen macht das Auftreten von Kreuzreaktionen, verursacht durch Infektionen mit Umweltmykobakterien (z. B. *M. avium*) wahrscheinlicher. Bei hochgradigem Verdacht auf eine aktive Tuberkulose wird eine initiale Testdosis von nur 1 TE (GT) in der Testsequenz empfohlen. Damit werden sehr starke, mitunter ulzerierende Hautreaktionen vermieden. Bei Verdacht auf Tuberkulose im Säuglingsalter bzw. bei entsprechender Indikation, wie z. B. Hyp- oder Anergie nach Virusinfektionen, kann initial auch mit 100 TE (GT) getestet werden („Schwachreagenten“). Besser ist eine Wiederholungstestung mit 10 TE (GT) nach einer Woche am kontralateralen Unterarm: sog. *Boosterung*.

Die jeweilige Testdosis soll unmittelbar vor Anwendung im Lösungsmittel gelöst und am gleichen Tage verwendet werden. Bei Lagerung während des Tages sollte die Lösung kühl (2–8°C) aufbewahrt werden. Zur Testung nach Mendel-Mantoux werden mittels einer Tuberkulinspritze 0,1 ml der jeweiligen Testlösung an der Volarseite des Unterarmes streng intrakutan injiziert (Abb. 8.58). Das Testergebnis ist nach 72 h abzulesen.

Als positive Reaktion gilt – gemäß der Definition des Paul-Ehrlich-Institutes – eine Induration von > 5 mm (Abb. 8.59). Die Rötung allein hat keinen diagnostischen Wert. Eine positive Tuberkulinreaktion sollte jedoch entsprechend der lokalen epidemiologischen Situation (Tuberkuloseinzidenz/Kontakt zu Risikopopulationen) unterschiedlich interpretiert werden:

- In Regionen mit erhöhter Tuberkuloseinzidenz (lokale Inzidenz > Inzidenz im Bundesdurchschnitt, z. B. Großstädte) ist eine Tuberkulinreaktion

ab einer Induration von > 5 mm als Beweis für eine Infektion mit *M. tuberculosis* zu werten. Das gilt ebenso für Kinder mit regelmäßigem Kontakt zu Risikopopulationen (z. B. Personen mit Tuberkulose, Personen aus Hochprävalenzländern, Drogenkonsumenten, HIV-Infizierte, Obdachlose).

- In Regionen mit niedriger Tuberkuloseinzidenz (lokale Inzidenz < Inzidenz im Bundesdurchschnitt) kann eine Tuberkulinreaktion zwischen 5–10 mm durchaus durch eine Infektion mit Umweltmykobakterien verursacht worden sein. In Einzelfällen kann jedoch eine aktive Tuberkulose auch mit einer schwachen Tuberkulinreaktion einhergehen. Die Infektionsanamnese ist hierbei von besonderer Bedeutung.
- Eine Induration > 10 mm spricht jedoch auch in Regionen mit niedriger Tuberkuloseinzidenz für eine tuberkulöse Infektion.

Bei eindeutig negativem Testergebnis nach Testung mit 10 TE (GT) kann auf eine Weiterrestung verzichtet werden, wenn kein Erkrankungsverdacht besteht.

War bei einem aktuell positiven Testergebnis eine vorherige nicht länger als 2 Jahre zurückliegende Tuberkulintestung negativ, so ist eine Tuberkulinkonversion eingetreten, die in jedem Fall diagnostische und therapeutische Schritte nach sich ziehen muß. Liegt die letzte Testung mit fehlender Reaktion länger zurück oder liegen keine Vortestungen vor, ergeben sich andere Konsequenzen (s. 8.15.10).

Mit einer positiven Tuberkulinreaktion ist 6–8 Wochen nach einer postnatalen BCG-Impfung zu rechnen. Bei dem BCG-Impfstoff des Impfstamms Kopenhagen 1331 (Fa. Chiron Behring) beträgt die Induration postvazinal erfahrungsgemäß ca. 6–10 mm bei Testung mit 10 TE (GT). Die Reaktion nach erfolgreicher Impfung bleibt über einem Zeitraum von etwa 8–10 Jahren nachweisbar, schwächt sich allerdings im Laufe der Zeit ab.

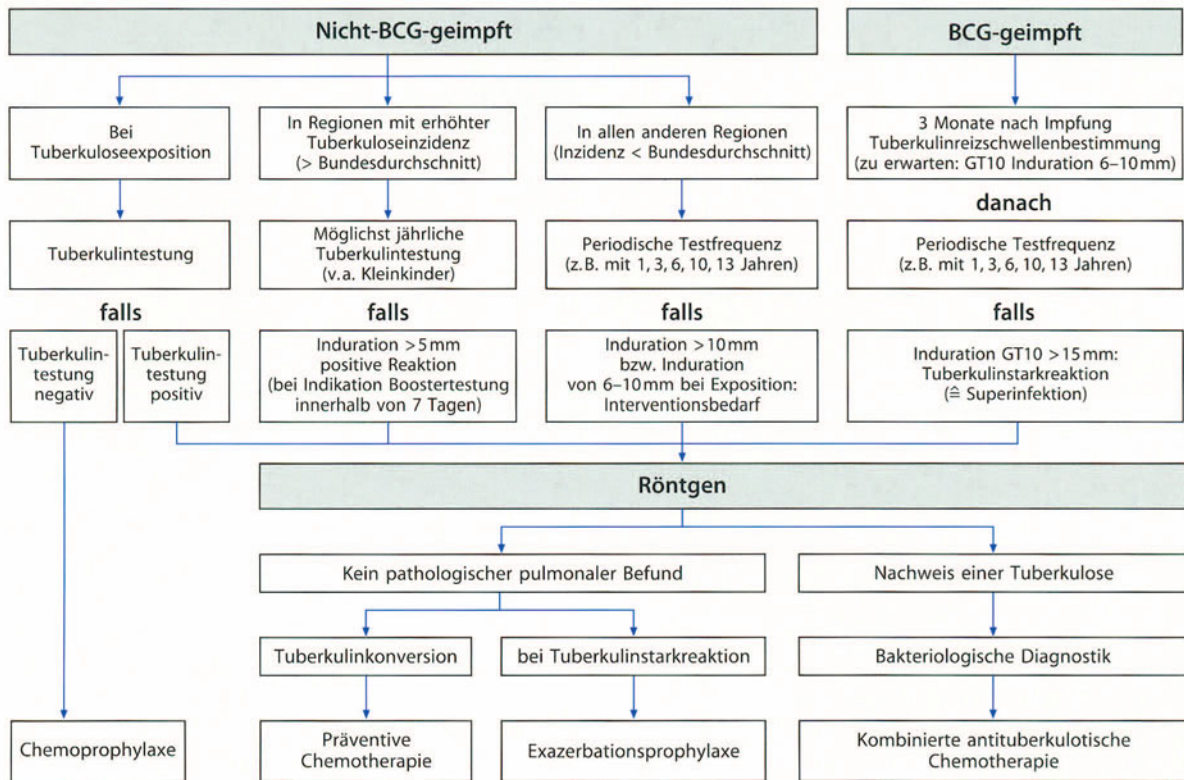


Abb. 8.60. Vorgehensweisen zur Tuberkuloseprävention

Eine Induration mit einem Durchmesser von >15 mm nach korrekter Testung mit 10 TE (GT) wird auch bei BCG-geimpften Kindern als Tuberkulinstarkreaktion, verursacht durch eine Superinfektion, bewertet und bedarf ebenfalls weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (s. 8.15.10).

Zu beachten ist, daß negative Testergebnisse trotz stattgehabter Infektion auftreten können: nach Lebendschutzimpfungen, Virusinfektionen (insbesondere Masern), bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten, bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems und bei Sarkoidose. Auch bei schweren Verlaufsformen der Tuberkulose wie der Meningitis tuberculosa oder der Miliartuberkulose, kann eine vorübergehende Hyp- bzw. Anergie vorliegen.

Zur Prävention der Kindertuberkulose in Deutschland bietet sich die Tuberkulintestung an, um frischinfizierte Kinder frühzeitig zu erkennen (Abb. 8.60). Folgende Testfrequenzen sind zu empfehlen:

- Bei nicht BCG-geimpften Kindern aus *Risikoregionen* bzw. bei *Kontakt zu Risikopopulationen* Durchführung einer *regelmäßigen* – im Kleinkindalter

möglichst jährlichen – Tuberkulintestung. Als Reaktion, die einer Intervention bedarf, gilt eine Infiltration von > 5 mm bei Testung mit 10 TE (GT).

- Bei nicht BCG-geimpften Kindern aus *allen anderen Regionen* ohne erhöhtes Infektionsrisiko *periodische* Tuberkulintestung, d.h. z.B. mit 1, 3, 6, 10 und 13 Jahren. Als Reaktion, die einer Intervention bedarf, gilt hierbei eine Infiltration von mehr als 10 mm bei Testung mit 10 TE (GT).
- Bei erfolgreich BCG-geimpften Kindern Durchführung der *periodischen* Tuberkulin-Testung (s. oben). Eine aktuelle Infektion (Superinfektion) ist bei einer Induration von > 15 mm bei Testung mit 10 TE (GT) anzunehmen.

Mit dem derzeit verwendeten Tuberkulin (Antigenmischung) kann letztlich nicht sicher zwischen einer Infektion mit *M. tuberculosis* und einer Infektion mit Umweltmykobakterien unterschieden werden. Es werden z.Z. hochspezifische Majorproteine von *M. tuberculosis* (z.B. ESAT6) geprüft, die eine zuverlässigere Detektion der Infektion mit *M. tuberculosis* ermöglichen sollen.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Isolation, Identifizierung und Resistenzbestimmung von Tuberkulosebakterien sollte in Laborato-

rien durchgeführt werden, die über die entsprechende Erfahrung auf dem Gebiet der Mykobakteriologie verfügen.

Mykobakterien können bei offener Tuberkulose im Sputum nachgewiesen werden. Da Kinder ihr Sputum in der Regel verschlucken und nicht expektorieren, sind zur bakteriologischen Materialgewinnung Nüchternmagensaftuntersuchungen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich. Das gewonnene Magensaftaspirat muß zur Erhaltung der Vitalität der Mykobakterien neutralisiert werden, z. B. mit 2%iger Trinatriumphosphatlösung.

Färberische Untersuchung

Mykobakterien lassen sich im Ausstrich nach der Methode von Ziehl-Neelsen anfärben und damit mikroskopisch nachweisen (Abb. 8.61). Bei diesem Verfahren werden Mykobakterien mit basischem Farbstoff angefärbt, der aufgrund der lipidreichen Zellwandstruktur nicht mehr mit Säure ausgewaschen werden kann (Säurefestigkeit). Der Nachweis von Mykobakterien gelingt auch fluoreszenzmikroskopisch mit der Auramin-Fluoreszin-Färbung. Im mikroskopischen Präparat lassen sich allerdings *M. tuberculosis* nicht von Umweltmykobakterien unterscheiden. Der färberisch-mikroskopische Nachweis gelingt zudem nur, wenn Keimzahlen in der Größenordnung von 10^4 – 10^5 /ml vorhanden sind. Die Quantifizierung nach Gaffky (Tabelle 8.42) der angefärbten Mykobakterien ist ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Infektiosität eines Patienten.

Offene Tuberkulosen sind bei Kindern eher selten. Nur bei ca. 40% aller Magensaftuntersuchungen bei Kindern mit Lungentuberkulose sind Keime nachzuweisen. Bei gezielten Fragestellungen (z. B. unbekannte Infektionsquelle) ist ggf. eine bronchoalveoläre Lavage zur Materialgewinnung notwendig.

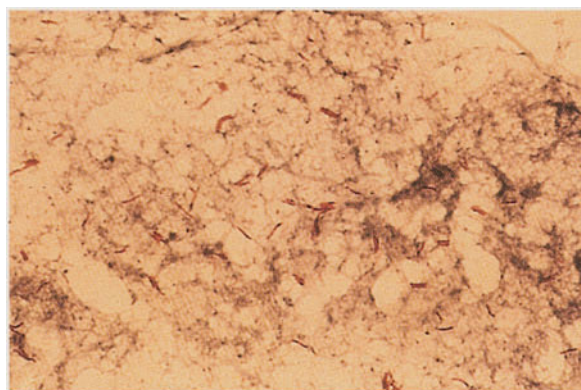


Abb. 8.61. Mikroskopischer Nachweis von *M. tuberculosis* (Ziehl-Neelsen) im Ausstrichpräparat

Tabelle 8.42. Gaffky-Skala (zur mikroskopischen Quantifizierung von Mykobakterien)

Gaffky	Anzahl der Stäbchen	
1	1–4	im ganzen Präparat
2	1	in mehreren Gesichtsfeldern
3	1	in jedem Gesichtsfeld
4	2–3	in jedem Gesichtsfeld
5	4–6	in jedem Gesichtsfeld
6	7–12	in jedem Gesichtsfeld
7	13–20	in jedem Gesichtsfeld
8	21–50	in jedem Gesichtsfeld
9	51–100	in jedem Gesichtsfeld
10	> 100	in jedem Gesichtsfeld

Die Trefferquote ist allerdings nur unwesentlich höher.

Kulturelle Untersuchung

Das Ergebnis der Kultur von *M. tuberculosis* ist das *wichtigste Kriterium* für die Diagnose und Behandlung der Tuberkulose (Goldstandard). Der Nachweis von *M. tuberculosis* in der Kultur ist hoch sensitiv und spezifisch. Bereits bei Vorhandensein von 50–100 Keimen/ml kann mit kulturellen Ergebnissen gerechnet werden. Der früher verbreitete Nachweis von Mykobakterien im Tierversuch ist heute durch molekularbiologische Methoden ersetzt worden.

Mit traditionellen Kulturmethoden, z. B. bei Verwendung des Löwenstein-Jensen- und Middlebrook-Agars, vergehen 4–6 Wochen, um *M. tuberculosis* zu kultivieren. Weiterer ca. 4 Wochen bedarf es, bis die Empfindlichkeit der Erreger geprüft ist. Mittels Flüssigkultur lassen sich die genannten Zeitintervalle verkürzen: z. B. mit dem sog. „Bactec-System“, bei dem die Erreger in ein Middlebrook-7H12-Medium inokuliert werden und die metabolische Freisetzung von $^{14}\text{CO}_2$ aus ^{14}C -Palmitinsäure als ein Index für die Wachstumsrate gemessen wird (Sensitivität dieser Untersuchung ca. 90%).

Gensonden

Die Nukleinsäurehybridisierung mit Gensonden, die komplementäre Nukleinsäuresequenzen im Testansatz identifizieren, sind hoch spezifisch. Voraussetzung sind allerdings bereits kulturell angewachsene *M. tuberculosis* in der Größenordnung von 10^5 KBE (koloniebildende Einheiten). Mit Gensonden lassen sich zusätzlich zu *M. tuberculosis* auch *M. avium*, *M.*

intracelluläre, *M. gordonae* und *M. kansasii* nachweisen. Eine Kombination von Kultur und DNA-Technik mittels Gensonden wird in vielen Laboratorien benutzt, um die Keime schneller identifizieren zu können.

DNA-„Fingerprinting“

Mit molekularbiologischen Methoden, wie der Restriktionsenzym-längenpolymorphismen (RFLP) ist eine Typisierung einzelner Stämme von *M. tuberculosis* möglich. Das „DNA-Fingerprinting“ kann dazu benutzt werden, um Infektionsketten aufzudecken. Außerdem ist es damit möglich, z. B. Laborkontaminationen bei vermeintlich positiven *M. tuberculosis*-Kulturen zu identifizieren.

Gaschromatographie

Die gaschromatographische Massenspektrometrie ist erfolgreich dafür verwendet worden, um Tuberkulostearinsäure im Sputum, im Liquor und aus anderen klinischen Materialien nachzuweisen. Die Spezifität dieser Untersuchung in Bezug auf *M. tuberculosis* ist nicht sehr hoch, da Tuberkulostearinsäure nicht nur in *M. tuberculosis*, sondern auch in anderen Mykobakterien und Aktinomyzeten vorkommt. Diese Untersuchungstechnik ist als Zusatzuntersuchung neben anderen diagnostischen Kriterien, z. B. bei der Meningitis tuberculosa sinnvoll. Sie setzt einen hohen technischen Aufwand voraus und ist nur in wenigen Laboratorien verfügbar.

Serologie

Eine Vielfalt serologischer Methoden ist verwendet worden, um IgG-Antikörper gegen *M. tuberculosis*-Antigene nachzuweisen. Die meisten Testansätze sind nicht ausreichend spezifisch oder sensitiv. Die ELISA-Technik wurde am häufigsten verwendet. Bei großer Streubreite der Sensitivität (Tabelle 8.43) ist der ELISA nur als zusätzliche diagnostische Methode sinnvoll.

Tabelle 8.43. Sensitivität und Spezifität von serologischen ELISA-Testverfahren zur Messung von IgG-Antikörpern gegen ausgewählte mykobakterielle Antigene. LAM Lipoarabinomannan, MG Molekulargewicht

Antigen	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
A60	71–100	71–95
MG 16000	24–71	97–99
MG 30000	62–78	97–100
MG 38000	49–89	98–100
LAM	26–81	92–100

Enzymnachweis (Adenosindeaminaseaktivität)

Das Enzym Adenosindeaminase (ADA) katalysiert die Konversion von Adenosin zu Inosin und spielt eine wichtige Rolle bei der Proliferation der T-Lymphozyten im Rahmen der zellulären Immunantwort auf mykobakterielle Antigene. Die ADA-Aktivität kann mittels kolorimetrischer und kinetischer Methoden bestimmt werden. Der Nachweis einer erhöhten ADA-Aktivität (>45 IU/l) in tuberkulösen Exsudaten (z. B. Pleuritis tuberculosa, Peritonitis tuberculosa) kann als Zusatzuntersuchung neben anderen diagnostischen Kriterien in Hochinzidenzregionen sinnvoll sein (Sensitivität und Spezifität ca. 85%). Bisher wird diese Untersuchung jedoch nur in wenigen Laboratorien durchgeführt.

Direkter Antigennachweis

Direkte Antigennachweismethoden haben bei verschiedenen Antigenen von *M. tuberculosis* zufriedenstellende Sensitivitäten und Spezifitäten gezeigt. So konnte z. B. Lipoarabinomannan, ein immundominantes Lipopolysaccharidantigen der mykobakteriellen Zellwand, mit einer Sensitivität von bis zu 90% und einer Spezifität von bis zu 93% bei Patienten mit bakteriologischer gesicherter Tuberkulose nachgewiesen werden. Diese Methoden befinden sich in der wissenschaftlichen Evaluation und sind noch nicht allgemein verfügbar.

Amplifikation von Nukleinsäuren

Die Entwicklung von In-vitro-Nukleinsäureamplifikationstechniken, wie z. B. der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder der isothermalen RNA-Amplifikationsmethoden (transcription mediated amplification, TMA) ermöglichen die Detektion einzelner Kopien spezifischer Nukleinsäuresequenzen vom *M. tuberculosis* aus klinischen Materialien, so daß hiermit der direkte Erregernachweis geführt werden kann. Ein weiterer Fortschritt ist die Entwicklung von Primern, die es ermöglichen, DNA der gesamten Mykobakteriengattung zu amplifizieren. Danach kann mittels Hybridisierung mit speziesspezifischen Oligonukleotiden die Keimidentifizierung erfolgen. *M. tuberculosis* wird hochspezifisch mittels PCR-Nachweis der Insertionssequenz IS 6110 diagnostiziert. Diese Sequenz ist spezifisch für *M. tuberculosis* und repetitiv (ca. 10–20 Kopien pro Genom). Dadurch ist die Sensitivität dieser Methode hoch. Für die Liquordiagnostik, die Pleuraexsudat-Diagnostik und die Gewebediagnostik auf *M. tuberculosis* ist die PCR heute ein wichtiges und schnelles diagnostisches Verfahren.

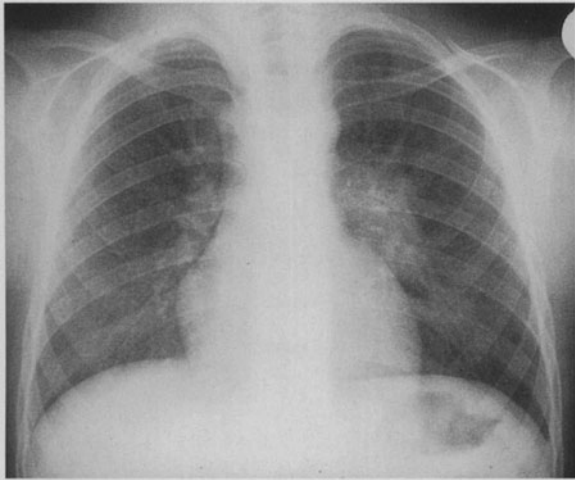


Abb. 8.62. Lymphknotenvergrößerung im Bereich des Hilus links



Abb. 8.63. Primärkomplex links mit Pleuritis und Pericarditis tuberculosa

Bildgebende Diagnostik

Die Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen ist nach wie vor die wichtigste Untersuchung, um eine pulmonale tuberkulöse Erkrankung im Kindesalter zu diagnostizieren. Häufig besteht eine Dissoziation zwischen der Ausprägung der Röntgenveränderungen und der klinischen Symptomatik. Bei Tuberkulosen im Kindesalter finden sich Lymphknotenvergrößerungen im Bereich des Hilus, paratracheal und/oder mediastinal ggf. mit Parenchymbeteiligung (Abb. 8.62). Da insbesondere im Kleinkindalter eine Abgrenzung zwischen Thymusschatten und mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen schwierig sein kann, ist neben einer Aufnahme im seitlichen Strahlengang weitere bildgebende Diagnostik notwendig: Ultraschall, Computertomographie.

Der sog. *Primärkomplex* besteht aus einem unscharf begrenzten Parenchymherd („Ghon-Primärherd“), einer Lymphangitis und einer Lymphadenitis (Abb. 8.63). Der Primärkomplex lässt sich relativ selten in toto radiologisch nachweisen, da der Primärherd nur flüchtig auftreten kann. Die Hiluslymphknotenvergrößerungen persistieren länger und sind deshalb auch häufiger nachzuweisen. Radiologisch nachweisbare Belüftungsstörungen wie Dysteletasen oder Atelektasen entstehen durch Lymphknotenvergrößerungen und die dadurch verursachten Bronchialkompressionen. Ebenso kann bei Lymphknotenperforation in die Bronchien und einer dadurch bedingten Bronchustuberkulose das Lumen durch käsig-nekrotisches Material verlegt werden. (Abb. 8.67). Als Folge davon kann es bei ausgedehnten Atelektasen zu einer Verziehung des Mediastinums und des Herzens auf die kranke Seite kommen.

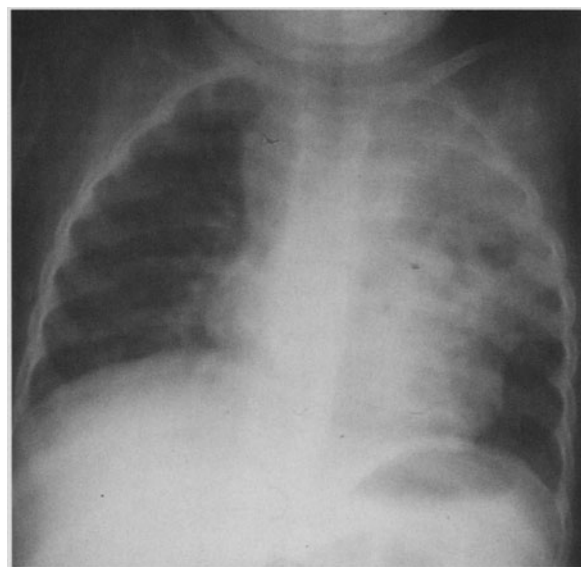


Abb. 8.64. Ausgedehnte paratracheale und hiläre Lymphome (links > rechts), Lymphknoteneinbruch mit Belüftungsstörung sowie käsiger Pneumonie und Einschmelzungen (Primärkavernen) im Bereich des linken Oberlappens

Neben Hiluslymphknotenvergrößerungen zeigt die progressive Parenchymtuberkulose radiologisch großflächige Parenchymverdichtungen, in manchen Fällen mit Parenchymeinschmelzungen (Abb. 8.64).

Die *Pleuritis tuberculosa* zeigt das Thoraxbild eines ansteigenden einseitigen Pleuraergusses (Abb. 8.63, 8.65). Bei ausgedehnten Ergüssen kommt es zur Verdrängung des Mediastinums und des Herzens auf



Abb. 8.65. Kleinkavernöser Zerfall im Bereich des linken Oberlappens, Pleuritis tuberculosa links, Oberlappenspitzenkavernen rechts sowie Herdgebiet im rechten Oberlappen

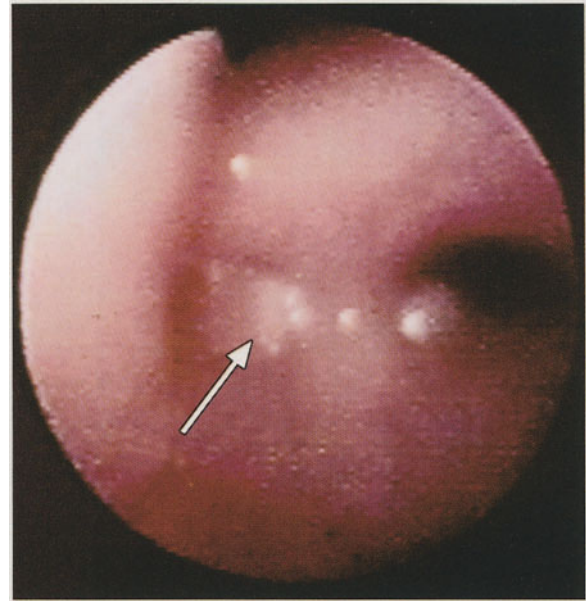


Abb. 8.67. Bronchoskopie: kompletter Lymphknoteneinbruch im 3. Oberlappensegment rechts, drohender Lymphknoteneinbruch im 1. Oberlappensegment rechts

die kontralaterale Seite im Sinne einer Raumforderung.

Eine *Pericarditis tuberculosa* fällt durch eine Herzschattenvergrößerung auf (Abb. 8.66). Die Echokardiographie ist hier für die Diagnose unerlässlich.

Bei *Miliartuberkulosen* findet man radiologisch bilaterale disseminierte kleine miliare Herde (Durchmesser ca. 2–3 mm), die in Folge des Summa-

tionseffektes das typische Bild einer „Schneegestöberlung“ zeigen (Abb. 8.66).

Lungentuberkulosen bei Jugendlichen können in ihrer radiologischen Morphe denen der postprimären Tuberkulose des Erwachsenenalters mit Simon-Spitzenherden bzw. Kavernen in den Oberlappen gleichen (Abb. 8.65).

Die Durchführung weiterer bildgebender Verfahren, wie der High-resolution-Computertomographie und der Kernspintomographie sind in der Regel nur bei Komplikationen bzw. bei differentialdiagnostischen Problemen notwendig.

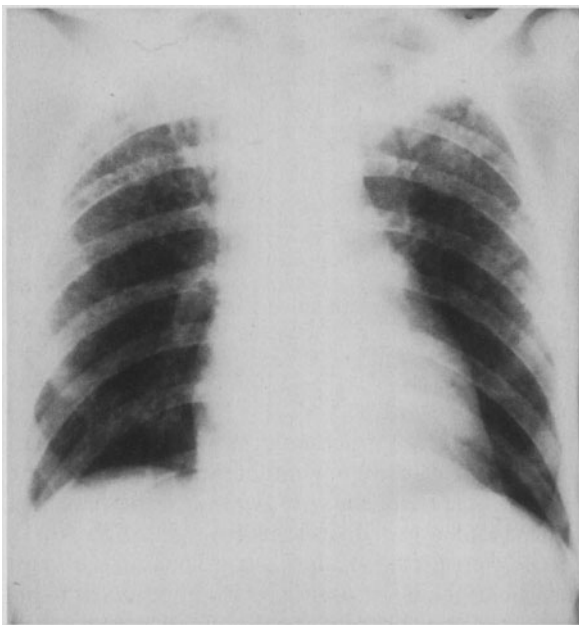


Abb. 8.66. Miliartuberkulose und Pericarditis tuberculosa

Endoskopische Diagnostik (Bronchoskopie)

Eine Bronchoskopie ist bei Kindern mit Tuberkulose dann indiziert, wenn der röntgenologische Befund auf eine bronchiale Obstruktion mit segmentaler oder lobärer Belüftungsstörung hinweist. Zusätzlich zur diagnostischen Funktion der Bronchoskopie kann sie dann kurativ eingesetzt werden (z.B. Rekanalisierung endobronchial obturierter Bronchien bei Lymphknoteneinbruch, Abb. 8.67). Hierfür ist meist ein starres Bronchoskop notwendig. Besteht röntgenologisch kein Anhalt für eine Obturation und ist dennoch eine Bronchoskopie zur bakteriologischen Diagnosesicherung notwendig, können alternativ flexible Fiberglasoptiken zur Anwendung kommen.

8.15.9 Therapie

Allgemeine Prinzipien

Als wichtigste Medikamente zur Therapie der Tuberkulose stehen heute Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA), Streptomycin (SM) und Ethambutol (EMB) zur Verfügung; Dosierungen s. Tabelle 8.44.

INH und RMP wirken bakterizid auf alle sensiblen *M. tuberculosis*-Stämme. Jedes der beiden Medikamente ist zur Verhinderung der Resistenzentwicklung in Bezug auf das jeweilige andere Medikament notwendig. SM wirkt auf die sich schnell vermehrenden Tuberkulosebakterien, wie sie z. B. in Kavernen vorkommen. Es ist aber bei der Verhinderung der Resistenzentwicklung weniger wirksam als INH und RMP. Pyrazinamid hat sein Wirkungsoptimum im sauren Milieu (pH 5,5), wie z. B. in den Phagosomen der Makrophagen. Es verhindert nur unzureichend die Resistenzentwicklung anderer Me-

dikamente. In der Vergangenheit bestand das antituberkulotische Behandlungsregime jeweils aus bakteriziden und bakteriostatischen Medikamenten. Mit diesem Regime konnten Tuberkulosebakterien erst nach 18–24 Monaten eliminiert werden. Die Gabe von INH und RMP führte in Kombination mit einer initialen SM-Therapie bereits nach einer Gesamtbehandlungszeit von 9 Monaten zu einer Heilungsrate von fast 100%. Wurde PZA anstelle von SM mit INH und RMP kombiniert, lag die Heilungsrate bereits nach einer 6monatigen Gesamtbehandlungszeit bei 98%. Auch aus diesem Grunde sind heute INH, RMP und PZA die Standardmedikamente für eine antituberkulotische Chemotherapie. SM und EMB sind Zusatzmedikamente, die z. B. bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie der Meningitis tuberculosa bzw. der Miliartuberkulose, oder bei der Behandlung von Tuberkulosen mit nachgewiesener oder vermuteter Bakterienresistenz eingesetzt werden. Die Standardgesamtbehandlungszeit beträgt 6 bzw. 9 Monate und hängt von der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses, der Compliance der Patienten und des klinischen sowie bakteriologischen Ansprechens auf die Therapie ab.

Tabelle 8.44. Dosierung der wichtigsten Antituberkulotika. KOF Körperoberfläche, KG Körpergewicht

Medikament	Dosierung
Isoniazid	200 mg/m ² KOF, entspricht
0–5 Jahre	10–8 mg/kg KG
6–9 Jahre	8–7 mg/kg KG
10–14 Jahre	7–6 mg/kg KG
15–18 Jahre	6–5 mg/kg KG
	max. Tagesdosis 300 mg
Rifampicin	350 mg/m ² KOF entspricht:
0–5 Jahre	15 mg/kg KG
6–9 Jahre	12 mg/kg KG
10–14 Jahre	10 mg/kg KG
5–18 Jahre	10 mg/kg KG
	max. Tagesdosis 600 mg
Pyrazinamid	30 mg/kg KG/Tag, max. Tagesdosis: 1,5 g bis 70 kg KG bzw. 2 g über 70 kg KG, max. Therapiedauer: 2–3 Monate
Ethambutol	850 mg/m ² KOF entspricht:
0–5 Jahre	30 mg/kg KG
>5 Jahre	25 mg/kg KG
	max. Tagesdosis 1,75 g
Streptomycin	20 mg/kg KG/Tag, i. m. oder i. v. max. Tagesdosis 0,75 g Gesamtdosis: 30 g/m ² KOF
Prothionamid	7,5 mg/kg KG/Tag max. Tagesdosis 500 mg höhere Dosierung möglich (bis 15 mg/kg KG/Tag)

■ **Isoniazid.** INH ist das am weitesten verbreitete Antituberkulotikum. Es ist ein ideales Medikament, da es bakterizid wirkt, leicht zu applizieren ist, im Kindesalter gut vertragen wird und zudem preiswert ist. Es wird nahezu komplett aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in der Leber acetyliert. Die Geschwindigkeit der Acetylierung ist genetisch determiniert; ein Einfluß auf die antituberkulotische Wirkung ergibt sich daraus jedoch nicht. INH diffundiert in ausreichender Konzentration in alle Körperhöhlen und -flüssigkeiten. Im Liquor werden bei entzündeten Meningen bis zu 80% der Serumspiegel erreicht. INH wirkt sowohl intra- wie auch extrazellulär. INH wird anstelle von Nicotinsäure in das Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) des Mykobakteriums eingebaut. Es bildet sich deshalb ein funktionsgestörtes NAD-Analogon, so daß Wasserstoff nicht mehr über das Dehydrogenase-Zytochrom-System oxydiert werden kann. Die kompensatorische Oxydation des Wasserstoffs über das Flavin-Enzym-System führt zu einer intrabakteriellen Anreicherung von reaktiven Sauerstoffradikalen und damit zum Bakterientod.

Neben der intravenösen Applikationsform steht INH in Deutschland nur in Form von Tabletten zur Verfügung. Diese können ggf. zerdrückt und bei Kleinkindern mit der Nahrung verabreicht werden. Die bei Erwachsenen in Zusammenhang mit der INH-Gabe auftretende symptomatische Pyridoxindefizienz mit INH-Polyneuritis ist bei Kindern selten. Sie kommt lediglich bei unterernährten Kin-

dern, jungen Säuglingen und Adoleszenten vor und beruht auf einem Antagonismus von INH und Vitamin B₆: INH bildet mit Vitamin B₆ ein Hydrazon. Es resultiert eine verminderte Bildung von Pyridoxinphosphat. Gegen eine Gabe von Kombinationspräparaten, die neben INH zusätzlich Vitamin B₆ enthalten, bestehen keine Einwände.

Bei zerebralen Anfallsleiden kann INH die Krampfschwelle senken, so daß es zu einer Erhöhung der Anfallsbereitschaft kommen kann. Außerdem sind bei INH-Medikation passagere psychische Alterationen möglich.

Gelegentlich können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die *INH-Hepatitis* ist im Kindesalter sehr selten (0,14–0,17%). Geringe Erhöhungen der Serumtransaminasen können vorkommen, sind jedoch oft passager. Es ist sinnvoll ein Monitoring der Leberfunktionswerte zumindest nach vier und 8 Wochen nach Therapiebeginn durchzuführen. Wird INH in einer Dosierung von mehr als 10 mg pro kg KG und Tag verabfolgt, erhöht sich das INH-Hepatitisrisiko, insbesondere dann, wenn es in Kombination mit RMP gegeben wird. Derartig hohe Dosierungen sind pharmakologisch nicht sinnvoll, da bereits bei einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche ausreichend hohe Serumspiegel erreicht werden (Tabelle 8.44).

INH interferiert mit dem Metabolismus von Phenytoin (p450-Zytochromsystem), Primidon und Carbamazepin, es kann zu erhöhten Serumspiegeln der genannten Antiepileptika führen. Ein Monitoring der Antikonvulsivaspiegel ist daher notwendig.

■ **Rifampicin.** RMP wirkt ebenfalls bakterizid auf *M. tuberculosis*. Es hemmt die bakterielle RNA-Synthese. Durch eine Komplexbildung mit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase wird diese inaktiviert und die Proteinbiosynthese der Bakterien, nicht jedoch die des Wirtsorganismus, gehemmt. RMP ist in einer Dosis zwischen 10 und 15 mg pro kg KG und Tag gut verträglich. Es diffundiert in alle Gewebe, bei entzündlich veränderten Meningen auch in den Liquor cerebrospinalis (ca. 20% der Serumspiegel).

Neben der intravenösen Applikationsform, liegt Rifampicin auch in Kapsel- und Saftform vor, so daß eine exakte Dosierung bei Kindern möglich ist. Das Medikament färbt Stuhl und Urin orange-rot. In seltenen Fällen führt es zu gastrointestinalen Störungen, Hauterythemen, Leberwerterhöhungen, cholestatischem Ikterus und Leuko- bzw. Thrombozytopenien. Infolge *Enzyminduktion* vermindert RMP die Wirkung verschiedener oxydativ metabolisierter Medikamente, z. B. hormonaler Kontrazeptiva, Antiarrhythmika, oraler Antikoagulanzen, Sulfonylharnstoffe und Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin). Insbesondere bei antikonvulsiver Therapie ist eine

regelmäßige Kontrolle der Antikonvulsiva-Serumspiegel unter RMP-Therapie notwendig.

■ **Pyrazinamid.** PZA wirkt im sauren Milieu (z. B. innerhalb von Makrophagen) bakterizid auf *M. tuberculosis*. Tuberkulosebakterien produzieren eine Pyrazinamidase, die PZA in Pyrazinsäure umwandelt. Diese senkt den intrazellulären pH-Wert, insbesondere in den Phagolysosomen. Dadurch entsteht ein für die Mykobakterien toxisches Milieu. Durch seine intrazelluläre Wirksamkeit werden v. a. persistierende Mykobakterien („dormant bacilli“, „persisters“) abgetötet.

Pyrazinamid entfaltet seinen maximalen Effekt während der Frühphase der Therapie (innerhalb der ersten 2 Monate). Es liegt in nur Tablettenform vor, wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und diffundiert gleichmäßig in alle Gewebe; die Liquorkonzentration entspricht der Serumkonzentration. Bei einer Dosierung von 30 mg/kg KG/Tag sind Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen und Hauterytheme selten. Durch eine kompetitive Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung kann es zu einer im Kindesalter meistens asymptomatischen Hyperurikämie kommen. Bei Jugendlichen können allerdings symptomatische Hyperurikämien auftreten. Die zusätzliche Gabe von Allopurinol normalisiert die erhöhten Harnsäureserumspiegel.

■ **Streptomycin.** SM wirkt bakterizid im neutralen und im alkalischen Milieu. Es wird oral nicht resorbiert und muß deshalb intramuskulär injiziert werden. Es wirkt nur auf extrazellulär liegende Mykobakterien. In diesen bindet es an das S12-Protein der 30 s-Untereinheit der Ribosomen und verhindert dadurch die Initiation der bakteriellen Proteinbiosynthese.

Die Dosierung im Kindesalter beträgt 20 mg/kg KG/Tag mit einer maximalen Dosierung von 0,75 g/Tag. Die Gesamtdosis innerhalb des Behandlungszeitraums beträgt 30 g/m² Körperoberfläche. Streptomycin diffundiert gut in alle Gewebe außer in den Liquor cerebrospinalis. Bei einer regelrechten Dosierung sind Nebenwirkungen wie Ototoxizität mit Tinnitus, Vertigo und Hörstörungen selten. Dennoch ist eine HNO-ärztliche Überwachung bei längerfristiger Streptomycingabe notwendig. Wie alle Aminoglykoside besitzt auch SM eine potentielle Nephrotoxizität. Ein regelmäßiges Monitoring der Nierenfunktion ist erforderlich.

■ **Etahambutol.** EMB wirkt auf *M. tuberculosis* lediglich bakteriostatisch. Durch Induktion einer Überproduktion von Mykolytrehalose hemmt EMB die Einführung von D-Arabinase in Arabinogalaktan. Dadurch kann ein wichtiger Bestandteil der Zell-

wand der Mykobakterien, das Lipoarabinomannan, nicht mehr gebildet werden. Zusätzlich greift es greift in die bakterielle Nukleinsäuresynthese ein und hemmt v.a. schnell proliferierende Keime.

Neben der intravenösen Applikationsform, liegt EMB in Tablettenform vor. Es wird gut gastrointestinal resorbiert und gelangt bis auf den Liquor cerebrospinalis in alle Körpergewebe. EMB wird v.a. dann eingesetzt, wenn Primärresistenzen vorhanden sind. Die Dosierung beträgt 850 mg/m² Körperoberfläche pro Tag.

Die *retrobulbäre Optikusneuritis* ist die gefährlichste Nebenwirkung. Störungen des Rot-Grün-Farbsehens oder das Auftreten eines zentralen Skotoms weisen auf diese Nebenwirkung hin. Generell sollten alle Kinder, die Ethambutol erhalten, etwa vierwöchentlich augenärztlich untersucht werden (spezielle Farbtafeln für Kleinkinder). Aufgrund des schwierigen ophthalmologischen Monitoring sollte EMB bei sehr jungen Kindern nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden.

■ **Prothionamid (PTH).** PTH ist eine dem Isoniazid chemisch verwandte Substanz und wirkt analog. Das Wirkungsspektrum umfaßt den *M. tuberculosis*-Komplex sowie einige Umweltmykobakterienspezies. Nebenwirkungen und Kontraindikationen entsprechen denen von INH, wenngleich gastrointestinale Symptome häufiger auftreten können. PTH liegt lediglich als Tablettenform vor.

■ **Rifabutin (RIB).** RIB hemmt wie RMP die DNA-abhängige RNA-Polymerase. Es ist jedoch auch bei RMP-resistenten Keimen durch die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA der Mykobakterien wirksam. Außerdem ist es gegen einige Umweltmykobakterienspezies (z.B. *M. avium*-/*M. intracellulare*-Komplex) wirksam. Insbesondere bei Kombination mit anderen Antituberkulotika (z.B. INH) ist die Entwicklung einer *Uveitis* möglich. Regelmäßige augenärztliche Kontrollen sind deshalb unbedingt erforderlich. Daneben sind *Knochenmarkdepressionen* beschrieben worden, so daß auch regelmäßige Kontrollen des Blutbildes erforderlich sind. Hinsichtlich der Hepatotoxizität und der Interaktion mit anderen Medikamenten (Enzyminduktion) entspricht RIB dem RMP. Auch RIB färbt den Stuhl, Urin und Körpersekrete orange-rot. Es ist nur in Kapselform erhältlich.

In Deutschland ist Rifabutin für das Kindesalter noch nicht zugelassen.

Sonstige antituberkulotisch wirksame Medikamente

Paraminosalizylsäure, Cycloserin, Capreomycin und Thioacetazon werden nur noch selten bei der Be-

handlung der Tuberkulose im Kindesalter eingesetzt. Sie finden ihren Einsatz v.a. bei Vorliegen multiresistenter Keime.

Eine Reihe anderer Medikamente, wie Amicacin, Quinolone, Makrolide, Clofazimine und β -Lactamantibiotika ergänzen die Reihe der antituberkulotischen Medikamente. Keines der letztgenannten Präparate ist für die Therapie der Tuberkulose in kontrollierten Studien geprüft. Das gilt sowohl für das Erwachsenen- wie auch für das Kindesalter. Ebenso sind Dosisempfehlungen und Medikamenteneinnahmetermine dieser Medikamente z.Z. noch nicht evaluiert. Der Gebrauch dieser Medikamente bleibt deshalb speziellen Indikationen, wie z.B. der multiresistenten Tuberkulose vorbehalten.

Rifapentin, ein Antituberkulotikum mit einer Halbwertszeit von ca. 16 h, wird möglicherweise in der Zukunft an Bedeutung gewinnen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) Rifapentins gegen *M. tuberculosis* liegt um das 2- bis 4fache niedriger als bei Rifampicin. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der Kumulation in Makrophagen, wird es zukünftig wahrscheinlich für eine intermittierende Therapie geeignet sein. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine einmalige Gabe von Rifapentin pro Woche einer täglichen Gabe von RMP in seiner Wirkung gegen *M. tuberculosis* entspricht.

In jüngster Zeit sind für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose außerdem vermehrt Immuntherapeutika, wie z.B. Interferon γ , mit Erfolg eingesetzt worden.

Thalidomid hemmt die Wirkung des für progressiv-destruktive Formen der Tuberkulose hauptverantwortlichen Zytokins TNF- α . Bei entsprechender Indikation ist der zusätzliche Einsatz von Thalidomid daher möglicherweise sinnvoll.

Prinzipien der Kurzzeittherapie bei Tuberkulose

Der Erfolg einer antimikrobiellen Therapie gegen *M. tuberculosis* hängt von der Zahl, der Aktivität, der primären oder sekundären Resistenz der Erreger und des jeweiligen Ortes, an dem sich *M. tuberculosis* vermehren, ab. Unter aeroben Bedingungen, z.B. in Kavernen, wächst *M. tuberculosis* in einer Dichte von 10⁹ Mikroorganismen/ml.

Bei Kindern mit einer lymphadenogenen Form der Tuberkulose ist die Keimdichte im Vergleich zu Erwachsenen wesentlich geringer, zumal z.B. Kavernen bzw. verkäsende Parenchymprozesse seltener sind.

Die Therapie der Tuberkulose ist u.a. von der natürlichen Antituberkulotikaresistenz von *M. tuberculosis* abhängig (primäre Resistenz). Obwohl

der größte Teil der Bakterienpopulation auf alle Medikamente empfindlich ist, kann eine Subpopulation primär resistente Erreger enthalten. Diese natürliche Resistenz ist für die einzelnen Medikamente voraussagbar. Medikamentenspezifische Resistenzmutationen kommen in folgender Frequenz vor: Streptomycin 10^{-5} , Ethambutol 10^{-6} , Isoniazid 10^{-8} bis 10^{-9} , Rifampicin 10^{-8} Organismen. In einer Kaverne, die 10^9 Tuberkulosebakterien/ml enthält, befinden sich daher relativ viele primärresistente Keime; in einer geschlossenen verkäsigen Läsion mit 10^6 Bakterien/ml befinden sich nur wenige oder keine resistente Keime. Kreuzresistenzen bestehen unter natürlichen Bedingungen nicht. Daraus leitet sich ab, daß die Behandlung der Tuberkulose mit zumindest 2 wirksamen Antituberkulotika erfolgen muß. Ein einzelnes Medikament würde bei entsprechend hoher Keimzahl zu einer Selektion primärresistenter Subpopulationen führen.

Im Gegensatz zu tuberkulösen Erkrankungen ist die Bakteriendichte bei asymptomatischer Primärinfektion (Tuberkulinkonversion) so gering, daß das Vorkommen primärresistenter Erreger zu vernachlässigen ist. Nur in diesem Fall kann ein einzelnes Medikament, wie z.B. INH, zur Chemoprävention verwendet werden.

Frühere Therapieregime gegen Tuberkulose wiesen bei Erwachsenen trotz einer langen Behandlungsdauer von 18–24 Monaten Rezidivraten von 5–10% auf. Erst durch die Einführung von RMP und PZA konnte die Therapiedauer erheblich verkürzt und die Rezidivrate erheblich gesenkt werden.

Während des letzten Jahrzehnts sind eine Reihe von kontrollierten Kurzzeit-Therapiestudien bei der Tuberkulose im Kindesalter veröffentlicht worden. Dabei erwies sich die *6monatige* Behandlung mit INH und RMP bei zusätzlicher Gabe von PZA in den

ersten 2 Behandlungsmonaten, als effektivstes Therapieregime bei der *unkomplizierten* Lungentuberkulose. In diesen Studien wurden die 3 Medikamente in den ersten 2 Monaten täglich eingenommen, gefolgt von einer Periode, in der 2 Medikamente (INH und RMP) für weitere 4 Monate entweder intermittierend, d.h. 2mal wöchentlich (mit jeweils doppelter Dosierung der einzelnen Medikamente) oder weiterhin täglich verabreicht wurden. Beide Therapieformen zeigten wenig Nebenwirkungen und waren hoch effektiv. Allerdings ist die tägliche Applikation im Kindesalter praktikabler. Die Effektivität der genannten Therapieregime betrug bei einer 2jährigen Nachbeobachtungszeit zwischen 95–99%. Das Auftreten von Medikamentenunverträglichkeiten bei der Kombinationsbehandlung lag bei Kindern deutlich unter 2%.

Bei der *komplizierten* Lungentuberkulose erwies sich in kontrollierten Studien eine Gesamtbehandlungsdauer von *9 Monaten* als effektivste Variante der Tuberkulosetherapie.

Aus diesen Beobachtungen leiten sich die nun folgenden Therapieempfehlungen ab.

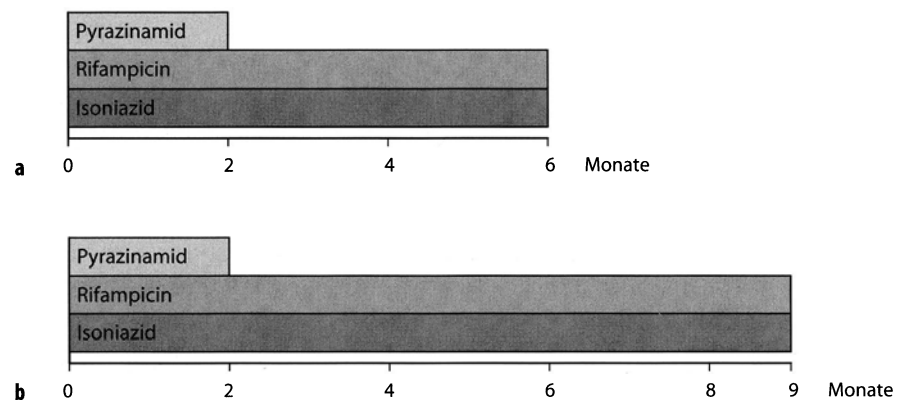
Behandlung der intrathorakalen Tuberkulose

Lungentuberkulose

Das Standardregime bei der *unkomplizierten* pulmonalen Tuberkulose im Kindesalter besteht bei sensiblen Erregern aus einer Kombination von INH, RMP und PZA für 2 Monate und anschließender Gabe von INH und RMP für weitere vier Monate (Abb. 8.68).

Bei komplizierten Formen der pulmonalen Tuberkulose (progressive Tuberkulose) wird insgesamt 9

Abb. 8.68a–c. Kombinierte antituberkulotische Chemotherapie im Kindesalter. **a** Unkomplizierte, **b** komplizierte Tuberkulose; **c** Medikamentenunverträglichkeit, resistente Keime, extrapulmonale Tuberkuloseformen (z. B. Knochen-Tbc, Meningitis etc.)



c Abweichen von der Standardtherapie → längere Lebensdauer: mindestens 12 Monate, Verwendung von z.B. Ethambutol, Streptomycin, Prothionamid

Monate behandelt, in den ersten 2 Monaten Dreifachmedikation mit INH, RMP und PZA und für weitere 7 Monate INH und RMP (Abb. 8.68).

Die *Pleuritis tuberculosa* wird ebenso wie die komplizierte Lungentuberkulose behandelt. Bei ausgedehnten Ergüssen muß eine Drainagebehandlung durchgeführt werden. Bei starker Exsudation kann eine antiphlogistische Therapie mit Glukokortikoiden notwendig werden (s. S. 870).

Die Behandlung der *postprimären Lungentuberkulose* bei Jugendlichen wird abhängig von der Ausdehnung des Parenchymbefundes (z.B. Kavernen) für 6 bzw. 9 Monate durchgeführt. Das Behandlungsregime ist identisch mit dem jeweils oben beschriebenen Vorgehen.

Perikarditis

Die Behandlung der Perikarditis tuberculosa entspricht je nach Ausdehnung des Befundes der pulmonalen Tuberkulose. Zur Vermeidung einer konstriktiven Perikarditis müssen initial Glukortikoide eingesetzt werden.

Behandlung der extrathorakalen Tuberkulose

Im Gegensatz zur pulmonalen Tuberkulose liegen für extrapulmonale Tuberkuloseformen keine kontrollierten Therapiestudien vor. Das empfohlene Therapieregime mit INH, RMP und PZA entspricht empirisch dem der intrathorakalen Tuberkulose, allerdings müssen extrapulmonale Tuberkulosen häufig, abhängig von der Ausdehnung und der Lokalisation des Befundes sowie der klinischen Symptomatik, länger behandelt werden.

Das betrifft z. B. die *Knochen- und Gelenktuberkulose* mit einer Therapiezeit von mindestens 9–12 Monaten.

Bei der *Miliartuberkulose* wird mindestens 12 Monate behandelt: initiale Vierfachkombination unter Miteinbeziehung von Streptomycin. Alternativ kann auch Ethambutol als 4. Medikament eingesetzt werden. In der Anfangsphase ist eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie erforderlich.

Auch die *Meningitis tuberculosa* wird mindestens 12 Monate behandelt. Wie bei der Miliartuberkulose wird initial eine Vierfachkombination unter Miteinbeziehung von SM gewählt. Alternativ kann Ethambutol als 4. Medikament eingesetzt werden (Abb. 8.68). In der Anfangsphase ist eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie (Dexamethason 0,6 mg/kg KG/Tag bzw. Prednisolon 2 mg/kg KG/Tag) für einen Zeitraum von 6–8 Wochen erforderlich. Die Glukokortikoiddosis kann, abhängig von der klinischen

Symptomatik, frühestens nach 2 Wochen schrittweise reduziert werden.

Die Therapie der *Abdominal- Haut-, Urogenital- und peripheren Lymphknotentuberkulose* entspricht der komplizierten Lungentuberkulose: eine Dreifachmedikation mit INH, RMP und PZA in den ersten 2 Monaten, anschließend ist für weitere 7 Monate mit INH und RMP weiterzubehandeln. Bei der Hauttuberkulose sollte eine dermatologische Mitbetreuung erfolgen. Bei der peripheren Lymphknotentuberkulose kann ggf. eine chirurgische Intervention erforderlich werden.

Behandlung von HIV-infizierten Kindern mit Tuberkulose

Therapiestudien bei HIV-infizierten Kindern mit Tuberkulose existieren nicht, es liegen lediglich kasuistische Berichte vor. Bei Erwachsenen mit HIV und Tuberkulose wird in der Regel das Standardregime mit INH, RMP und PZA verwendet, wobei die Gesamtbehandlungszeit 9 Monaten beträgt. Die Übertragung dieses Therapiekonzeptes auf HIV-infizierte Kinder erscheint sinnvoll. Werden multiresistente Stämme nachgewiesen, sind Antituberkulotika der zweiten Wahl in verschiedenen Kombinationen einzusetzen. Grundsätzlich muß bei gleichzeitiger Infektion mit HIV und *M. tuberculosis* ein mit dieser Problematik erfahrenes Zentrum in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Bei einer frischen oder exazerbierten Tuberkulose in der Schwangerschaft sollte eine antituberkulotische Therapie für mindestens 9 Monate mit INH und RMP eingeleitet werden. Bei Primärresistenz kann alternativ Ethambutol verwendet werden. Fetusschädigende Wirkungen von INH, RMP und EMB sind bisher nicht beobachtet worden. Allerdings sind vereinzelt RMP-induzierte Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen beschrieben worden. Bei Verwendung von RMP in der Schwangerschaft ist daher eine parenterale Vitamin-K-Gabe für das Neugeborene notwendig.

Generell sollte versucht werden, abhängig vom klinischen Zustand, die Therapie nicht vor der 12. Schwangerschaftswoche einzuleiten. Streptomycin und Pyrazinamid werden, mit Ausnahme vitaler Indikationen, während der Schwangerschaft möglichst nicht verwendet.

Eine Schwangere mit Kontakt zu einer offenen Tuberkulose und Tuberkulinkonversion erhält eine INH-Chemoprävention (ebenfalls ab 12. Schwangerschaftswoche) kombiniert mit Pyridoxin für 9 Monate.

INH findet sich nur in sehr geringen Mengen in der Muttermilch. Bei gestillten Kindern, deren Mütter INH erhielten, sind bisher keine Nebenwirkungen beobachtet worden. Wegen der geringen Konzentration von INH in der Muttermilch muß, bei Verdacht auf eine Infektion des Neugeborenen, dem Kind die normale therapeutische INH-Dosis verabreicht werden.

Behandlung eines Neugeborenen oder eines Säuglings bei Tuberkulose der Mutter

Sollte bei der Mutter erst nach der Geburt eine offene Tuberkulose diagnostiziert werden, ist es notwendig, den Säugling zunächst von der Mutter zu trennen und bei ihr eine kombinierte antituberkulotische Therapie einzuleiten. In Ausnahmefällen ist ein weiterer Kontakt mit dem Kind möglich, wenn sichergestellt ist, daß strenge hygienische Maßnahmen beim Mutter-Kind-Kontakt (entsprechende Händedesinfektion, Mundschutz) eingehalten werden. Das Neugeborene oder der Säugling muß eine Chemoprophylaxe mit INH für zumindest 3 Monate erhalten. Danach wird eine Tuberkulintestung mit GT 10 vorgenommen. Bleibt der Tuberkulintest negativ, wird die INH-Behandlung beendet. Ist der Tuberkulintest jedoch bereits positiv, muß nach radiologischem Ausschluß einer pulmonalen Organmanifestation die INH-Therapie im Sinne der präventiven Chemotherapie für weitere 3 Monate verlängert werden. Wurde die Mutter konsequent behandelt, ist eine Aufhebung der Separation von Mutter und Kind spätestens nach 3–4 Wochen möglich.

Behandlung der konnatalen Tuberkulose

Die konnatale Tuberkulose ist selten. Liegt bei der Schwangeren eine Lungentuberkulose vor, ist die intrauterine Infektion des Feten unwahrscheinlich. Bei Miliartuberkulose der Schwangeren kann allerdings durch hämatogene Streuung die Plazenta infiziert werden und Tuberkulosebakterien in die fetale Zirkulation gelangen.

Bei Schwangeren mit einer tuberkulösen Endometritis kann die Übertragung von *M. tuberculosis* auf das Kind durch Aspiration oder Ingestion unter der Geburt erfolgen.

Besteht bei dem Neugeborenen der Verdacht auf eine konnatale Tuberkulose, sollten post partum eine Röntgenthoraxaufnahme, Magensaftuntersuchungen und eine Lumbalpunktion zur bakteriologischen Aufarbeitung (auch PCR) erfolgen. Die Mutter muß ebenfalls untersucht und ggf. therapiert werden. Be-

reits bei Verdacht auf eine tuberkulöse Infektion bzw. bei radiologischen Hinweisen auf eine Tuberkulose im Bereich der Lunge muß das Neugeborene sofort mit INH, RMP und PZA und evtl. auch zusätzlich mit SM behandelt werden. Sollte sich der Verdacht auf eine tuberkulöse Infektion nicht bestätigen, wird die Therapie beendet.

Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (Sekundärresistenz)

Aus den USA wurde über einen Anstieg multiresistenter *M. tuberculosis*-Stämme bei Tuberkulosepatienten berichtet. In Deutschland sind bisher bei Kindern nur Einzelfälle bekannt geworden. Diese stammten aus Osteuropa bzw. Südostasien. Bei Verdacht auf eine multiresistente Tuberkulose sollte ein mit diesem Problem erfahrenes Zentrum zu Rate gezogen werden.

Die multiresistente Tuberkulose ist insbesondere in den Großstadtzentren Nordamerikas im Rahmen der „modernen Ära“ der Tuberkulose zunehmend aufgetreten. Es handelt sich dabei um Bakterien, die zumindest auf die beiden wichtigsten Antituberkulotika, nämlich INH und RMP, resistent sind. Faktoren, die in den USA zu einem Anstieg der *multiresistenten Tuberkulose* geführt haben, sind u. a.:

- eine Zunahme der Anzahl von Patienten aus Risikogruppen mit inadäquater Therapie,
- der Anstieg der Zahl der HIV-Infektionen,
- ein Wechsel von der überwachten klinischen Therapie zu einer weitgehend nicht überwachten ambulanten Therapie,
- Einsparungen im Bereich des öffentlichen Gesundheitsdienstes,
- eine unzureichende Ausbildung von Mitarbeitern des öffentlichen Gesundheitsdienstes hinsichtlich Epidemiologie, Behandlung und der Kontrolle der Tuberkulose.

Als Reaktion auf die steigende Zahl inadäquat behandelter Tuberkulosepatienten wurde in den USA das DOTS-Prinzip („directly observed therapy short-course“) etabliert, bei dem die korrekte Einnahme der Antituberkulotika auch im ambulanten Bereich von ausgebildetem Personal direkt überwacht wird. Mit diesem Prinzip ist es innerhalb weniger Jahre gelungen, die Inzidenz der Tuberkulose und das Auftreten von multiresistenten Erregern bei Tuberkulose zu senken.

In Deutschland sind z. Z. ca. 1,3% der untersuchten Tuberkulosestämme multiresistent. Die HIV-Epidemie hat in der Bundesrepublik Deutschland bisher nicht zu einer Zunahme multiresistenter Tuberkulosestämme geführt. Die Häufigkeit der Entwicklung

von Primärresistenzen korrespondiert mit der Spontanmutationsrate der Stämme. Die Wahrscheinlichkeit für eine gleichzeitige Resistenz von INH und RMP liegt bei 10^{-16} . Wenngleich in Kavernen z.B. Keimzahlen von 10^9 /ml vorhanden sind, ist es dennoch unter natürlichen Bedingungen nahezu ausgeschlossen, daß dabei primär multiresistente *M. tuberculosis* Stämme von Relevanz sind. Primäre Resistenzmechanismen von *M. tuberculosis* gegen Antituberkulotika sind genetisch kodiert. *Sekundäre Resistenzmechanismen* gegen verschiedene Antituberkulotika werden erworben:

■ **Isoniazid.** Eine Assoziationsresistenz gegenüber INH und eine Reduktion der Katalase-Peroxydase-Aktivität von *M. tuberculosis* ist bereits 1954 bei INH-resistenten Tuberkulose(Tb-)mutanten beschrieben worden. In den letzten Jahren wurde die molekularbiologische Basis für dieses Phänomen identifiziert. Das inzwischen klonierte *M. tuberculosis*-Gen *katG* kodiert die Katalase-Peroxydase-Aktivität. In einer Subgruppe von INH-resistenten Stämmen wurde eine komplette Deletion von *katG* entdeckt. Mutationen im *katG*-Gen können die Enzym Spiegel beeinflussen und so für verschiedene Grade der INH-Resistenz verantwortlich sein. Andere potentielle Mechanismen, die die Resistenz gegen INH beeinflussen können, sind z.B. Mutationen, die die Suppression der Bildung von Mykolsäuren hemmen können.

Kürzlich wurde aus mutierten DNA-Fragmenten von *M. tuberculosis*-Komplex ein weiteres Gen isoliert (*inhA*), das ein für den Wirkungsmechanismus von INH wichtiges Protein kodiert. Eine Mutation in diesem Gen führt ebenfalls zu INH-resistenten *M. tuberculosis*-Stämmen.

■ **Rifampicin.** Zwei mögliche Mechanismen der Resistenzbildung gegen RMP betreffen v.a. Mutationen in der Kodierung der RNA-Polymerase („*rpoB*-missense-mutation“) und der Zellwandpermeabilität, die die Medikamentenaufnahme hemmt.

■ **Pyrazinamid.** PZA wird intrazellulär durch eine mykobakterielle Pyrazinamidase und Nicotinamidase in Pyrazincarbonsäure umgewandelt, die die eigentlich antituberkulotisch wirksame Substanz zu sein scheint. Eine Punktmutation im kodierenden *pncA*-Gen von Mykobakterien führt zu einer Reduktion dieser Enzyme. Daraus resultiert, wie bei *M. bovis* obligat, eine Resistenz gegen dieses Antituberkulotikum.

■ **Ethambutol.** Mutationen im *embCAB*-Gen-Cluster von Mykobakterien führen zu einer EMB-Resistenz. Dadurch ist die Lipoarabinomannanbiosynthese wie-

der möglich, die für den Zellwandaufbau der Mykobakterien notwendig ist.

■ **Streptomycin und Amicacin.** Beide binden an eine 30s-ribosomale Untereinheit und vermindern somit die Proteinsynthese der Mykobakterien. Möglicherweise verursacht eine Mutation des mykobakteriellen *nek*-Gens und des *vic*-Gens eine Veränderung dieser Untereinheit und führt zu einer verminderten Bindungsaffinität des Streptomycins zum Ribosom.

■ **Quinolone.** Mutationen im GyraseA-Gen (*gyrA*) von *M. tuberculosis* führen sehr wahrscheinlich zu dem hohen Resistenzniveau gegen Fluorquinolone.

■ **Sonstige Antituberkulotika.** Weitere Resistenzmechanismen sind untersucht worden, es fand sich z.B. eine β -Lactamasebildung von *M. tuberculosis*.

■ **Therapieempfehlung.** Die ATS (American Thoracic Society) empfiehlt bei Verdacht auf multiresistente Tuberkulose den primären Einsatz einer Vierfachtherapie (INH, RMP, PZA, SM bzw. EMB) für zunächst 2 Monate. Nach Resistenzbestimmung muß dann mit den jeweils wirksamen Medikamenten weiter behandelt werden. Die gesamte Behandlungszeit richtet sich nach dem klinischen Verlauf, und sollte zumindest 12 Monate betragen. Da es sich bei den Patienten mit multiresistenter Tuberkulose häufig um Risikopopulationen handelt, ist es wichtig, die Medikamenteneinnahme zu überwachen (DOTS).

Therapiemonitoring und zusätzliche Maßnahmen

Therapiemonitoring

Bei der Überwachung der antituberkulotischen Chemotherapie sind folgende Kriterien von Bedeutung:

- Kontrolle der Compliance,
- rechtzeitiges Erkennen toxischer Medikamenteneffekte,
- Beurteilung des klinischen Zustandes.

Zur Beurteilung dieser Kriterien sollten die Kinder mindestens einmal pro Monat untersucht werden. Die Medikamentenverordnung sollte nur für ein befristetes Zeitintervall erfolgen, damit bei Wiedervorstellung anhand der Medikamentenmenge die Compliance überprüft werden kann. Die Non-Compliance ist bei einer Langzeitchemotherapie eines der größten Probleme. Sie ist häufig Ursache für ein Therapieversagen bzw. für die Entwicklung von Sekundärresistenzen. Bei offensichtlicher Non-Compliance ist eine überwachte Medikamenteneinnahme

me, entsprechend dem amerikanischen Vorgehen nach dem DOTS-Prinzip zu empfehlen.

Die Nebenwirkungsrate einer antituberkulotischen Chemotherapie ist im Kindesalter sehr niedrig. Bei Gabe von INH und/oder RMP kann es zu einer passageren Erhöhung der Serumtransaminasen kommen, die jedoch kein zwingender Grund für eine Unterbrechung der Therapie sein muß. Eine Kontrolle dieser Parameter nach 4 Wochen und 8 Wochen nach Therapiebeginn wird empfohlen. Bei deutlich erhöhten Serumtransaminasen (über 100 U/l) kann die Therapie ohne Risiko für 7 Tage unterbrochen werden. Klinische Symptome, die auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen hindeuten, sind: Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ikterus. Auch in diesen Fällen sollte die Therapie zunächst unterbrochen werden. Nach Normalisierung der klinischen und laborchemischen Parameter können die Antituberkulotika sukzessive wieder eingeführt werden. Eine abermalige Laborkontrolle ist nach 14 Tagen erforderlich.

Kinder, die Ethambutol erhalten, müssen regelmäßig augenärztlich untersucht werden und Farbsehprüfungen absolvieren.

Bei PZA-Medikation muß zusätzlich die Harnsäure im Serum untersucht werden.

Während einer Streptomycin-Therapie sollten in 4wöchentlichen Abständen HNO-ärztliche Untersuchungen (Audiogramm) und Kontrollen der Nierenfunktionsparameter durchgeführt werden.

Die radiologische Rückbildung einer Tuberkulose vollzieht sich auch unter Therapie nur langsam. Daher sind Röntgentkontrollen in der Regel nur bei Therapiebeginn, 1–2 Monate danach, sowie bei Abschluß der Therapie notwendig. Sollten klinische Symptome auf akute Komplikationen hinweisen, sind Zwischenkontrollen erforderlich.

Meldepflicht

Die Tuberkulose ist nach dem Bundesseuchengesetz bei Erkrankung und Tod meldepflichtig. Es gehört zu den Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes, Umgebungsuntersuchungen einzuleiten, um die Infektionsquelle zu finden.

Glukokortikosteroide

Der Einsatz von Glukokortikosteroiden ist bei schweren klinischen Verlaufsformen der Tuberkulose (z. B. Fieberkontinua) und bei starken exsudativen Entzündungsreaktionen wie bei der Meningitis, Perikarditis, Pleuritis oder Peritonitis tuberculosa notwendig. Glukokortikosteroide senken die Morta-

litätsraten und die neurologischen Langzeitschäden bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis. Bei Meningitis tuberculosa wird Dexamethason in einer Dosierung von 0,6 mg/kg KG/Tag (4 Einzeldosen) gegeben. Eine schrittweise Dosisreduktion ist, abhängig vom klinischen Verlauf, frühestens nach 14 Tagen möglich.

Bei klinisch relevanter Kompression des Tracheobronchialsystems durch tuberkulöse Lymphknotenkonglomerate, bei großen Pleura- oder Perikardergüssen wird Prednisolon in einer Dosierung von 1–2 mg/kg KG/Tag gegeben. Die Dauer der Prednisolongabe beträgt hierbei mindestens 4–6 Wochen. Nach 14 Tagen kann die Dosis schrittweise reduziert werden. In gleicher Weise sollen Glukokortikosteroide bei Miliartuberkulose mit alveolokapillarem Block initial eingesetzt werden, um einen fibrotischen Umbau des Parenchyms zu verhindern.

8.15.10

Prävention der Tuberkulose

Behandlung der asymptomatische Infektion, Konversion

Zur Vermeidung einer tuberkulösen Erkrankung bei primär mit *M. tuberculosis* infizierten Kindern (z. B. Tuberkulinkonvertoren) wird eine *präventive Chemotherapie* mit INH empfohlen. In den letzten Jahrzehnten wurde die Chemoprävention in verschiedenen Studien an über 125000 Patienten kontrolliert geprüft. So konnte z. B. an 2750 Kindern durch die Chemoprävention mit INH eine Reduktion der tuberkulösen Erkrankungen im ersten Jahr um 94% erzielt werden. Während des Nachbeobachtungszeitraums von 9 Jahren ergab sich eine Reduktion von 70% insgesamt. Dieser Erfolg der Chemoprävention wird nur bei guter Therapiecompliance erreicht.

In einer großen in Osteuropa durchgeführten Studie der IUAT (International Union against Tuberculosis) wurde bei Erwachsenen die optimale Therapiedauer evaluiert: INH für 3, 6 und 12 Monate jeweils verglichen mit einer Placebogruppe. Die Patienten wiesen fibrotische Lungenläsionen und einen positiven Tuberkulintest auf. Die Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Bei einer 80%igen Therapiecompliance ergab sich in der 1. Gruppe (3 Monate Therapie) kein Unterschied zur Placebogruppe. In der 2. Gruppe (6 Monate Therapie) kam es zu einer Reduktion aktiver Tuberkulosefälle um 69%, in der 3. Gruppe (12 Monate Therapie) zu einer Reduktion um 93%. Obwohl diese Ergebnisse für eine 12-Monats-Therapie sprachen, wurde zusätzlich eine Compliance-Kosten-Nutzen-Toxizitäts-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse fielen

zugunsten der 6-Monats-Therapie aus. Deshalb empfahl u. a. die American Thoracic Society im Jahre 1986 eine 6 Monate dauernde Chemoprävention mit INH. Die American Academy of Pediatrics wiederum empfiehlt neuerdings eine 9 Monate dauernde Chemoprävention, wenngleich diese Regime nur durch wenige Daten gestützt ist.

In Deutschland wird aus Compliance- und Effektivitätsgründen eine zumindest 6 Monate dauernde Chemoprävention empfohlen (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie). Im Kindesalter ist die tägliche Gabe von Isoniazid leichter durchzuführen als eine intermittierende Gabe. Die Dosierung beträgt zwischen 10 mg/kg KG im Säuglingsalter bis zu 5 mg/kg KG im Adoleszentenalter, das entspricht einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche für alle Altersklassen (s. Tabelle 8.44). In Ausnahmefällen kann eine intermittierende Behandlung (z. B. direkt überwacht) durchgeführt werden, d. h. Gabe von INH, z. B. 2mal wöchentlich, dann allerdings in der doppelten Dosierung. Bei INH-Unverträglichkeit bzw. bei wahrscheinlicher INH-Resistenz wird stattdessen RMP in einer Dosierung von 350 mg/m² Körperoberfläche verwendet.

In folgenden Fällen ist bei nicht-BCG-geimpften Kindern mit asymptomatischer Infektion (positiver Tuberkulintest, kein pathologischer pulmonaler Organbefund) eine *präventive Chemotherapie* für 6 Monate mit INH durchzuführen:

- bei Tuberkulinkonvertoren (Definition s. Übersicht 8.40);
- bei allen Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, auch wenn keine entsprechende Vortestung durchgeführt wurde;
- bei bekannter Exposition (auch ohne Vortestung), unabhängig vom Alter des Kindes.

Thoraxröntgenkontrollen sollten 3 Monate nach Beginn der präventiven Chemotherapie, sowie 1 bzw. 2 Jahre nach Beendigung durchgeführt werden.

HIV-infizierte Tuberkulinkonvertoren sollten in jedem Falle ein Jahr lang eine präventive Chemotherapie erhalten.

BCG-geimpfte Starkreagenten (10 TE GT: Infiltration > 15 mm) erhalten eine *Exazerbationsprophylaxe* mit INH für 6 Monate.

Vorgehen bei Tuberkulosekontakt und negativer Tuberkulinreaktion

Wird eine offene Tuberkuloseerkrankung in der Umgebung eines *tuberkulinnegativen* Kindes bekannt, muß dem Kind für 3 Monate INH als *Chemoprophylaxe* verabreicht werden. Anschließend wird erneut mit 10 TE GT (nach Mendel-Mantoux) getestet. Bei

weiterhin negativer Tuberkulinreaktion kann davon ausgegangen werden, daß keine Infektion mit *M. tuberculosis* eingetreten ist. Ist die Tuberkulinreaktion jedoch *positiv*, muß ein pulmonaler Organbefund ausgeschlossen werden (Thoraxröntgen). Bei unauffälligem Röntgenbild wird die *Chemoprophylaxe* um weitere 3 Monate im Sinne einer *präventiven Chemotherapie* verlängert.

BCG-Impfung

Kaum eine andere Impfung ist weltweit so weit verbreitet wie die BCG- („Bacille bilié Calmette-Guérin“-) Impfung. Bereits 1921 wurde das erste Neugeborene mit dem damals neu entwickelten Impfstoff BCG geimpft. Seither sind mehr als eine Milliarde Kinder in mehr als 182 Ländern geimpft worden. Dennoch wird die Impfung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit seit langem kontrovers diskutiert.

Bereits wenige Jahre nach der Entdeckung des Erregers der Tuberkulose im Jahre 1882 durch Robert Koch wurde versucht, einen wirksamen Impfstoff gegen Tuberkulose zu entwickeln. Albert Calmette und Camille Guérin begannen 1908 ihre Arbeit mit einem *M. bovis*-Stamm. Durch Subkultivierung wurde eine Attenuierung erreicht, so daß der neue Stamm (BCG-Stamm) im Tierversuch keine natürliche Virulenz mehr aufwies. Der Originalstamm verblieb im Pasteur-Institut in Lille/Frankreich und dient weiterhin als Referenzstamm für BCG-Impfstoffe. Davon abstammende Tochterstämme wurden an andere Institute international weitergegeben. Weltweit wird heute am häufigsten der BCG-Impfstamm Kopenhagen 1331 verwendet. Verbreitet sind ferner der Tokyo-172-Stamm und der Glaxo-1077-Stamm (USA). Im Jahre 1950 gab die WHO eine Empfehlung für die standardisierte Produktion von BCG-Impfstoffen heraus. Seit 1960 sind lyophilisierte Impfstoffe verfügbar. Im Jahre 1982 wurde die Verantwortlichkeit für die internationalen Qualitätskriterien von BCG-Impfstoffen von der WHO an das staatliche Serum-Institut in Kopenhagen/Dänemark übertragen.

Die Wirksamkeit der BCG-Impfstämme ist im Tierversuch bewiesen. Die von der WHO festgelegten Vorgaben für die Impfstoffproduktion sind in Übersicht 8.43 aufgelistet. In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut für die Herstellung von Impfstoffen verantwortlich.

Der originale BCG-Impfstamm wurde 1921 zunächst oral innerhalb der ersten 10 Lebenstage appliziert. Dieser Impfweg wurde jedoch bald verlassen, da die geimpften Kinder keine ausreichende Tuberkulinsensibilisierung zeigten und somit, wie damals angenommen, keine protektive Immunität entstanden war. Höhere Impfdosen bei der oralen Impfung

Übersicht 8.43. Vorgaben der WHO zur Impfstoffproduktion

- Definierter Bakteriengehalt (Trockengewicht)
- Anzahl der vermehrungsfähigen Organismen in dem jeweiligen Impfstoff
- Hitzestabilität der Vakzine nach einer Inkubation über 28 Tage bei 37 °C
- Fähigkeit des Impfstoffs, eine Tuberkulinsensibilisierung bei Meerschweinchen zu erreichen

führten zu einer höheren Nebenwirkungsrate (zervikale Lymphadenitiden, Mittelohrinfektionen etc.). Die dann angewandte subkutane Applikation führte wiederum zu Impfabzessen. Letztlich wurde die intradermale Applikation als Standardmethode gewählt, da sie nur sehr oberflächliche Impfreaktionen bei gleichzeitiger ausreichender Sensibilisierung hervorrief. Wenngleich die Ständige Impfkommission des Robert Koch-Institutes (STIKO) die BCG-Impfung seit März 1998 generell nicht mehr empfiehlt, soll dennoch im folgenden auf verschiedene Aspekte der BCG-Impfung eingegangen werden. Der in der Bundesrepublik bislang verfügbare Impfstoff (BCG-Vaccine Chiron-Behring) ist ein gefriergetrockneter, attenuierter Lebendimpfstoff des Stamms Kopenhagen 1331.

Impftechnik. 0,1 ml des BCG-Impfstoffs werden streng intradermal am linken Oberschenkel im Bereich des Trochanter major mit einer Tuberkulinspritze appliziert. Nach ca. 6–8 Wochen entwickelt sich an der Impfstelle eine kleine Impfpustel, die in der Regel innerhalb von weiteren 2–3 Monaten abheilt und eine Impfnarbe hinterlässt.

Bei Impfungen, die älter als 6 Wochen sind, ist vor der Impfung der Nachweis der Tuberkulinnegativität erforderlich.

Die immunologische Antwort auf die Impfung (positiver Tuberkulintest) ist 6–8(–12) Wochen nach der Impfung zu erwarten. Grundsätzlich ist nach jeder erfolgten BCG-Impfung eine Tuberkulintestung durchzuführen. Die Ausprägung der Tuberkulinreaktion hängt wahrscheinlich von der Zahl der vermehrungsfähigen Keime pro Impfdosis ab. Die Reaktion nach erfolgreicher Impfung bleibt über einem Zeitraum von etwa 8–10 Jahre nachweisbar, schwächt sich jedoch im Laufe der Zeit ab.

Die für den bisher in Deutschland verwendeten BCG-Impfstoff zu erwartende Tuberkulintestreaktion (bei Testung mit 10 TE GT nach Mendel-Mantoux) beträgt erfahrungsgemäß 6–10 mm. Eine Tuberkulin-starkreaktion (Infiltration > 15 mm) spricht auch bei BCG-Geimpften für eine tuberkulöse Superinfektion.

■ **Impfkomplikationen.** Die BCG-Impfung ist nicht nebenwirkungsfrei. Das Risiko, eine *BCG-Lymphadenitis* zu entwickeln, liegt bei 0,3 pro 100 Impfungen. Entwickelt sich nach der Impfung eine ausgeprägte regionale Lymphadenitis, ist rechtzeitig die chirurgische Extirpation notwendig. Eine Spontanperforation sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Durchführung einer INH-Therapie wird kontrovers diskutiert.

Das Auftreten einer Lymphadenitis nach BCG-Impfung hängt auch von der Impftechnik ab: bei sorgfältiger streng intrakutaner Impfung ist diese Impfkomplikation deutlich seltener.

Die Häufigkeit der *BCG-Osteitis* ist offenbar von regionalen und ethnischen Unterschieden abhängig. Sie tritt in Skandinavien relativ häufig auf (z.B. 325 pro 100 000 Impfungen in Schweden), in Japan extrem selten (0,001 pro 100 000 Impfungen). In Deutschland liegt die Frequenz bei etwa 1 pro 100 000 Impfungen. Bei der *BCG-Osteitis* ist eine antituberkulotische Chemotherapie (INH und RMP) kombiniert mit einer chirurgischen Intervention (z.B. Kürettage und evtl. Einlegung von Knochenspänen) erforderlich.

Die schwerste BCG-Impfkomplikation ist die disseminierte *BCGitis*. Sie tritt bei angeborenen schweren kombinierten Immundefekten (SCID) auf und verläuft trotz Therapie meist tödlich. Nur die Beseitigung der Grundkrankheit (z.B. Knochenmarkstransplantation) kann die Prognose verbessern. Neugeborene und Säuglinge mit bis zu diesem Zeitpunkt unbekanntem angeborenem Immundefekt, die BCG-geimpft wurden und eine *BCGitis* entwickeln, haben auch nach der Knochenmarkstransplantation eine schlechtere Prognose.

Auch aus diesem Grunde sollte in Ländern, in denen das Tuberkulose-Erkrankungsrisiko für Kinder unter der Rate der angeborenen Immundefekte liegt, die BCG-Impfung nicht mehr generell durchgeführt werden.

■ **Protektivität.** Die BCG-Impfung verhindert lediglich im Tierversuch die unkontrollierte Replikation und Dissemination von *M. tuberculosis*. Beim Menschen schützt sie z.T. gegen Komplikationen der Tuberkulose. So erkranken Säuglinge und Kleinkinder nach BCG-Impfung in Hochrisikopopulationen (hohe Kontaktrate zu Personen mit offener Tuberkulose) seltener (s. unten) an einer Miliartuberkulose oder an einer Meningitis tuberculosa (relativer Impfschutz). Die Impfung schützt jedoch nicht gegen die primäre Infektion.

Zahlreiche kontrollierte Studien sind beim Menschen über die Effektivität der BCG-Impfung durchgeführt worden. Die Impfwirksamkeit der einzelnen Studien unterscheidet sich erheblich (zwischen 0 und 80%). Die größte kontrollierte Impfwirkungsstudie wurde 1968 in Südindien (Distrikt Shingleput/Madras) durchgeführt. An ihr nahmen 265.172 Kinder (älter als ein Monat) und Erwachsene teil. Dabei wurden 2 verschiedene Impfstoffe verwendet (Impfstamm Pasteur 1173 P2 und Kopenhagen 1331). Die Impfung zeigte keinen Schutz gegen die pulmonale Tuberkulose bei Kindern bis 14 Jahre. Zudem erkrankten bei den erwachsenen Probanden mehr Personen in der Gruppe der Geimpften als in der Gruppe der Ungeimpften. Ein Unterschied hinsichtlich der Impfwirkung der beiden Impfstämme ergab sich nicht.

In einer metaanalytischen Zusammenfassung (1994) aller statistisch auswertbaren Impfprotektionsstudien der letzten Jahrzehnte zeigte sich in den analysierten Studienkollektiven eine Reduktion der Lungentuberkulose um 50%, der tuberkulösen Meningitis um 64% und der disseminierten Tuberkuloseformen um 78% bei geimpften Personen.

Jüngste immunologische Untersuchungen bieten eine mögliche Erklärung für die unzureichende Protektion nach BCG-Impfung: BCG-Keime werden in den Makrophagen fast ausschließlich in Phagosomen vorgefunden. Ihre Peptide werden daher über den MHC-Klasse-II-Molekül-Weg den CD4⁺T-Zellen präsentiert, die zu einem Teil zu Memory-T-Lymphozyten ausdifferenzieren. Diese scheinen jedoch nicht allein in der Lage zu sein, eine ausreichende Protektivität zu gewährleisten. Offensichtlich sind zusätzlich aktivierte spezifische CD8⁺T-Zellen für eine ausreichende Protektivität notwendig (s. 8.15.4). Außerdem scheinen durch die Attenuierung des ursprünglichen *M. bovis*-Stammes Gene, die für wichtige Antigene von *M. tuberculosis* kodieren, inaktiviert zu werden.

Bisher konnte kein *In-vitro-Test* entwickelt werden, um die Impfwirkung (Protektion) beim Menschen standardisiert zu messen.

In Abwägung der durch Studien belegten unzureichenden Protektionsrate der BCG-Impfung, der erschwerten Interpretation der Tuberkulinreaktion und der Nebenwirkungsrate der Impfung läßt sich für Industrienationen mit niedriger Tuberkuloseinzidenz keine Empfehlung für eine generelle BCG-Impfung ableiten. Dies veranlaßte z.B. die Gesundheitsbehörden der USA dazu, die BCG-Impfung nicht als generelle Impfung einzuführen. In der Bundesrepublik Deutschland wurde ab 1975 in einzelnen Bundesländern damit begonnen, die Empfehlung für die generelle BCG-Impfung aufzuheben.

In Industrieländern mit niedrigem Infektionsrisiko (z. B. Deutschland < 0,02%) ist die Kontrolle der

Tuberkulose durch eine konsequente Indexfallsuche, eine entsprechende Tuberkulintestung (Abb. 8.60), eine effektive kombinierte Chemotherapie für Erkrankte und eine präventive Chemotherapie für Patienten mit asymptomatischer Infektion (z. B. Tuberkulinkonvertoren) ausreichend gegeben.

■ **Impfempfehlungen.** Die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) empfahl bis 1997 für Deutschland lediglich die Indikations-BCG-Impfung für tuberkulinnegative Kinder, die:

- aus Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz stammen bzw. deren Eltern aus solchen Regionen kommen,
- für längere Zeit in Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz übersiedeln und in engem Kontakt mit der Bevölkerung leben,
- in engem Kontakt zu Bevölkerungsgruppen mit bekannt hoher Tuberkuloseinfektionsrate (Risikopopulationen) leben,
- in Wohngemeinschaft mit an aktiver Tuberkulose Erkrankten leben.

Im März 1998 hat sich die STIKO jedoch grundsätzlich dazu entschlossen, die BCG-Impfung nicht mehr zu empfehlen: „In Anbetracht der epidemiologischen Situation in Deutschland, der nicht sicher belegbaren Wirksamkeit der BCG-Impfung und der nicht seltenen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen des BCG-Impfstoffs kann es die STIKO nicht mehr vertreten, diese Impfung zu empfehlen.“

In Industrieländern ist die BCG-Impfung für Kinder mit Immundefekt, HIV-Infektion, mit malignen Erkrankungen und für Kinder, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, kontraindiziert.

In Ländern mit hohem Infektionsrisiko bzw. ohne ausreichende medizinische Versorgung kann die generelle BCG-Impfung allerdings weiterhin eine wichtige Präventionsmaßnahme sein. Das kann auch für Kinder gelten, die in diese Länder zurückkehren.

■ **Perspektiven für neue Tuberkuloseimpfstoffe.** Die Protektivität der bisher verwendeten BCG-Vakzine ist, wie erwähnt, sehr variabel. Eine Entwicklung effektiverer Tuberkuloseimpfstoffe ist aufgrund der HIV-Epidemie, des Auftretens multiresistenter Tuberkulosestämmen und zur weltweiten Eradikation der Tuberkulose erforderlich.

DNA-Sequenzen, die für wichtige mykobakterielle Antigene („major bacterial antigens“) kodieren,

schützen Mäuse gegen eine tuberkulöse Infektion. Hierbei ist das „heat shock protein 60“ (hsp 60) von besonderer Bedeutung.

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß CD8⁺-Zellklone, nicht aber CD4⁺- oder γδ-Zellklone die Protektivität vermitteln. Andererseits verbesserte sich die Protektionsrate wesentlich, wenn eine Mischung aus allen 3 Zelllinien (CD8⁺, CD4⁺ und γδ-T-Lymphozytenklone) verabreicht wurde.

Als weiterer Ansatz für einen Impfstoff wurde jüngst ein DNA-Plasmid-Vektor entwickelt, der ein Hauptantigen von *M. tuberculosis* (AG 85 A) enthielt. Nach intramuskulärer Injektion dieses Plasmids zeigten Mäuse eine komplette Immunantwort, mit Lymphozytenproliferation, Zytokinsekretion (Interferon γ, IL-2), Aktivierung von zytotoxischen CD8⁺Zellen und einer humoralen Immunantwort. Nach Infektion mit *M. tuberculosis* zeigten die mit diesem DNA-Plasmid immunisierten Mäuse eine etwa 10fache Reduktion der Bakterienzahl in der Lunge innerhalb eines Monats. Daten über die lang-

fristige Wirkung dieser Immunisierungsform stehen noch aus.

Mit Kulturfiltratproteinimpfstoffen („subunit vaccine“ = mykobakterielle Proteinantigene), die eine protektive T-zelluläre Immunantwort hervorrufen sollen, mit rekombinanten BCG-Impfstoffen, die als Vehikel für z. B. Zytokingene dienen, und mit Impfstoffen, bei denen avirulente Mykobakterien (z. B. *M. vaccae*, *M. smegmatis*) als Vektoren für spezifische mykobakterielle Antigene (Proteine mit einem Molekulargewicht von 19000 oder 45000, AG85) dienen, sind weitere Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Impfstoffe gegeben.

Wenngleich alle genannten Ansätze bisher nur im Tierversuch untersucht wurden, besteht doch die begründete Hoffnung, daß daraus ein für den Menschen wirksamer Impfstoff gegen Tuberkulose entwickelt werden kann, um diese weltweit verbreitete Infektionskrankheit endgültig beherrschen zu können.

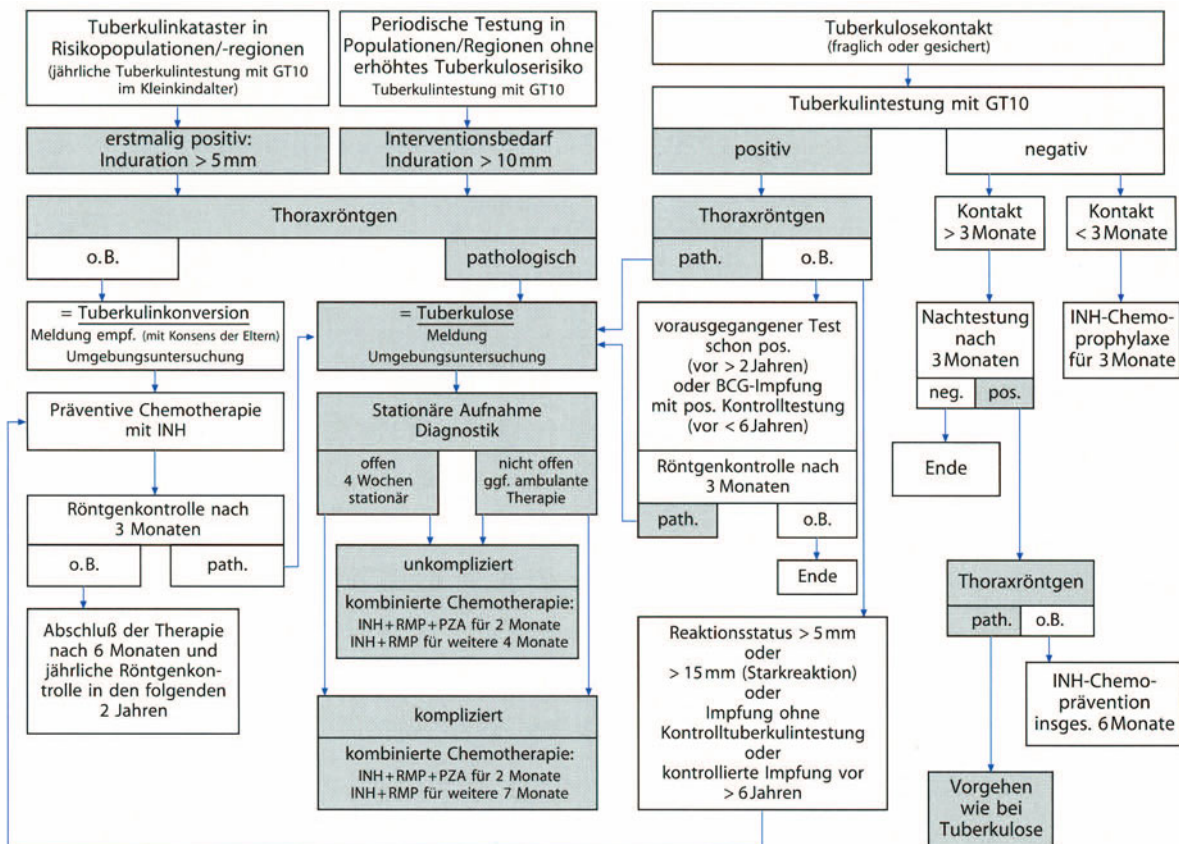


Abb. 8.69. Zusammenfassung: Prävention, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose im Kindesalter. INH Isoniazid, RMP Rifampicin, PZA Pyrazinamid, BCG „Bacille bilié Cal-

mette-Guérin“, o. B. ohne Befund, path. pathologisch, pos. positiv, neg. negativ

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Tuberkulose handelt es sich um eine chronische Infektion, die durch Bakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes verursacht wird und pathophysiologisch durch die Bildung von Granulomen charakterisiert ist. Der häufigste Ort der Infektion ist die Lunge, es können jedoch auch alle anderen Organe befallen sein.

Kriterien für die Diagnose bei Kindern sind:

- positiver Tuberkulintest,
- klinische Symptome, die mit Tuberkulose vereinbar sind, sowie typische Thoraxröntgenveränderungen und/oder die Wahrscheinlichkeit (z.B. Infektionsquelle) auf eine aktuelle Erkrankung,
- bakteriologische Diagnostik.

Zum Vorgehen zur Prävention und Therapie s. Abb. 8.69.

LITERATUR

- American Thoracic Society (1994) Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1359–1374
- Bishai WR, Chaisson RE (1997) Short-course chemoprophylaxis for tuberculosis. *Clin Chest Med* 18:115–122
- Centers for Disease Control (1995) Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. *MMWR* 44:9–34
- Committee on Infectious Diseases (1996) Update on tuberculosis skin testing in children. *Pediatrics* 97:282–284
- Correa AG (1997) Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. *Clin Chest Med* 18:89–98
- Fine PEM (1995) Variation in protection by BCG: Implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 346:1339–1345
- Inselman LS (1996) Tuberculosis in children: an update. *Pediatr Pulmonol* 21:101–120
- Jacobs RF (1995) Pediatric tuberculosis. In: Rossman MD, MacGregor RR (eds) *Tuberculosis*. McGraw-Hill, New York St. Louis San Francisco
- Kaufmann SHE (1995) Immunity to intracellular microbial pathogens. *Immunol Today* 16:338–342
- Orme IM (1997) Progress in the development of new vaccines against tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1:95–100
- Sánchez-Albisua I, Vidal ML, Joya-Verde G, Del Castillo F, De José MI, García-Hortelano J (1997) Tolerance of pyrazinamide in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 16:760–763
- Scheinman P, Refabert L, Delacourt C, Le Bourgeois M, Paupe J, Blic J de (1997) Pediatric tuberculosis. *Eur Respir Mon* 2:144–174
- Smith S, Jacobs RF, Wilson CB (1997) Immunobiology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 131:16–26
- Wallgren A (1948) The time-table of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 29:245–251