

Aus dem Katholischen Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
gemeinnützige GmbH
- Pädiatrische Abteilung -

Chefarzt der Allgemeinpädiatrie: Prof. Dr. P.H. Höger

**Die RSV-Bronchiolitis im frühen
Kindesalter:
Eine Untersuchung der
Behandlungssituation in Deutschland.**

Dissertation

zur

**Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von**

Nadine Alex

Aus Hamburg

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Professor Dr. med. F. Riedel

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. med. H.-D. Frank

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Professor Dr. med. J. Forster

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. J. Forster und Herrn PD Dr. H.-D. Frank für die freundliche Führung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiter danke ich Frau Dr. G. Ihorst und Ihren Mitarbeitern für Ihre tatkräftige Unterstützung im Bereich der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt ferner allen Mitarbeitern der PRI.DE-Studie, insbesondere Frau Dr. G. Petersen von der Firma Wyeth, die mir diese Arbeit ermöglicht hat, sowie Frau Dr. V. Legner für Ihre nette Einarbeitung und Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeitern des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift in Hamburg für Ihre Hilfe und freundliche Zusammenarbeit danken.

Mein Dank gilt den Patienten und deren Eltern, ohne deren Zusammenarbeit diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Anja Röper, die meine Arbeit, mit viel Geduld, mehrfach Korrektur gelesen hat.

Mein weiterer Dank gilt meinem Freund, Dr. Jan Behring, der mir neben vielen nützlichen Tipps für die Arbeit mit Word® (Microsoft) stets mit seinem Rat zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Silvia und Herrn Hartmut Alex, die mir mein Medizinstudium und damit auch diese Arbeit ermöglicht und mich zudem stets ermutigt und unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Die RSV-Bronchiolitis	1
1.2	Ziel dieser Arbeit	1
2	Material und Methoden	2
2.1	Patientenkollektiv	3
2.2	Methoden	4
3	Ergebnisse	8
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	8
3.2	Symptome bei Aufnahme	12
3.3	Klinische Befunde	15
3.4	Röntgenbefunde	18
3.5	Therapie	19
3.6	Krankenhausaufenthalt	22
3.7	Therapieempfehlung	22
3.8	Familiäre Einschränkungen durch die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis	23
4	Diskussion	25
4.1	Symptome	25
4.2	Klinische Befunde	26
4.3	Medikamentöse Therapie	30
4.4	Apparative Therapie	39
4.5	Krankenhausaufenthalt	41
4.6	Therapieempfehlungen bei Entlassung	42
4.7	Familiäre Einschränkungen	42
4.8	Resümee der Diskussion	43
5	Zusammenfassung	44
6	Verzeichnisse	45
6.1	Literaturverzeichnis	45
6.2	Tabellenverzeichnis	61
6.3	Abbildungsverzeichnis	61
7	Anhang	62
7.1	Durchführung der RSV-Schnelltests	62
7.2	Telefoninterview	67
7.3	PRI.DE Klinikfragebogen	68

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
Anz.	Anzahl
ARDS	Englisch: acute respiratory distress syndrome
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cDNA	Englisch: complementary DNA
CMK	cynomolgus monkey kidney
CPAP	Englisch: continuous positive airway pressure
CRP	C-Reaktives Protein
DNA	Englisch: deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
DNCG	Dinatriumcromoglycinsäure
ECMO	Englisch: extracorporale membrane oxygenation
IPPV	Englisch: intermittent positive pressure ventilation
IV	Influenza Virus
KH	Krankenhaus
KH Aufenth.	Krankenhausaufenthalt
KKW	Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
LWI	Luftwegsinfekt
NAC	N-Acetylcystein
NPS	Nasopharyngeales Sekret
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCR	Englisch: Polymerase chain reaction = Polymerase Kettenreaktion
PIV	Parainfluenza Virus
PRI.DE	Parainfluenza und Respiratory Syncytial Virus Infektionen in Deutschland
RNA	Englisch: ribonucleic acid = Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RT-PCR	Englisch: Reverse Transkriptase- Polymerase chain reaction
RVRTC	Englisch: raised volume rapid thoraco-abdominal compression
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAS	Englisch: "software and services"
Sauerst.	Sauerstoff
Sauerst. Th.	Sauerstofftherapie
SJK	St. Josefskrankenhaus
SOP	Englisch: Standard Operating Procedures
Std. Schwere Score	Englisch: standardized severity score
Therapiegr.	Therapiegruppe
UKK	Universitätskinderklinik
vs	Versus

1 Einleitung

Studien zur Ätiologie der Bronchiolitis und deren Therapie gibt es in der gängigen Literatur viele (Panitch et al. 2001, Van Woensel et al. 2002 und viele mehr). Zu den verschiedenen Aspekten der RSV-Erkrankung wurden schon nahezu 2000 Studien veröffentlicht (Black 2003).

Dennoch macht es Sinn auch zu diesen, scheinbar vielfach diskutierten Themen, regelmäßig neuere Studien durchzuführen, um Veränderungen und Trends, insbesondere der Therapie, zu erfassen und um auf sie reagieren zu können. Zu den Therapiekonzepten, speziell der RSV-Bronchiolitis, vertreten unterschiedliche Autoren verschiedene Meinungen. Das Problem der Vergleichbarkeit der Studien liegt oftmals in den unterschiedlichen Studienbedingungen und Einschlusskriterien begründet.

Die PRI.DE-Studie hat es sich zum Ziel gesetzt, Daten zur Epidemiologie, Therapie und Inzidenz unterer Luftwegsinfekte im frühen Kindesalter in Deutschland zu sammeln. Das Besondere an dieser Studie ist, dass erstmals prospektiv epidemiologische, klinische und therapeutische Daten in Deutschland vereint werden, die nicht nur hospitalisierte Patienten betreffen, sondern auch ambulant betreute Patienten mit einbeziehen. Neben der akuten Erkrankung und ihren Langzeitfolgen wird zudem ein besonderes Augenmerk auf die finanzielle und soziale Belastung gelegt. Insgesamt umfasst die Studie Daten von 5451 Kindern (3667 Patienten mit Einverständnis) im Alter von 0 bis 36 Monaten (Hauptpublikation der Studie: Forster et al. 2004).

1.1 Die RSV-Bronchiolitis

Die Bronchiolitis hat ihren Erkrankungshöhepunkt im Alter von 6 bis 12 Monaten, ab dem zweiten Lebensjahr nimmt die Bronchiolitisrate dann ab (Denny et al. 1986). In der Literatur wird eine zunehmende Tendenz von Krankenhausaufenthalten aufgrund von Bronchiolitis beschrieben, während Hospitalisierungsraten von Asthma und Pneumonien stabil sind (Van Woensel et al. 2002).

Der häufigste nachgewiesene Erreger bei der Bronchiolitis ist RSV (Hall 1999). Das RS-Virus ist bekanntermaßen ein hoch infektiöser Erreger (Parrott et al. 1974) und bis zum Ende des zweiten Lebensjahres haben nahezu 100% aller Kinder bereits eine RSV-Infektion durchgemacht (Glezen et al. 1986). Schwere Erkrankungen durch RSV kommen normalerweise in den ersten Lebensmonaten vor (Hesselmar et al. 2001). Ein bis zwei Prozent aller Kinder mit einer RSV-Infektion werden in einem Krankenhaus behandelt (Simoës 1999). RSV ist der Erreger, der bei unteren Luftwegserkrankungen weltweit am häufigsten zu einem Krankenhausaufenthalt führt (Psarras et al. 2004).

1.2 Ziel dieser Arbeit

Trotz des häufigen Vorkommens der Bronchiolitis besteht eine große Unsicherheit im therapeutischen Umgang mit der Erkrankung (Rakshi et al. 1994).

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die momentane Behandlungssituation der RSV-Bronchiolitis im frühen Kindesalter (0 bis 36 Monate) am Beispiel von vier Städten in Deutschland darzustellen. In der Diskussion soll dann versucht werden, Zusammenhänge mit Patientenkollektiven, die in Literatur beschrieben werden, herzustellen und Vergleiche, sofern möglich, zu ziehen.

2 Material und Methoden

Die Datenerhebung für die vorliegende Arbeit erfolgte im Rahmen der PRI.DE-Studie (PRI.DE Prüfplan Final Version vom 01.10.99, Wyeth Pharma, Lederle Arzneimittel GmbH, Münster, Deutschland).

Bei der PRI.DE-Studie handelt es sich um eine prospektive Studie, die von November 1999 bis Oktober 2001 in Deutschland durchgeführt wurde.

Ziel der Studie war es, repräsentative Daten zur gesundheitlichen und ökonomischen Bedeutung von Respiratory Syncytial Virus (RSV), Parainfluenza Virus (PIV) und Influenza Virus (IV) in Deutschland zu sammeln. Aufgeteilt in die Regionen Nord (Hamburg), Süd (Freiburg), Ost (Dresden) und West (Bochum) beteiligten sich pro Gegend ein Krankenhaus (in Freiburg waren es 2) sowie drei pädiatrische Praxen (in Hamburg nur zwei).

In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter zwischen 0 und 36 Monaten
- Ursachen der Arztkonsultation (Praxisfall) oder Klinikeinweisung (Klinikfall):
 1. Zeichen eines unteren Luftwegsinfektes (Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonie, oder Laryngotracheitis)
 2. Apnoe länger als 20 Sekunden (im Alter bis 6 Monate)
- Nosokomialer Fall: Unterer Luftwegsinfekt (LWI) beim länger als 48 Stunden hospitalisierten Kind
- Schriftliches Einverständnis des Sorgeberechtigten zur Studienteilnahme
- Keine Kontraindikation zur Entnahme eines Nasopharyngealsekretes (NPS)

Insgesamt erfüllten 3667 Kinder die oben genannten Kriterien (s. Abbildung 2.1).

Eine NPS-Probe wurde von jedem Studienteilnehmer - sofern möglich - gewonnen und von einem Speziallabor in Bochum mittels PCR und Virusisolierung auf den Erreger (RSV, PIV und IV) untersucht. Anhand eines Antigen-Schnelltests konnte in den Kliniken zusätzlich der Nachweis von RSV erbracht werden. Die Datenerfassung erfolgte im Gespräch mit den Eltern, aus der Patientenakte, sowie per Telefonat 14 (\pm 4) Tage nach der Aufnahme in die Studie anhand eines standardisierten Fragebogens. Bei unvollständiger Genesung wurde das Telefonat nach weiteren 14 (\pm 4) Tagen wiederholt.

Die Datenschutzbestimmungen sowie die nationalen gesetzlichen Bestimmungen wurden zu jedem Zeitpunkt eingehalten. Die lokalen Ethikkommissionen genehmigten die Studie.



Abbildung 2.1: PRI.DE-Population
 Studie in Deutschland zu unteren Luftwegsinfekten bei Kindern im Alter von 0 - 36 Monaten
 (Nov. 1999 bis Okt. 2001)
 2068 Klinikfälle → Hamburg: 538, Freiburg: 484 + 348, Dresden: 362 und Bochum: 336
 1487 Praxisfälle → Hamburg: 155, Freiburg: 512, Dresden: 618 und Bochum: 202
 112 nosokomiale Fälle → Hamburg: 12, Freiburg: 20 + 21, Dresden: 41 und Bochum: 18

2.1 Patientenkollektiv

Auswahlkriterien, die im Rahmen in dieser Arbeit berücksichtigt wurden:

- Alter von 0 bis 36 Monate
- Aufnahme ins Krankenhaus (keine nosokomialen Erkrankungen)
- Aufnahmediagnose: Bronchiolitis, Bronchitis oder obstruktive Bronchitis (Falldefinitionen: Siehe Tabelle 2.1)
- Keine Kontraindikation zur NPS-Entnahme
- Schriftliches Einverständnis des Sorgeberechtigten liegt vor

Diagnose	Definition
Bronchiolitis	Tachypnoe, Einziehungen, feinblasiges Knistern ohne Giemen, Überblähung (klinisch und/oder radiologisch)
Bronchitis	Husten, tracheobronchiale Rasselgeräusche, keine laryngeale Obstruktion
Obstruktive Bronchitis	Husten, tracheobronchiale Rasselgeräusche, keine laryngeale Obstruktion, Giemen

Tabelle 2.1: Falldefinitionen
 Diese Definitionen entstammen dem Prüfplan der PRI.DE-Studie (Final Version vom 01.10.99, Wyeth Pharma, Lederle Arzneimittel GmbH, Münster, Deutschland)

Unter Berücksichtigung dieser Punkte konnten 1517 Kinder im Studienzeitraum erfasst werden. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um 134 Kinder mit Bronchiolitis, 1112 Kinder mit obstruktiver Bronchitis und 271 Kinder mit Bronchitis. Von diesen Patienten wurden 292 in der Universitäts-Kinderklinik Bochum, 299 in der Universitäts-Kinderklinik Dresden, 232 in der Universitäts-Kinderklinik Freiburg, 304 im St. Josefskrankenhaus Freiburg und 390 im Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg behandelt.

Bei wiederholtem Auftreten klinischer Anzeichen eines unteren Luftwegsinfektes wurden diese als neuer Fall bezeichnet, sofern zwischen den Episoden ein Zeitraum voller Gesundheit lag, oder aber bei andauernder Krankheit die zweite Episode frühestens 14 Tage nach dem Beginn der ersten Episode klar durch eine deutliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes charakterisiert wurde.

2.2 Methoden

Im Studienzeitraum wurde jedes ins Krankenhaus aufgenommene Kind hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft.

Sofern die Kriterien erfüllt waren, erfolgte ein Aufklärungsgespräch über die Durchführung und Ziele der Studie mit den Sorgeberechtigten der Patienten. Die Teilnahme betrug über 70%, so dass eine versehentliche Selektion ausgeschlossen werden kann. Es folgten möglichst am Aufnahmetag die NPS-Entnahme sowie die Untersuchung der Probe auf RSV per Schnelltest. Das restliche Sekret wurde anschließend schockgefroren und so für die weitere Diagnostik in Bochum konserviert.

Mit Zustimmung der Angehörigen schloss sich ein Gespräch über Fragen zur akuten Erkrankung, zur allgemeinen Krankengeschichte und zur Lebenssituation des Patienten und seiner Familie an. Die dabei gewonnenen Informationen wurden anhand eines standardisierten Fragebogens dokumentiert. Die Übertragung der Befunde aus der Aufnahmeuntersuchung fand im Anschluss statt. Nach der Entlassung des Kindes wurden aus der Patientenakte weitere Fakten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie entnommen. Auch die Auskünfte zum Verlauf wurden während der später geführten Telefonate einheitlich dokumentiert.

Die Einwilligung zur Studienteilnahme hatte zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf die Therapie der Erkrankung durch die behandelnden Ärzte während des stationären Aufenthaltes.

Bei einer Verweigerung wurden nur das Alter des Patienten, Aufnahmedatum, Diagnose und Geschlecht sowie der Befund aus dem Schnelltest und der Grund für die Verweigerung in anonymer Form notiert (siehe auch Abbildung 2.2).

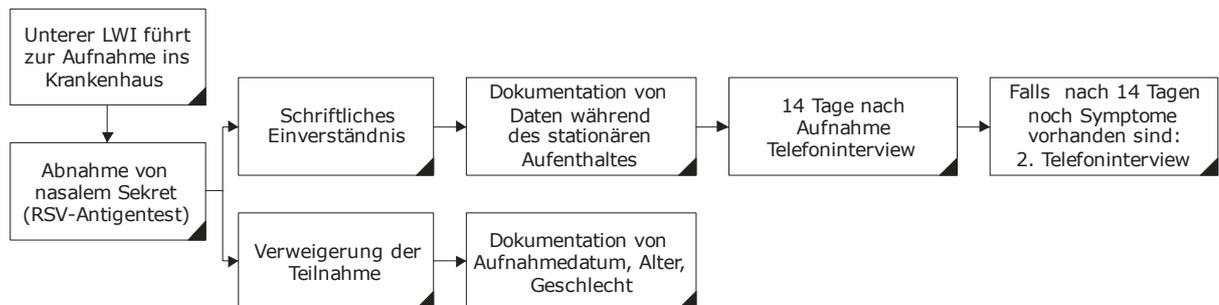


Abbildung 2.2: Darstellung des Ablaufes nach Aufnahme ins Krankenhaus

2.2.1 Dokumentation der Daten

Die Erfassung und Dokumentation der Daten erfolgte während des stationären Aufenthaltes mittels eines Fragebogens sowie eines Telefoninterviews nach Entlassung.

2.2.1.1 Fragebogen

Der Fragebogen beinhaltete die fünf Gebiete: Anamnese, Aufnahmebefund, diagnostische Maßnahmen, Behandlung und Entlassung. In der Anamnese ging es im Wesentlichen um den Verlauf der Erkrankung bis zur Konsultation des Arztes. Desweiteren wurde nach der Lebenssituation der Familie und nach Besonderheiten in der Vorgeschichte gefragt. Im Anschluss daran erfolgte die Dokumentation der Aufnahmeuntersuchung, während die Angaben zur Diagnostik, zur Behandlung und zur Entlassung aus der Akte nachgetragen wurden.

Die einzelnen Punkte des Fragebogens sind in Abschnitt 7.3 (ab Seite 68) aufgeführt.

Anmerkung zur Seite 5 des Fragebogens: Körperlicher Untersuchungsbefund

Von einer Erhöhung der Herzfrequenz beziehungsweise der Atemfrequenz ist die Rede, wenn der gemessene Wert oberhalb einer festgelegten altersentsprechenden Grenzfrequenz liegt (Rusconi et al. 1994).

Folgende altersentsprechende Grenzfrequenzen für die Herzfrequenz wurden im Rahmen der PRI.DE-Studie verwendet: 135/min (< 7 Tage); 160/min (< 30 Tage); 155/min (< 91 Tage); 150/min (< 182 Tage); 140/min (< 365 Tage); 125/min (< 3 Jahre)

Folgende altersentsprechende Grenzfrequenzen für die Atemfrequenz wurden im Rahmen der PRI.DE-Studie verwendet: 66/min (< 60 Tage); 64/min (< 6 Monate); 56/min (<12 Monate); 46/min (<18 Monate); 42/min (<24 Monate); 42/min (<30 Monate); 35/min (<36 Monate)

2.2.1.2 Telefoninterview

14 (\pm 4) Tage nach dem Aufnahmetag wurde das Interview mit den Eltern geführt. Die Grundlage hierfür bildete ein zweiter Fragebogen, mit dem der Krankheitsverlauf und die ökonomischen Belastungen der Familie erfasst wurden. Bei unvollständiger Genesung fand eine Wiederholung des Telefonates nach weiteren 14 (\pm 4) Tagen statt.

Die einzelnen Punkte des Telefoninterviews sind in Abschnitt 7.2 (ab Seite 67) aufgeführt.

2.2.2 Nasopharyngeal-Sekret

2.2.2.1 Probenabnahme

Im Allgemeinen gilt die akute Krankheitsphase als idealer Zeitpunkt zur Gewinnung der NPS-Probe, da in dieser Phase die größte Menge des Erregers im Sekret enthalten ist.

Eine Fixierung des Kindes war nötig, um die Abnahme schnell und sicher gestalten zu können. Es wurde dabei nach den üblichen Methoden verfahren.

Beschreibung der Methode 1:

Das Kind befindet sich in Rückenlage. Der Kopf wird vom Assistenten auf der Unterlage festgehalten, wobei die Arme des Kindes den Kopf von der Seite her fixieren.

Beschreibung der Methode 2:

Eine weitere Möglichkeit ist es, das Kind auf dem Schoß eines Erwachsenen zu fixieren. Dabei sitzt das Kind auf den Oberschenkeln des Helfers. Die Beine des Kindes werden zwischen den Beinen der helfenden Person eingeklemmt. Ein Arm des Kindes liegt hinter seinem Körper. Der Erwachsene hält mit einer Hand den anderen Arm des Kindes fest, während er mit der zweiten Hand den Kopf des Kindes an seinen Oberkörper drückt.

Beschreibung der Sekretabnahme:

Die Saugpumpe wird auf einen Sog von 0,2 atm eingestellt und über das Ventil mit der Schleimfalle verbunden. Ebenfalls an die Schleimfalle wird der Katheter angeschlossen. Bei wenig Nasensekret kann die Spitze des Katheters mit NaCl angefeuchtet werden. Man misst die benötigte Länge des Katheters ab: Sie entspricht der Distanz vom Naseneingang bis $\frac{1}{2}$ cm vor dem Gehörgang (Hinterrand des Unterkieferastes bei geschlossenem Mund).

Der Katheter wird mit offenem Ventil durch den unteren Nasengang eingeführt. Dann wird das Ventil mit dem Daumen verschlossen und der Katheter langsam wieder herausgezogen. Der gesamte Vorgang dauert ungefähr 2 Sekunden und wird auf beiden Seiten durchgeführt. Im Anschluss wird das Ventil mit dem Stöpsel verschlossen. Über die Katheterspitze, die mehrmals kurz in die Pufferlösung eintaucht, wird bei jedem Mal nur etwa $\frac{1}{4}$ ml aufgesaugt. Sobald der Katheter sekretfrei erscheint, leert man den Rest des Puffers in einem Zug. Der Deckel der Falle wird durch einen normalen Deckel ausgetauscht und das Röhrchen mit den Daten des Patienten beschriftet.

2.2.2.2 Probenlagerung und Transport

Zunächst wurde die Probe durch kreisende Bewegungen oder durch Auf- und Absaugen der Schleimbrocken mit der Pipette homogenisiert und auf 2 Kryoröhrchen (à 2 ml) aufgeteilt. In Fällen, in denen eine vollständige Homogenisierung nicht möglich war, wurde der Brocken zu gleichen Teilen auf beide Röhrchen verteilt. Anschließend an das Pipettieren von > 1,6 ml (für eine spätere Virusisolierung) in das eine Röhrchen und dem Einfüllen von > 0,5 ml (für die PCR-Analyse) in das andere Röhrchen, konnte der Rest für den RSV-Schnelltest im Kühlschrank zur Seite gelegt werden. Nach der Beschriftung mit der Patientenummer wurden beide Kryoröhrchen in einen Behälter platziert und in flüssigem Stickstoff gelagert.

Die Aufbewahrung des Sekretes erfolgte bei -70°C in schockgefrorenen Zustand.

Alle vier Wochen transportierte ein Kurierdienst die Proben auf Trockeneis nach Bochum ins Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wo die Analyse stattfand.

2.2.3 RSV Nachweis

Anhand eines Schnelltests (siehe Anhang 7.1) wurde der RSV Nachweis in der Klinik, in der der Patient stationär aufgenommen war, durchgeführt. Die Untersuchung auf RSV mit Hilfe der Virusisolierung oder PCR fand für alle Proben im Zentrallabor des Institutes für Hygiene und Mikrobiologie (Prof. Dr. Werchau, Dr. Rohwedder) in Bochum statt.

Die Ergebnisse des Schnelltestes wurden für klinikinterne Aufgaben (zum Beispiel Kohortierung) verwendet. Diese Arbeit bezieht sich auf die Befunde der PCR.

2.2.3.1 Multiplex RT-PCR

Um die RSV-spezifischen Sequenzen in der Nasopharyngealprobe nachzuweisen, wird die RNA extrahiert, revers transkribiert und mit Hilfe der Hexaplex® RT-PCR (Prodesse, Waukesha, WI, USA) amplifiziert. Die Hexaplex® RT-PCR ist ein kommerziell erhältlicher RT-PCR Testkit, mit dem man das Untersuchungsmaterial hinsichtlich RSV A/B, PIV 1- 3 und Influenza A/B untersuchen kann (Fan et al. 1998).

Die Hexaplex® RT-PCR ermöglicht die Identifikation sowie eine quantitative Untersuchung bezüglich der RNA-Viren aus den Nasensekreten der Patienten, die an unteren Luftwegsinfekten erkrankt sind.

Zusammenfassung der Durchführung (Fan et al. 1998):

Die virale RNA wird extrahiert, die cDNA wird mittels Hexameren und Reverse Transkriptase hergestellt. Dann findet die Amplifizierung der cDNA mit Hilfe von Super-Mix (Prodesse, Inc.) und 2.5 U einer DNA Polymerase (Perkin-Elmer Cetus, Foster City, CA) in Form der PCR statt. Der Super-Mix (Prodesse, Inc.) ist gesetzlich geschützt und umfasst 6 ½ Paare von Primern für die sieben oben genannten Viren. Die Primer werden unter Verwendung genetischer Sequenzen (Genbank, Bethesda, MD) hergestellt und sind spezifisch für die Gene der Hemagglutinin Neuraminidase (HPIV-1,-2, und-3), des Nucleocapsids (RSV A/B), eines Membranstrukturmoleküls (Influenza A), sowie eines Nicht-Strukturgenes (Influenza B). Nach der Vervielfältigung werden die Produkte gereinigt (QIAGEN, Chatsworth, CA) und auf Mikrotiterplatten (Prodesse, Inc.) gegeben. Nun erfolgt eine Hybridisierung (Prodesse), deren Produkte mit einem Spektrometer durch Messung der optischen Dichte bei 450 nm bestimmt werden. Die Ergebnisse können mit einer Verdünnungsreihe eines quantitativen Standards (Prodesse) verglichen werden, somit wird ein Rückschluss auf die Virusmenge in der NPS-Probe möglich.

Die Hexaplex® RT-PCR besitzt eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98% (Fan et al. 1998).

2.2.4 Qualitätssicherung im Rahmen der PRI.DE-Studie

2.2.4.1 Dokumentation

Die Eintragung der Daten in die Dokumentationsbögen waren möglichst zeitnah vorzunehmen, um ihre Exaktheit zu gewährleisten. Notwendige Korrekturen mussten so erfolgen, dass die Originaleintragung sichtbar blieb, und jede Verbesserung wurde mit Kürzel und Datum versehen. War eine Eintragung aufgrund fehlender Informationen nicht möglich, so musste sie als „not available“ gekennzeichnet werden.

2.2.4.2 Monitoring

Die in den Kliniken dokumentierten Daten wurden durch einen Monitor des Sponsors (Lederle Arzneimittel GmbH) gemäß den SOPs überprüft. Die Besuche, bei denen die Datenkontrolle in Stichproben durch einen Abgleich mit der Patientenakte erfolgte, fanden in Abständen von etwa 4 – 8 Wochen in den Kliniken statt. Der Monitor ging die Eintragungen zusätzlich auf Vollständigkeit sowie Plausibilität durch und verglich die verschiedenen Protokolle sowie Patientenlisten (mit und ohne Einverständnis) mit den Dokumentationsbögen.

2.2.4.3 Verbleib der Dokumentationsbögen

Das Original des Dokumentationsbogens ging an das Datenmanagement, eine Kopie erhielt der Sponsor und eine weitere Kopie verblieb in der Klinik.

2.2.5 Statistik

Im Rahmen der PRI.DE-Studie wurden alle statistischen Analysen mit der SAS-Software V6.12 (SAS Institute Inc.: The SAS System, Version 6. Cary, North Carolina 1991.) vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Freiburg (Dr. Gabriele Ihorst) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der PRI.DE-Studie konnten insgesamt 5451 Patienten mit unteren Luftwegsinfekten im Zeitraum November 1999 bis Oktober 2001 erfasst werden. Das Einverständnis zur Studienteilnahme durch die Eltern liegt von 3667 Kindern vor.

Aus dem Patientengut der Studie werden für diese Aufgabenstellung die Kinder berücksichtigt, bei denen die Studienärzte die Diagnose Bronchiolitis und/ oder die Diagnose obstruktive Bronchitis stellten und deren Eltern ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erteilten. Nosokomiale und ambulante Patienten werden für diese Arbeit nicht betrachtet.

Eine genaue Abgrenzung der Diagnosen „Bronchiolitis“ und „obstruktive Bronchitis“ war für die Ärzte nicht immer möglich, so dass sie die Diagnosen gelegentlich gleichsinnig verwendeten, bzw. zum Teil einem Patienten beide Diagnosen zuordneten. Aus diesem Grund werden die Diagnosen bei der Auswertung der erhobenen Daten entsprechend dem englischen Wort „bronchiolitis“ (Infektion der unteren Atemwege, bei der ein expiratorisches Pfeifen auftritt) zusammengefasst.

1232 Kinder bilden das Patientenkollektiv dieser Arbeit. Bei 128 Kindern wurde die NPS-Probe nicht untersucht. Somit liegt bei 1104 Kindern ein Ergebnis der NPS-Probenanalyse vor (siehe Abbildung 3.1).

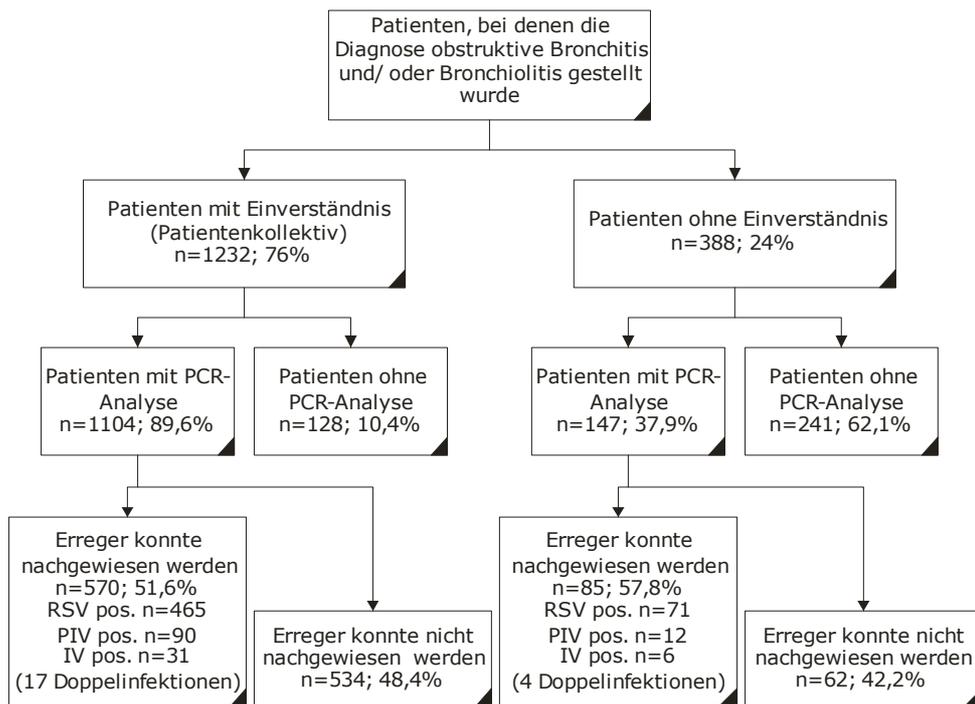


Abbildung 3.1: Patientenkollektiv dieser Arbeit

Das Kollektiv umfasst alle Kinder im Alter von 0 bis 36 Monate, die mit einer Bronchiolitis/obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.

Die Auswertung zu den verschiedenen Fragestellungen geht aufgrund teilweise nicht erhobener Daten von etwas kleineren Stichproben aus. Die absolute Zahl N bei den einzelnen Fragestellungen ist die Zahl der Kinder mit diesbezüglich komplettem Datensatz.

3.1.1 Altersstruktur des Patientenkollektivs

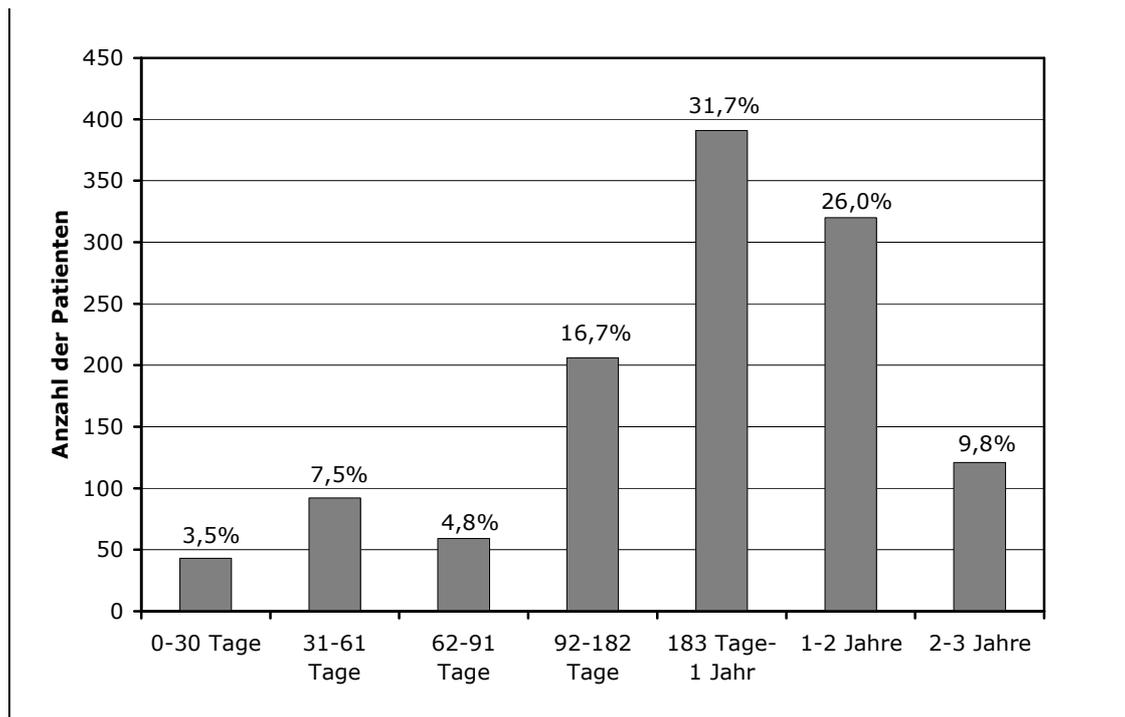


Abbildung 3.2: Altersverteilung des Patientenkollektivs dieser Arbeit
(Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

Das Patientenkollektiv umfasst definitionsgemäß Kinder im Alter von 0 bis 36 Monaten. 64,2% der eingeschlossenen Patienten waren jünger als ein Jahr. Mit zunehmendem Alter nahm die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ab. Zur genauen Altersverteilung, insbesondere im ersten Lebensjahr, siehe Abbildung 3.2.

3.1.2 Geschlecht

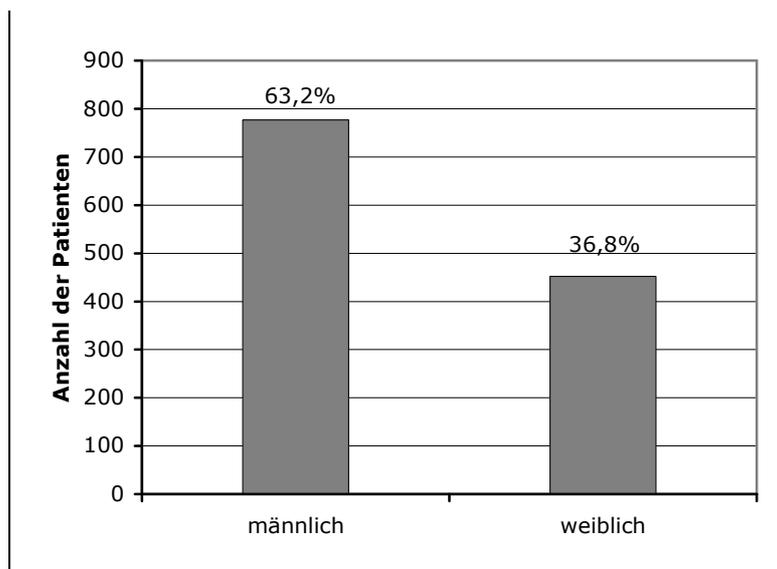


Abbildung 3.3: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv
(Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

Die Geschlechtsverteilung ist der Abbildung 3.3 zu entnehmen. Es fällt auf, dass nahezu 2/3 der Patienten männlich waren.

3.1.3 Saisonale Verteilung

Die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis ist eine Erkrankung, die überwiegend, aber nicht ausschließlich, in den Wintermonaten vorkommt. Während der ersten Wintersaison erkrankten im Januar bis März etwa gleich viele Kinder an Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis, während in der zweiten Saison im Januar deutlich mehr Kinder erkrankten als in den angrenzenden Monaten. In den Sommermonaten kam es zu einer starken Abnahme der registrierten Fälle. Zur genauen Verteilung siehe Abbildung 3.4.

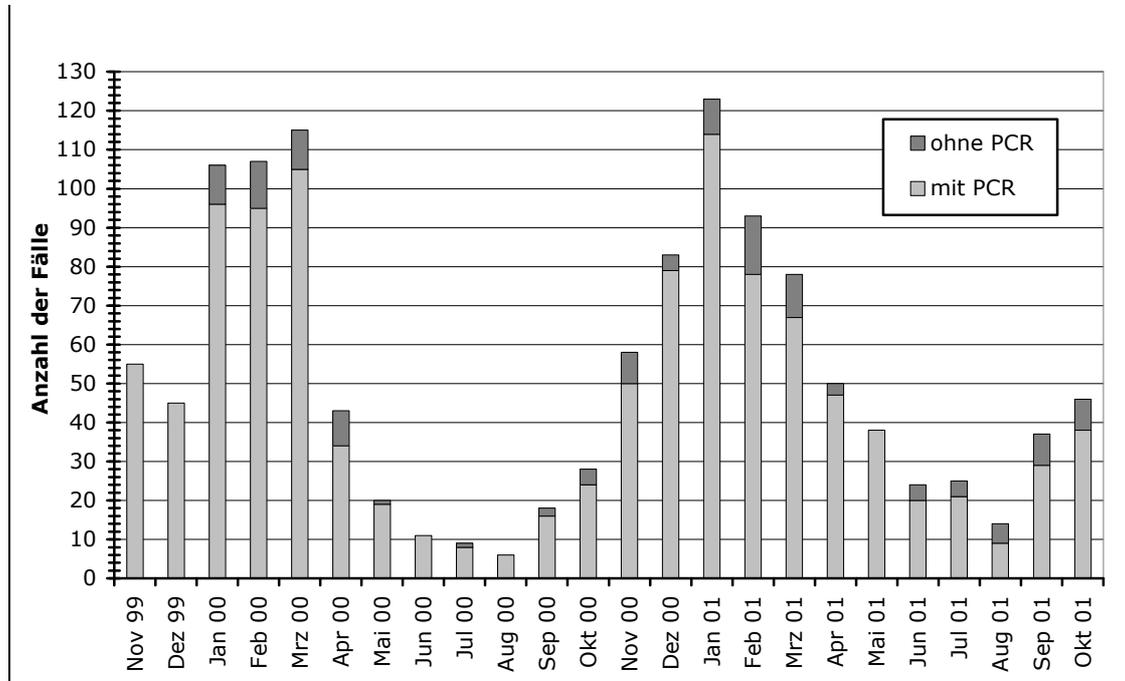


Abbildung 3.4: Saisonale Verteilung der Bronchiolitis und/ oder obstruktiver Bronchitis (Bezogen auf Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

3.1.4 Erreger bei Bronchiolitis und/ oder obstruktiver Bronchitis

In 1104 Fällen fand eine Probenanalyse des NP-Sekretes statt. In 53,3% der Fälle konnte ein Virus durch die PCR als Ursache nachgewiesen werden.

RSV A wurde am häufigsten als Erreger bei Kindern (35,9%), bei denen die behandelnden Ärzte die Diagnose Bronchiolitis und/ oder obstruktive Bronchitis stellten, nachgewiesen. Der zweithäufigste Virus, der in diesem Zusammenhang beobachtet wurde, ist RSV B. Somit lag der Bronchiolitis und/ oder obstruktiven Bronchitis in 42,2% der Fälle RSV als auslösender Erreger zugrunde. Zur weiteren Erregerverteilung siehe Abbildung 3.5.

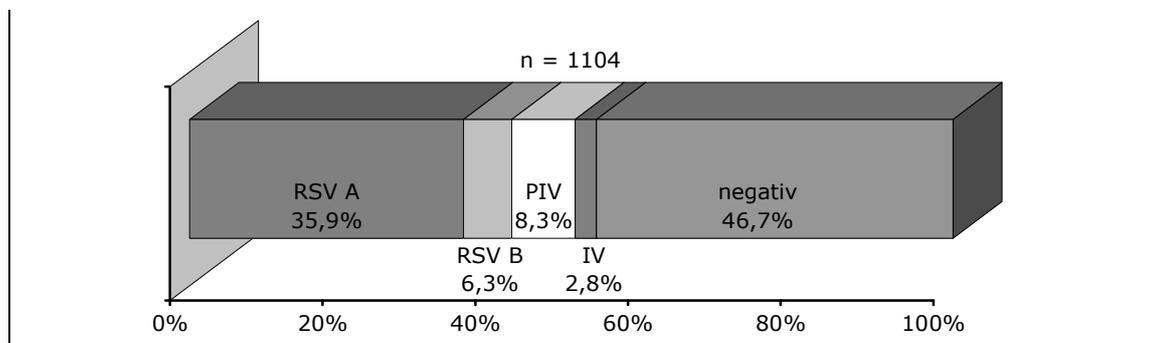


Abbildung 3.5: Erregerverteilung bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis (Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)
 PIV (Parainfluenza Virus): PIV 1: 2,3%; PIV 2: 0,5%, PIV 3: 5,5%
 IV (Influenza Virus), RSV (Respiratory Syncytial Virus)

3.1.5 Erregerverteilung über die Saison

Die durch RSV ausgelöste Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis kam insbesondere in den Wintermonaten und zu Beginn des Frühjahres vor. In der ersten Saison war der Gipfel der durch RSV verursachten Erkrankungen im März erreicht, in der zweiten Saison bereits im Januar. Während die durch IV bedingten Krankheitsfälle ebenfalls hauptsächlich in den Wintermonaten auftraten, mit einer stärkeren Beteiligung in der ersten Saison, konnten die durch PIV verursachten Infektionen über das gesamte Jahr beobachtet werden (Siehe Abbildung 3.6).

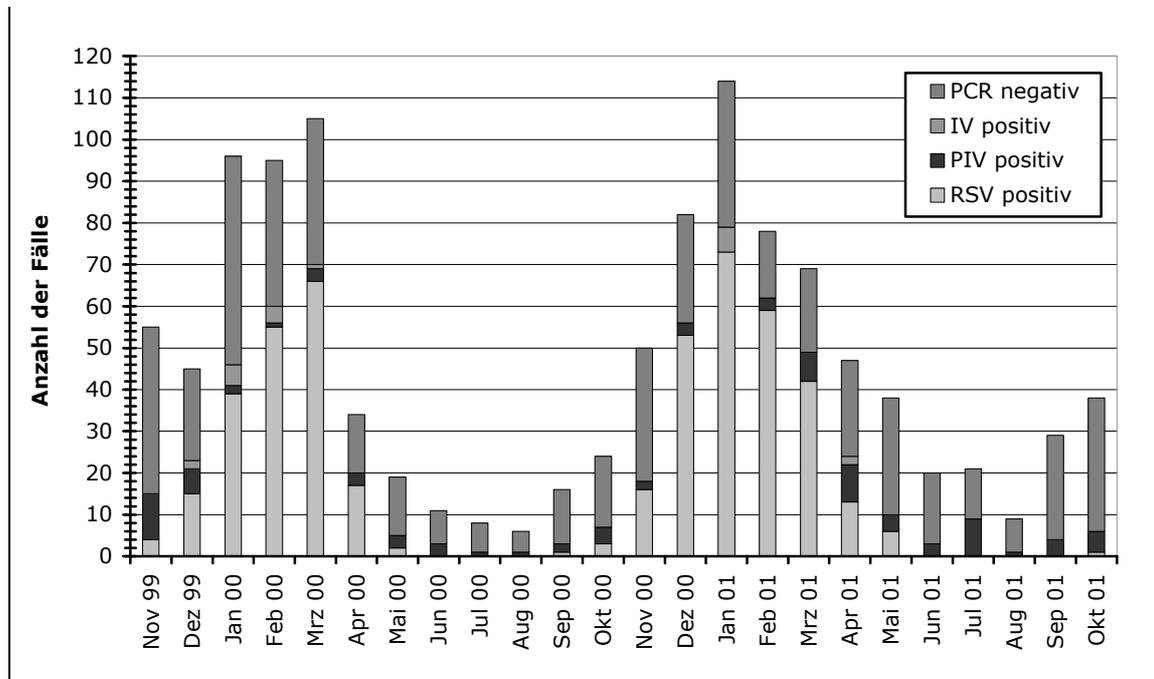


Abbildung 3.6: Erregerverteilung bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis (Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

3.1.6 Doppelinfektionen

In 17 Fällen konnte mehr als ein Erreger durch die PCR nachgewiesen werden.

In den meisten Fällen handelte es sich um die Kombination von RSV A und PIV 3 (7 Fälle). Die Verknüpfung aus RSV A und IV A war ebenfalls mehrfach (5 Fälle) vertreten. Weitere Kombinationen wurden in diesem Zusammenhang gefunden (Siehe Tabelle 3.1), dabei war RSV in fast allen Kombinationen vorhanden.

Doppelinfektionen		Häufigkeit
RSV A	PIV 3	7
RSV A	IV A	5
RSV A	PIV 1	1
RSV B	PIV 3	2
PIV 1	PIV 3	1
PIV 3	IV B	1

Tabelle 3.1: Doppelinfektionen die mittels PCR bei Kindern im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren, nachgewiesen werden konnten.

3.2 Symptome bei Aufnahme

3.2.1 Symptome bei Aufnahme

Es wurde beobachtet, dass die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis in den meisten Fällen mit Fieber, Schnupfen, Husten sowie einer Beeinträchtigung des Essens, Trinkens und Schlafens einherging.

Betrachtete man die Symptome im einzelnen, so stellte man fest, dass Fieber bei den Influenza Virus-positiven Fällen in 84% der NPS-Analysen, bei Infektionen durch Respiratory Syncytial Virus in 62,6% und in Fällen, in denen kein Virus nachgewiesen wurde, in 53,8% der Erkrankungen als Krankheitsanzeichen vorlag.

Schnupfen war in mindestens 75% der Infekte als begleitendes Symptom vorhanden. Husten war als Anzeichen in mehr als 85% der Fälle gegenwärtig, eine Beeinträchtigung des Patienten lag in mehr als 70% der Erkrankungen vor.

Giemen und Erbrechen sind ebenfalls Symptome, die in diesem Zusammenhang häufig vorkamen, während Stridor, bellender Husten, Zyanose und Apnoen in weniger als 20% aller Fälle als begleitende Symptome auftraten.

Giemen wurde in 54,5% der Fälle beobachtet, bei denen kein Virus als auslösendes Agens nachgewiesen werden konnte; bei den durch RSV bedingten Erkrankungen kam Giemen in 46,9% der Luftwegsinfekte als Krankheitszeichen vor.

Erbrechen konnte in 43,1% der RSV-abhängigen Infektionen, in 41,0% der PIV verursachten Krankheiten und in 40,0% der durch IV ausgelösten Luftwegsinfekte beobachtet werden.

Die Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Symptomen sowie deren prozentualer Anteil bezogen auf den auslösenden Erreger sind in der Tabelle 3.2 dargestellt.

	Nur RSV- A/B pos. (N=450)	Nur PIV- 1/2/3 pos. (N=78)	Nur IV-A/B pos. (N=25)	Doppel- infektion (N=16)	Kein Virus gefunden (N=530)
Fieber	281 (62.6%)	49 (62.8%)	21 (84.0%)	12 (75.0%)	285 (53.8%)
Schnupfen	366 (81.5%)	61 (78.2%)	20 (80.0%)	12 (75.0%)	397 (75.0%)
Stridor	47 (10.4%)	10 (12.8%)	4 (16.0%)	2 (12.5%)	74 (14.0%)
Bellender Husten	60 (13.3%)	12 (15.4%)	6 (24.0%)	2 (12.5%)	54 (10.2%)
Husten	398 (88.4%)	70 (89.7%)	23 (92.0%)	14 (87.5%)	470 (88.8%)
Giemen	211 (46.9%)	34 (43.6%)	8 (32.0%)	6 (37.5%)	289 (54.5%)
Apnoen	17 (3.8%)	1 (1.3%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	17 (3.2%)
Zentrale Zyanose	35 (7.8%)	7 (9.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	47 (8.9%)
Periphere Zyanose	19 (4.2%)	3 (3.8%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	21 (4.0%)
Erbrechen	194 (43.1%)	32 (41.0%)	10 (40.0%)	8 (50.0%)	190 (35.8%)
Behinderung des Essens/ Trinkens	357 (79.3%)	63 (80.8%)	22 (88.0%)	14 (87.5%)	383 (72.3%)
Schlafstörung	315 (70.0%)	64 (82.1%)	21 (84.0%)	14 (87.5%)	413 (77.9%)

Tabelle 3.2: Bei der Aufnahme vorliegende Symptome

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Da die Fallzahlen und Symptomprävalenzen bei den Viren außer bei RSV (sehr) niedrig waren, wurde das Auftreten der Symptome mittels χ^2 -Test auf Unterschiede zwischen Kindern mit RSV-Infektion versus Kinder ohne RSV-Infektion getestet. Es wurde kein Unterschied gefunden außer für:

Schnupfen: RSV positiv 81.3% vs. RSV negativ 75.7% $p=0.033$

Reduktion v. Essen/Trinken: RSV positiv 79.8% vs. RSV negativ 73.8% $p=0.026$

Erstaunlicherweise lagen somit keine signifikanten Zusammenhänge zwischen RSV-erkrankten Kindern und dem Auftreten einer Apnoe oder einer Zyanose vor, die in Lehrbüchern schweren RSV-Erkrankungen stets zugeordnet werden.

3.2.2 Symptombdauer

Die Symptombdauer wird angegeben als durchschnittliche Dauer in Tagen.

Das Datum des Symptomendes liegt nur bei den Patienten vor, bei denen im Rahmen der Studie ein Telefoninterview durchgeführt wurde. Ein Telefoninterview erfolgte nicht bei allen Kindern mit Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis. Somit ist die Anzahl der Patienten (siehe $n =$ Anzahl, in Tabelle 3.4 und Tabelle 3.5), anhand derer die Symptombdauer berechnet wird, kleiner als das Gesamtkollektiv mit Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis.

Lagen zum Datum des Interviews noch Symptome vor, so wurde ein zweites Telefonat 14 Tage später durchgeführt. In mehr als 50% der Fälle, in denen das zweite Gespräch

stattfind, konnte dennoch kein Symptomende erfasst werden, da zum Zeitpunkt der Durchführung noch mindestens ein Krankheitszeichen vorlag.

Testete man das Vorliegen eines fortbestehenden Symptoms zum Zeitpunkt des zweiten Telefoninterviews mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Infektion versus Kinder ohne RSV-Infektion, so zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied gab (RSV positiv 55.4% vs. RSV negativ 58.9%, $p=0.69$).

	Nur RSV-A/B pos. (N=54)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=6)	Nur IV-A/B pos. (N=4)	Doppelinfektion (N=2)	Kein Virus gefunden (N=63)
Anzahl der Kinder, die zum Zeitpunkt des zweiten Interviews noch mindestens ein Symptom aufzeigten	29 (53.7%)	3 (50.0%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	36 (57.1%)

Tabelle 3.3: Unbekannte Symptomdauer

Nicht von allen Kindern, die noch Symptome zum Zeitpunkt des ersten Interviews aufwiesen, existiert ein zweites Telefonat. Diese Tabelle bezieht sich nur auf die Patienten, bei denen die Daten aus beiden Interviews vorhanden sind.

(Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

	Freiburg: SJK	Freiburg: UKK	Dresden: UKK	Bochum: UKK	Hamburg: KKW
Fieber	6.3 (n=73)	9.1 (n=55)	9.6 (n=40)	10.0 (n=13)	10.8 (n=67)
Schnupfen	12.9 (n=87)	14.6 (n=52)	13.9 (n=39)	12.6 (n=24)	16.1 (n=72)
Stridor	7.3 (n=13)	6.4 (n=11)	(n=0)	9.2 (n=5)	11.1 (n=31)
Bellender Husten	11.7 (n=32)	10.1 (n=11)	(n=0)	(n=0)	11.1 (n=27)
Husten	13.1 (n=95)	14.4 (n=69)	14.5 (n=54)	14.3 (n=53)	16.1 (n=76)
Giemen	10.4 (n=89)	8.9 (n=40)	14.8 (n=12)	11.5 (n=24)	11.2 (n=46)
Tage, an denen Apnoen auftraten	25.5 (n=2)	4.0 (n=3)	(n=0)	(n=0)	1.4 (n=5)

Tabelle 3.4: Symptomdauer zugeordnet zum Studienzentrum

SJK = St. Josefskrankenhaus, UKK = Universitätskinderklinik,

KKW = Kinderkrankenhaus Wilhelmstift

(Die Daten beziehen auf Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)

Die durchschnittliche Symptomdauer variiert nach dem Studienort (Siehe Tabelle 3.4).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dauer für Fieber zwischen 6,3 und 10,8 Tagen, für Schnupfen zwischen 12,6 und 16,1 Tagen, für Stridor zwischen 6,4 und 11,1 Tagen, für bellenden Husten zwischen 10,1 und 11,7 Tagen, für Husten zwischen 13,1 und 16,1 Tagen sowie für Giemen zwischen 8,9 und 14,8 Tagen betrug.

Im Hinblick auf die Symptomdauer getrennt nach den Erregern ist festzustellen, dass die Symptome der Luftwegsinfektionen, bei denen Influenza Virus das auslösende Agens ist, länger anhielten, als bei den anderen Erregern. So dauerte z. B. das Fieber bei einer IV bedingten Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis im Durchschnitt 11,7 Tage, während es beim PIV 9,1 Tage und beim RSV 8,7 Tage waren.

Ausnahmen waren hier der bellende Husten (Dauer beim RSV 12,4 Tage, beim PIV 11,0 Tage, beim IV 10,7 Tage) sowie die Anzahl der Tage, an denen wiederholt Apnoen auftraten (beim RSV an 9,3 Tagen nacheinander).

Entsprechende Durchschnittswerte für Fieber, Schnupfen, Stridor, Husten, bellenden Husten, Giemen und Apnoen sind getrennt nach den Erregern in der Tabelle 3.5 aufgelistet.

	Nur RSV-A/B pos.	Nur PIV-1/2/3 pos.	Nur IV-A/B pos.	Doppelinfektion	Kein Virus gefunden
Fieber	8.7 (n=106)	9.1 (n=16)	11.7 (n=13)	7.6 (n=5)	8.1 (n=90)
Schnupfen	14.4 (n=114)	16.5 (n=19)	19.7 (n=12)	14.8 (n=4)	13.1 (n=102)
Stridor	9.1 (n=22)	3.0 (n=1)	21.0 (n=3)	10.0 (n=1)	8.5 (n=26)
Bellender Husten	12.4 (n=40)	11.0 (n=3)	10.7 (n=3)	7.5 (n=2)	10.5 (n=18)
Husten	15.4 (n=138)	17.0 (n=23)	15.8 (n=11)	13.8 (n=5)	13.3 (n=138)
Giemen	11.0 (n=86)	8.9 (n=9)	19.0 (n=4)	11.0 (n=3)	9.9 (n=87)
Tage, an denen Apnoen auftraten	9.3 (n=7)	(n=0)	0.0 (n=1)	(n=0)	2.5 (n=2)

*Tabelle 3.5: Symptombdauer zugeordnet zum Virus
(Die Daten beziehen sich auf Kinder im Alter zwischen 0 und 36 Monate, die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 hospitalisiert waren.)*

Die Unterschiede in der Symptombdauer zwischen an RSV erkrankten Kindern und nicht an RSV erkrankten Kindern wurden mittels Wilcoxon-Test geprüft. Dabei ergaben sich folgende Test-Parameter:

Schnupfen: RSV positiv n=117 vs. RSV negativ n=134 $p=0.48$

Giemen: RSV positiv n=89 vs. RSV negativ n=100 $p=0.15$

Apnoe: RSV positiv n=7 vs. RSV negativ n=3 $p=0.36$

Es lagen keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der Symptome vor.

3.3 Klinische Befunde

In diesem Abschnitt sollen die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit als klinische und Laborbefunde bei Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis beschrieben werden. Auch Röntgenbilder werden im Rahmen von unteren Luftwegsinfekten häufig durch die behandelnden Ärzte angefordert. Die Befunde der Röntgenbilder werden als Unterpunkt in diesem Kapitel dargestellt.

3.3.1 Herzfrequenz

Eine erhöhte Herzfrequenz als klinischer Befund fand sich bei mehr als 45% der erkrankten Patienten. Lediglich bei den durch PIV verursachten Infekten zeigte sich eine Erhöhung der Herzfrequenz in nur 38,6% der Fälle.

	Nur RSV- A/B pos. (N=313)	Nur PIV- 1/2/3 pos. (N=57)	Nur IV-A/B pos. (N=15)	Doppel- infektion (N=10)	Kein Virus gefunden (N=387)
Herzfrequenz > alters- entsprechende Grenz- frequenz*	141 (45.0%)	22 (38.6%)	8 (53.3%)	7 (70.0%)	215 (55.6%)

*Tabelle 3.6: Erhöhung der Herzfrequenz über den altersentsprechenden Grenzwert
Die Herzfrequenz wurde bei Aufnahme bestimmt. Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis hospitalisiert waren. * Definition des altersentsprechenden Grenzwertes siehe Punkt 2.2.1.1.*

Testete man das Vorliegen einer erhöhten Herzfrequenz mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Infektion versus Kinder ohne RSV-Infektion, dann ergab sich, dass sie bei RSV positiven Kinder statistisch gesehen signifikant seltener erhöht war. (RSV positiv 45.8% vs. RSV negativ 53.4%, $p=0.045$)

3.3.2 Atemfrequenz

In den Fällen, in denen RSV, PIV oder IV als Erreger der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis nachgewiesen werden konnte, lag eine erhöhte Atemfrequenz bei maximal 17,1% der Patienten vor. Bei Infekten, in denen entweder mehr als ein Virus, oder aber kein Virus (als auslösendes Agens) festgestellt wurde, fand sich eine gesteigerte Atemfrequenz in mehr als 25% der Fälle. (Siehe Tabelle 3.7)

	Nur RSV- A/B pos. (N=263)	Nur PIV- 1/2/3 pos. (N=40)	Nur IV-A/B pos. (N=11)	Doppel- infektion (N=7)	Kein Virus gefunden (N=321)
Atemfrequenz > al- tersentsprechende Grenzfrequenz**	45 (17.1%)	6 (15.0%)	1 (9.1%)	2 (28.6%)	81 (25.2%)

*Tabelle 3.7: Erhöhung der Atemfrequenz über den altersentsprechenden Grenzwert
Die Atemfrequenz wurde bei Aufnahme bestimmt. Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis hospitalisiert waren. ** Definition des altersentsprechenden Grenzwertes siehe Punkt 2.2.1.1.*

Eine signifikant erhöhte Atemfrequenz bei Kindern mit RSV-Infektion lag statistisch gesehen nicht häufiger vor. (RSV positiv 17.4% vs. RSV negativ 23.7%, $p=0.069$ geprüft mittels χ^2 -Test)

3.3.3 Körpertemperatur

Eine Erhöhung der Körpertemperatur über 38°C (rektale Messung) konnte nach der Aufnahme in das Krankenhaus bei 45,8% der RSV-bedingten Erkrankungen sowie bei 48,1% der durch PIV und 62,5% der durch IV verursachten Infekte festgestellt werden. In den Fällen, bei denen kein Virus als Auslöser nachweisbar war, kam ein Anstieg der Temperatur in einem geringeren Prozentsatz vor (siehe Tabelle 3.8).

Testete man das Vorliegen einer erhöhten Körpertemperatur mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Infektion versus Kinder ohne RSV-Infektion, dann ergab sich, dass sie bei RSV positiven Kinder statistisch gesehen signifikant häufiger erhöht war. (RSV positiv 46.2% vs. RSV negativ 39.8%, $p=0.045$)

	Nur RSV-A/B pos. (N=441)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=77)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=509)
Körpertemperatur > 38°C	202 (45.8%)	37 (48.1%)	15 (62.5%)	8 (57.1%)	191 (37.5%)

Tabelle 3.8: Erhöhte Körpertemperatur (über 38°C)

Die Körpertemperatur wurde bei Aufnahme bestimmt. Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

3.3.4 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung wurde unter Raumluft, also ohne zusätzliche Gabe von Sauerstoff, gemessen.

Bei mehr als 44,4% der erkrankten Kinder wurde eine Sättigung unter 95% gefunden. Dabei war der prozentuale Anteil der Kinder mit einer verminderten Sättigung bei RSV-erkrankten Kindern größer (mit 62,4%), als bei den durch PIV bzw. IV verursachten Krankheitsfällen.

Ausnahme: Nur im Bereich der Doppelinfektionen lag der Anteil der Kinder mit einem Sättigungsabfall bei 22,2%. (Siehe Tabelle 3.9)

	Nur RSV-A/B pos. (N=340)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=50)	Nur IV-A/B pos. (N=9)	Doppelinfektion (N=9)	Kein Virus gefunden (N=420)
SaO ₂ bei Raumluft <95%	212 (62.4%)	27 (54.0%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	245 (58.3%)

Tabelle 3.9: Pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung bei Raumluft

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Ein signifikanter Abfall der Sauerstoffsättigung bei an RSV erkrankten Kindern gegenüber den nicht an RSV erkrankten Kindern fand man nicht. (RSV positiv 61.3% vs. RSV negativ 57.6%, $p=0.32$ getestet mittels χ^2 -Test)

3.3.5 C-reaktives Protein (CRP)

Ein Anstieg des CRPs als Marker für eine bakterielle Infektion wurde bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis bei maximal 10% der Untersuchten gefunden. (Siehe Tabelle 3.10)

	Nur RSV-A/B pos. (N=433)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=68)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=498)
CRP \geq 40 mg/l	23 (5.3%)	2 (2.9%)	1 (4.2%)	1 (7.1%)	50 (10.0%)

Tabelle 3.10: CRP-Veränderung

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Testete man den Anstieg des CRPs mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Infektion und denen ohne, so war dieser statistisch betrachtet signifikant seltener bei RSV positiven Kinder. (RSV positiv 5.4 % vs. RSV negativ 9.0%, $p=0.038$)

3.3.6 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Eine Erhöhung der BSG lag dann vor, wenn sie nach der ersten Stunde mehr als 15 mm betrug. Bei mehr als 61% aller an Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis erkrankten Patienten konnte eine entsprechende Steigerung der BSG festgestellt werden. Unter den Patienten, bei denen ein einzelnes Virus als auslösendes Agens nachgewiesen wurde, war der Anteil mit einer erhöhten BSG bei den RSV-Erkrankten größer, als bei den PIV- oder IV-Erkrankten (siehe Tabelle 3.11).

	Nur RSV-A/B pos. (N=135)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=34)	Nur IV-A/B pos. (N=11)	Doppelinfektion (N=5)	Kein Virus gefunden (N=219)
BSG (erste Stunde) > 15 mm	31 (23.0%)	13 (38.2%)	3 (27.3%)	1 (20.0%)	84 (38.4%)

Tabelle 3.11: BSG-Erhöhung

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Betrachtete man die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit über 15 mm/h bei Kindern ohne RSV-Infektion, so zeigte sich, dass sie statistisch gesehen signifikant häufiger war. (RSV positiv 22.9% vs. RSV negativ 37.9%, $p=0.003$ geprüft mittels χ^2 -Test)

3.4 Röntgenbefunde

Röntgenbilder sind durch die behandelnden Ärzte in mehr als 45% der Fälle angefordert worden.

Dabei war der Anteil der durchgeführten Thoraxaufnahmen bei den durch IV ausgelösten Erkrankungen am geringsten (mit 45,8%), während er bei den Infekten, in denen der auslösende Keim unbekannt ist, am größten war (mit 60,7%). (Siehe Tabelle 3.12)

	Nur RSV-A/B pos. (N=448)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=77)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=524)
Röntgenthorax durchgeführt	259 (57.8%)	41 (53.2%)	11 (45.8%)	8 (57.1%)	318 (60.7%)

Tabelle 3.12: Anfertigung von Röntgenbildern

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Ein Normalbefund wurde in maximal 29,3% aller durchgeführten Thoraxaufnahmen gefunden, jedoch in keinem der 11 Fälle, die durch das Influenza Virus verursacht wurden.

Als Veränderungen des Röntgenbildes in Zusammenhang mit der Bronchiolitis/ der obstruktiven Bronchitis sind Folgende zu nennen:

Überblähung, Atelektasen sowie der radiologische Nachweis einer Pneumonie.

Atelektasen mit und ohne Überblähungen waren seltene Befunde bei der Auswertung der Röntgenbilder, die aufgrund einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis angefertigt wurden. Bei den durch IV bedingten Erkrankungen sowie bei den Doppelinfektionen lag nicht eine Thoraxaufnahme vor, bei der eine Atelektase belegt werden konnte.

Häufiger konnte dagegen eine Überblähung der Lunge anhand der Aufnahmen aufgezeigt werden. Bei der RSV-Bronchiolitis/ obstruktiven RSV-Bronchitis erkannte man in 40,2% der erfolgten Röntgenbilder eine Überblähung. Lag jedoch IV als Erreger vor, so war eine Überblähung anhand der durchgeführten Aufnahmen bei nur 18,2% der Bilder zu beobachten.

In mehr als 35% der Aufnahmen, die aufgrund der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis angefertigt wurden, wurde in dieser Studie radiologisch eine Pneumonie gefunden.

Die pathologischen Befunde, die in den Röntgenaufnahmen zu sehen waren (zugeordnet zu dem auslösenden Erreger) sind ausführlich in Tabelle 3.13 dargestellt.

	Nur RSV-A/B pos. (N=259)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=41)	Nur IV-A/B pos. (N=11)	Doppelinfektion (N=8)	Kein Virus gefunden (N=318)
Röntgenaufnahme normal (nur wenn Röntgen durchgeführt)	43 (16.6%)	12 (29.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	50 (15.7%)
Überblähung (nur wenn Röntgen durchgeführt)	104 (40.2%)	15 (36.6%)	2 (18.2%)	2 (25.0%)	123 (38.7%)
Atelektase (nur wenn Röntgen durchgeführt)	20 (7.7%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (6.6%)
Atelektase/ Überblähung (nur wenn Röntgen durchgeführt)	22 (8.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (4.4%)
Pneumonie (nur wenn Röntgen durchgeführt)	132 (51.0%)	16 (39.0%)	4 (36.4%)	3 (37.5%)	138 (43.5%)

Tabelle 3.13: Befunde der Röntgenaufnahmen

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Die Befunde der Röntgenaufnahmen wurden mittels χ^2 -Test auf Unterschiede zwischen Kindern mit RSV-Infektion versus Kinder ohne RSV-Infektion getestet. Dabei ergaben sich folgende Test-Parameter:

Überblähung:	RSV positiv 39.7%	vs. RSV negativ 37.8%	p=0.69
Atelektase:	RSV positiv 7.5%	vs. RSV negativ 5.9%	p=0.54
Atelektase/Überblähung:	RSV positiv 8.2%	vs. RSV negativ 4.1%	p=0.040
Pneumonie:	RSV positiv 50.6%	vs. RSV negativ 42.8%	p=0.06

Damit lagen für Überblähung, Atelektase oder Pneumonie keine Besonderheit der RSV-Erkrankung bei den Kindern vor.

3.5 Therapie

Bei der Therapie der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis muss zwischen der rein medikamentösen Therapie, also der Verabreichung von Wirkstoffen, und der apparativen Therapie (sonstige Maßnahmen zum Erreichen eines besseren Gesundheitszustandes) unterschieden werden.

3.5.1 Medikamentöse Therapie

Das häufigste Medikament, das im Zusammenhang mit der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis verabreicht wurde, war ein inhalatives β -Mimetikum. In 95,8% aller IV-induzierten Infekte, in 99,1% der durch RSV verursachten Erkrankungen und in 100% der PIV-bedingten Krankheitsfälle haben die Studienärzte ihren Patienten ein Medikament der entsprechenden Wirkstoffgruppe verabreicht. β -Mimetika, die nicht inhalativ sondern intravenös verabreicht werden, kamen in diesem Zusammenhang nur zu einem verschwindend geringen Prozentsatz vor.

Die Gabe eines α -Mimetikums erfolgte bei weniger als 10% der Patienten, bei denen PIV, IV oder kein Virus als Erreger vorliegt. Im Fall einer RSV-bedingten Bronchiolitis/obstruktiven Bronchitis wurde ein α -Mimetikum jedoch bei 21,4% der Erkrankungen als Therapiemaßnahme gefunden.

Cortison, sowohl inhalativ als auch intravenös verabreicht, gehörte ebenfalls zu den regelmäßig verordneten Medikamenten. Der prozentuale Anteil schwankte je nach Erreger und Verabreichungsform zwischen 7,1% und 30,4%.

Verabreichungen von Antibiotika als Therapiemittel wurden in 38,6% bei RSV-, in 31,2% bei PIV- und in 37,5% bei IV-Infektionen beobachtet. In den Fällen, in denen kein Virus als Erreger nachgewiesen wurde, zeigte sich eine Antibiotika-Gabe bei 34,4% der Patienten, während diese Therapiemaßnahme bei Doppelinfektionen einen geringeren Stellenwert einnahm (mit 21,4%).

Sauerstoffgabe als Therapiemaßnahme wurde in 46,9% der RSV-bedingten Fälle beobachtet. Bei PIV wurde eine Sauerstoffgabe in 28,2%, bei IV in 20,8% der Erkrankungen durch die Ärzte veranlasst.

Zur medikamentösen Therapie siehe auch Tabelle 3.14.

	Nur RSV-A/B pos. (N=448)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=78)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=525)
Sauerstoffgabe	210 (46.9%)	22 (28.2%)	5 (20.8%)	4 (28.6%)	194 (37.1%)
α -Mimetikum	96 (21.4%)	2 (2.6%)	1 (4.2%)	1 (7.1%)	32 (6.1%)
β -Mimetikum (inhalativ)	444 (99.1%)	77 (100.0%)	23 (95.8%)	14 (100.0%)	514 (97.9%)
β -Mimetikum (i.v.)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
Cortison (inhalativ)	36 (8.0%)	15 (19.5%)	4 (16.7%)	2 (14.3%)	118 (22.6%)
Cortison (i.v.)	72 (16.1%)	16 (20.8%)	6 (25.0%)	1 (7.1%)	159 (30.4%)
Antibiotikum	173 (38.6%)	24 (31.2%)	9 (37.5%)	3 (21.4%)	180 (34.4%)

Tabelle 3.14: Medikamentöse Therapie bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis
Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Die Unterschiede in der medikamentösen Therapie wurden mittels χ^2 -Test zwischen RSV-Erkrankten und nicht an RSV-erkrankten Kindern geprüft. Dabei ergaben sich folgende Test-Parameter:

Sauerstoffgabe:	RSV positiv 46.3% vs. RSV negativ 35.4%	$p < 0.001$
α -Mimetikum:	RSV positiv 21.0% vs. RSV negativ 5.6%	$p < 0.001$
Inhalatives β -Mimetikum:	RSV positiv 99.1% vs. RSV negativ 98.1%	$p = 0.24$
Inhalatives Cortison:	RSV positiv 8.2% vs. RSV negativ 22.0%	$p < 0.001$
Intravenöses Cortison:	RSV positiv 15.8% vs. RSV negativ 29.0%	$p < 0.001$
Antibiotika:	RSV positiv 38.1% vs. RSV negativ 34.1%	$p = 0.20$

Somit lässt sich sagen, dass die Gabe von Sauerstoff sowie eines α -Mimetikums bei Kindern mit RSV-Infektion hochsignifikant häufiger war, während die Verabreichung von Cortison (inhalativ und intravenös) im Zusammenhang mit der RSV-Infektion bei Kindern hochsignifikant seltener war. Die Verabreichung eines inhalativen β -Mimetikums sowie eines Antibiotikums war statistisch betrachtet unabhängig von der RSV-Ätiologie.

3.5.2 Apparative Therapie

Von 1092 Kindern liegen Daten zur apparativen Therapie vor.

Eine Flüssigkeitssubstitution in Form von kristallinen Lösungen, die intravenös verabreicht werden, wurde bei einem Viertel bis einem Drittel der Patienten gefunden. Es lag dabei der größere Anteil (ca. $\frac{1}{3}$) unter den RSV- und den IV-induzierten Krankheitsfällen vor, während der Prozentsatz der Flüssigkeitssubstituierten bei den PIV-bedingten Infekten sowie bei den Erkrankungen, in denen das auslösende Agens nicht nachweisbar war, geringer war (ca. $\frac{1}{4}$).

Eine teilparenterale Ernährung (intravenöse Gabe) wurde in 20,8% bis zu 35,7% aller Fälle gefunden, eine totale parenterale Ernährung (intravenöse Gabe) kam jedoch in weniger als 1% aller erfassten Krankheitsfälle vor. Bei der durch RSV ausgelösten Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis sowie bei den Infekten unbekannter Genese erfolgte eine Ernährung über eine Magensonde in 42 Fällen. Nur in einem weiteren Fall wurde darüber hinaus das Kind über eine Magensonde ernährt.

Insgesamt waren weniger als 3,5% der Kinder intensivmedizinisch behandelt worden. Unter den 36 Kindern, die auf der Intensivstation behandelt worden sind, wurde in keinem Fall die Erkrankung durch PIV oder IV nachgewiesen.

Bei weniger als 1% aller therapierten Kinder wurde eine unterstützte Atmung (CPAP) bzw. eine Beatmung der Patienten gefunden.

Weitere Einzelheiten zur apparativen Therapie sind der Tabelle 3.15 zu entnehmen.

	Nur RSV- A/B pos. (N=448)	Nur PIV- 1/2/3 pos. (N=78)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppel- infektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=528)
Behandlung auf der Intensivstation	18 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (3.4%)
Gabe von kristallinen Lösungen (i.v.)	150 (33.5%)	19 (24.7%)	8 (33.3%)	2 (14.3%)	131 (25.0%)
Teilparenterale Ernäh- rung (i.v.)	138 (30.8%)	16 (20.8%)	7 (29.2%)	5 (35.7%)	149 (28.4%)
Totalparenterale Er- nährung (i.v.)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
Ernährung über eine Magensonde	24 (5.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (3.4%)
CPAP nasal	4 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
CPAP pharyngeal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Beatmung	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Hochfrequenz- beatmung	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Tabelle 3.15: Apparative Therapie bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis
Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Die Unterschiede in der apparativen Therapie wurden ebenfalls mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Infektion und denen ohne RSV-Infektion geprüft. Dabei ergaben sich folgende Test-Parameter:

Intensivtherapie:	RSV positiv 3.9%	vs. RSV negativ 2.9%	p=0.34
Intravenöse Flüssigkeitsgabe:	RSV positiv 32.9%	vs. RSV negativ 25.3%	p<0.007
Teilparenterale Ernährung:	RSV positiv 31.0%	vs. RSV negativ 27.5%	p=0.24
Magensondenernährung:	RSV positiv 5.2%	vs. RSV negativ 3.0%	p=0.099

Hinsichtlich der apparativen Therapie ließ sich im Zusammenhang mit der RSV-Erkrankung eine statistisch häufigere Gabe von intravenöser Flüssigkeit feststellen.

3.6 Krankenhausaufenthalt

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug für die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis, deren Erreger nicht durch die PCR nachweisbar waren, im Durchschnitt 6,5 Tage.

Der Aufenthalt der Kinder, bei denen das Parainfluenza Virus Verursacher der Krankheit war, lag im Durchschnitt bei 7,5 Tagen und war damit länger als der durchschnittliche Klinikaufenthalt bei den Influenza Virus (7,3 Tage) und den durch Respiratory Syncytial Virus ausgelösten Infekten (7,2 Tage).

	Nur RSV-A/B pos. (N=448)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=77)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=524)
Aufenthaltsdauer (Durchschnitt)	7.2	7.5	7.3	5.1	6.5
Aufenthaltsdauer (Median)	6	5	8	4.5	5

Tabelle 3.16: Dauer des Krankenhausaufenthalts

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war bei Kindern mit RSV-Erkrankung hochsignifikant erhöht (RSV positiv n=462 vs. RSV negativ n=625; p<0.001; getestet mittels Wilcoxon-Test)

3.7 Therapieempfehlung

Bei Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus wurden durch die behandelnden Ärzte in den Entlassungsbriefen Empfehlungen zur weiteren Therapie ausgesprochen.

Am häufigsten wurde die Inhalation mit β -Mimetika als Fortführung der Therapie zu Hause angeboten. Diese Empfehlung erfolgte bei 50% der an IV, in 60,3% der an RSV und in 67,5% der an PIV-Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis erkrankten Kinder.

Ein weiteres Medikament, das häufig (zwischen 25% und 30%, je nach Erreger) in den Entlassungsbriefen erwähnt wurde, ist Ipratropiumbromid. Ein ebenfalls oft ausgesprochener Rat war die Therapie mit einem Antibiotikum. Der prozentuale Anteil der Patienten, denen zur Durchführung einer Antibiotikatherapie geraten wurde, variierte je nach dem auslösenden Erreger zwischen 25% und 28,6%.

Inhalatives Cortison als Heilmittel im Rahmen der häuslichen Heilbehandlung sahen die Ärzte in ungefähr einem Viertel der durch PIV und durch IV verursachten Infektionen sowie bei den Krankheitsbildern mit unbekanntem Erregern als notwendig an. Bei den RSV-positiven Patienten lag eine Empfehlung zur Cortisonbehandlung (inhalativ) in weniger als 10% der Fälle vor.

Seltener zu beobachten waren Empfehlungen zur Inhalationstherapie mit Dinatriumcromoglycinsäure (DNCG), zur Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) sowie mit Ambroxol (Siehe Tabelle 3.17).

Betrachtete man die Unterschiede der Empfehlungen bei Entlassung mittels χ^2 -Test zwischen Kindern mit RSV-Erkrankung und denen ohne RSV-Erkrankung, so ließ sich sagen, dass die Therapieempfehlung bezüglich der weiteren Inhalation mit einem inhalativen β -Mimetikum bei RSV-Erkrankten Kindern signifikant seltener war. Hinsichtlich der weiteren Inhalation mit Cortison war der Unterschied statistisch betrachtet hochsignifikant mit höherer Zahl bei nicht RSV-Erkrankten Kindern:

Inhalatives β -Mimetikum: RSV positiv 61.3% vs. RSV negativ 68.8% p=0.011
 Inhalatives Cortison: RSV positiv 9.5% vs. RSV negativ 24.1% p<0.001
 Inhalatives Ipratropium: RSV positiv 27.5% vs. RSV negativ 29.2% p=0.57

	Nur RSV-A/B pos. (N=448)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=77)	Nur IV-A/B pos. (N=24)	Doppelinfektion (N=14)	Kein Virus gefunden (N=525)
Inhalation mit β -Mimetikum empfohlen	270 (60.3%)	52 (67.5%)	12 (50.0%)	13 (92.9%)	367 (69.9%)
Inhalation mit Ipratropium empfohlen	123 (27.5%)	21 (27.3%)	6 (25.0%)	4 (28.6%)	156 (29.7%)
Inhalation mit DNCG empfohlen	42 (9.4%)	18 (23.4%)	2 (8.3%)	1 (7.1%)	78 (14.9%)
Inhalation mit Cortison empfohlen	43 (9.6%)	19 (24.7%)	6 (25.0%)	1 (7.1%)	126 (24.0%)
NAC empfohlen	19 (4.2%)	2 (2.6%)	1 (4.2%)	1 (7.1%)	21 (4.0%)
Ambroxol empfohlen	23 (5.1%)	2 (2.6%)	6 (25.0%)	0 (0.0%)	30 (5.7%)
Antibiotikum empfohlen	96 (21.4%)	22 (28.6%)	6 (25.0%)	4 (28.6%)	118 (22.5%)

*Tabelle 3.17: Therapieempfehlung, die bei Entlassung ausgesprochen wurde
 DNCG = Dinatriumcromoglycinsäure, NAC = N-Acetylcystein
 Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.*

3.8 Familiäre Einschränkungen durch die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis

Eine Veränderung des Alltags der Familie durch die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis war häufig der Fall.

Die meisten Mütter (über 65%) gaben an, dass sie durch die Erkrankung des Kindes am Schlafen gestört worden sind. Knapp 74% der Mütter von Kindern, bei denen RSV nachgewiesen wurde, klagten über Schlafunterbrechungen aufgrund der Erkrankung des Sprösslings. Dem gegenüber standen 77% der Mütter, deren Kinder aufgrund eines Erregers erkrankt waren, welcher nicht mittels PCR identifiziert werden konnte. Väter wurden in ihrem Schlaf durch die Erkrankung des Kindes deutlich weniger gestört. Je nach Erreger waren es hier zwischen 37,9% und 50% aller Väter, die eine Behinderung des Schlafes – bedingt durch die Krankheit des Kindes – angaben. Andere Pflegepersonen wurden durch die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis in weniger als 10% der Fälle am Schlafen gehindert.

Über 50% der Angehörigen berichteten, dass Aktivitäten, die normalerweise in der Familie gemeinsam ausgeübt werden, gar nicht statt finden konnten. So mussten z.B. 75,5% der Familien, deren Kinder an RSV-Bronchiolitis/ obstruktiver RSV-Bronchitis erkrankt waren, auf ihre gewohnten Unternehmungen verzichten.

Versäumnisse von regelmäßigen Terminen des Patienten fanden sich bei 17,3% aller RSV-positiven, bei 21,1% der PIV-positiven und bei 45% der IV-positiven Erkrankungen. 19,8% der Kinder, deren Krankheitserreger unbekannt bleibt, mussten ebenfalls auf übliche Veranstaltungen verzichten.

Fehltag in einer Krippe, einem Kindergarten oder einer Pflegefamilie, die durch die Bronchiolitis/ obstruktive Bronchitis bedingt waren, kamen in ungefähr 10% aller beobachteten Fälle vor. 7,1% der an RSV erkrankten Kinder fehlten in einer entsprechenden Einrichtung.

In Tabelle 3.18 sind die familiären Einschränkungen aufgeführt.

	Nur RSV-A/B pos. (N=239)	Nur PIV-1/2/3 pos. (N=38)	Nur IV-A/B pos. (N=20)	Doppelinfektion (N=11)	Kein Virus gefunden (N=268)
Fehlen des Kindes in einer Krippe, einem Kindergarten oder bei einer Pflegefamilie	17 (7.1%)	6 (15.8%)	2 (10.0%)	2 (18.2%)	33 (12.3%)
Versäumnis regelmäßiger Termine des Kindes	41 (17.3%)	8 (21.1%)	9 (45.0%)	3 (30.0%)	53 (19.8%)
Verzicht auf gemeinsame Aktivitäten, die in der Familie üblich sind	179 (75.5%)	24 (64.9%)	10 (50.0%)	7 (63.6%)	185 (69.3%)
Störung des Schlafes der Mutter	176 (73.9%)	26 (68.4%)	16 (80.0%)	10 (100.0%)	207 (77.0%)
Störung des Schlafes des Vaters	90 (39.1%)	14 (40.0%)	7 (43.8%)	5 (50.0%)	100 (37.9%)
Störung des Schlafes von sonstigen Pflegepersonen	5 (4.0%)	3 (17.6%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	7 (5.2%)

Tabelle 3.18: Familiäre Einschränkungen aufgrund der Erkrankung

Die entsprechende Einschränkung liegt vor, wenn die Angehörigen des Patienten bei dem ersten oder zweiten Telefoninterview die zugehörige Frage bejaht haben.

Die Daten beziehen sich auf die Kinder (0 bis 36 Monate), die mit einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis zwischen Nov. 1999 und Okt. 2001 in Hamburg, Freiburg, Dresden und Bochum hospitalisiert waren.

4 Diskussion

4.1 Symptome

4.1.1 Symptome bei Aufnahme

Bei akuten unteren Luftwegsinfekten können Symptome verschiedener anatomischer Regionen nebeneinander auftreten (Denny et al. 1986).

RSV-Infektionen beginnen häufig mit Schnupfen und Husten (Baker et al. 1999). Auch die Bronchiolitis fängt in der Regel mit Schnupfen und Husten an, bevor es zu Atemnot und Tachypnoe kommt (Fitzgerald et al. 2004). Wir stellten in unserer Studie fest, dass Schnupfen bei einer Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis signifikant häufiger vorkommt, wenn RSV der auslösende Erreger ist (siehe Punkt 3.2.1). Ein weiteres typisches Symptom bei einer viralen Bronchiolitis ist das Fieber (El-Radhi et al. 1999).

Wrobel (1999) beschreibt, dass üblicherweise die Bronchiolitis zur Dyspnoe führt. So weisen die Patienten häufig Nasenflügeln (Wrobel 1999) oder Einziehungen (Court 1973) auf.

Auch das Giemen, als Ausdruck einer bestehenden Atemnot, gehört nach van Woensel et al. (1997) definitionsgemäß zur Bronchiolitis hinzu. Da in dieser Arbeit wie beschrieben alle Kinder mit obstruktiver Bronchitis und Bronchiolitis entsprechend der englischen Definition für Bronchiolitis zusammengefasst werden (siehe Punkt 3.1), wäre zu erwarten gewesen, dass fast 100% der Kinder mit der entsprechenden Diagnose, Giemen als Symptom aufwiesen. Dies war jedoch nicht der Fall, sondern nur bei etwa 50% der Kinder mit einer der beiden Diagnosen wurde Giemen beobachtet (siehe Punkt 3.2.1). Eine Erklärung hierfür findet sich in der ursprünglichen Definition der Bronchiolitis im Rahmen der PRI.DE-Studie (siehe Punkt 2.1), nach der das Giemen nicht automatisch zur Definition zählt. Weitere Auskultationsbefunde bei der Bronchiolitis sind ein feinblasiges inspiratorisches Knistern und ein verlängertes Expirium (Fitzgerald et al. 2004).

Nach Bruhn et al. (1977) tritt bei 20% aller Kleinkinder mit einer RSV-Infektion im Verlauf der Erkrankung eine Apnoe auf. Bei unserer Studie zeigten sich Apnoen als Folge der RSV-Erkrankung in einem deutlich geringeren Prozentsatz (siehe Punkt 3.2.1). Diese starken Schwankungen wurden bereits zuvor in der Literatur diskutiert. So beobachteten Brandenburg et al. (1997), dass es bei Kindern mit RSV-Erkrankungen sogar innerhalb eines Erfassungszeitraumes zu stark unterschiedlich häufigem Auftreten von Apnoen kommen kann. So fanden sich Apnoen als Folge bei 1,8% der erkrankten Kinder in Genf, während es in Rotterdam 23,9% waren. Apnoen sind, ebenso wie die Zyanose, häufig ein Grund für eine Krankenhauseinweisung (Kuzel et al. 1993).

Ein weiteres Symptom, das zur Krankenhauseinweisung bei der RSV-Infektion im Kindesalter führen kann, ist die Dehydratation (Kuzel et al. 1993). Die Dehydratation, so Ottolini et al. (1997), ist häufig eine Folge der Atemnot, die ein Füttern der Kinder oft unmöglich macht. Wir stellten in unserer Studie fest, dass die Fähigkeit zur Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit bei RSV positiven Erkrankungen signifikant häufiger reduziert war, als bei Erkrankungen die durch einen anderen Erreger bedingt waren (siehe Punkt 3.2.1).

Behrendt et al. erklärten 1998, dass die Symptomatik der Bronchiolitis den Symptomen eines Asthmas gleicht, und begründeten damit den Einsatz von Kortikosteroiden (siehe Punkt 4.3.4.2 und Punkt 4.3.5).

Neben den typischen, auch von uns erfassten Symptomen, können in Einzelfällen auch untypische Manifestationen der RSV-Erkrankung vorkommen: Beteiligung des ZNSs (Myelitis, Meningitis, Ataxie, Hemiplegie), Beteiligung des Herzens (Myokarditis, supraventrikuläre Tachykardien, Blockbilder), Exantheme, Hypothermien sowie ein septischer Schock (Njoku et al. 1993).

4.1.2 Symptomdauer

Zur Dauer einzelner Symptome, wie zum Beispiel Schnupfen oder Husten, im Rahmen einer RSV-Infektion oder einer Bronchiolitis finden sich in der Literatur keine genauen Angaben. Dort wird in der Regel die RSV-Erkrankung, beziehungsweise die Bronchiolitis, als Einheit betrachtet und nicht in ihre Symptome zerlegt.

Zur durchschnittlichen Erkrankungsdauer der RSV-Erkrankung finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Die Dauer wird zwischen einer Woche (Weitkamp et al. 2000) und mehreren Wochen (Black 2003) angegeben. Auch zur durchschnittlichen Erkrankungsdauer der Bronchiolitis existieren unterschiedliche Daten. Orenstein erklärte (1996), die Bronchiolitis erstreckte sich über einige Tage. Nach der Studie von Swingler et al. (2000) wiesen 93% der beobachteten Kinder noch 14 Tage nach Erkrankungsbeginn einer Bronchiolitis Symptome auf. Nach 21 Tagen zeigten noch 18% und nach 28 Tagen immer noch 9% der Kinder Krankheitserscheinungen.

Unsere gesammelten Daten unterstützen eher die Beschreibungen einer länger andauernden Erkrankung. So wiesen noch mehr als 50 % aller beobachteten Kinder nach 28 Tagen mindestens ein Symptom auf (siehe Punkt 3.2.2). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Symptomdauer bezüglich des zugrunde liegenden Erregers (RSV positiv vs. negativ). Dieses erscheint doch erstaunlich, steht RSV doch in dem Ruf, besonders langfristige Erkrankungen im Kindesalter zu verursachen.

Neben der weiter bestehenden Symptomatik der akuten Erkrankung kann es zum chronischen Zustand bronchialer Überempfindlichkeit und somit natürlich auch zu einem Anhalten der Symptome, kommen. Bei der Bronchiolitis liegt üblicher Weise ein expiratorisches Giemen vor (Denny et al. 1986). Es ist bekannt, dass das Giemen nach einer akuten Bronchiolitis für Monate, ja sogar Jahre anhalten kann (Carlsen et al. 1987).

Zudem scheint die Dauer der Symptome durch Faktoren beeinflusst zu werden, die in jedem Erkrankungsfall unterschiedlich sein können. So fanden Buckingham et al. (2002) heraus, dass zumindest zum Beginn der Erkrankung ein Zusammenhang zwischen der Symptomdauer und der RSV-Viruslast existiert. Je länger die Symptome vor Krankenhausaufnahme bereits andauerten, umso geringer war die RSV-Viruslast im nasalen Sekret.

Swingler et al. (2000) weisen daraufhin, dass man sich stets dessen bewusst sein sollte, dass die RSV-Erkrankung eine langwierige Erkrankung zu sein scheint. Dieser Sachverhalt, so die Autoren weiter, ist besonders wichtig in der Aufklärung der Eltern, da die meisten Arztbesuche eher durch die Sorge über die Länge der Erkrankung als über eine akute Verschlechterung zustande kommen. Die Autoren erklären, dass normalerweise eine Erkrankungsdauer von ungefähr zwei Wochen erwartet wird. Diese Aussage scheint zu optimistisch zu sein. Gingen die Eltern von einem längeren Zeitraum aus, so vermuten Swingler et al. (2000), dass weniger Arztbesuche resultieren würden.

4.2 Klinische Befunde

4.2.1 Temperatur

Charakteristischerweise beginnt die RSV-Infektion mit geringem Fieber über einige Tage (Hall 1999). Kommt es aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu einer Aufnahme ins Krankenhaus, so der Autor weiter, wiesen die Kinder häufig kein Fieber mehr auf.

Diese Aussage deckt sich mit unseren Beobachtungen. So fanden wir bei nur 46,2% der RSV positiven Bronchiolitiden eine Temperaturerhöhung. Bei den RSV negativen Erkrankungen waren es hingegen signifikant weniger (39,8%), somit zeigten weniger als 50% der Kinder eine erhöhte Temperatur (siehe Punkt 3.3.3). Fitzgerald et al. (2004) beobachteten im Gegensatz dazu bei über 50% der Patienten mit Bronchiolitis eine Temperatur über 38,5°C.

4.2.2 Herz- und Atemfrequenz

Die Bronchiolitis kann mit einer Tachypnoe einhergehen, muss es aber nicht (Denny et al. 1986). Laut Weitkamp et al. (2000) ist die Tachypnoe durchaus ein typisches Symptom der Bronchiolitis. Bei einer Atemfrequenz über 50-60 pro Minute ist das Aspirationsrisiko erhöht, weshalb eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr erfolgen sollte (Rodriguez 1999).

Willson et al. (2001) fanden unter 601 Kindern, die mit einer RSV-Pneumonie oder Bronchiolitis hospitalisiert waren, eine Atemfrequenz bei Aufnahme von 57 +/- 15. Adcock et al. (1997) zeigten, dass die Atemfrequenz bei Kindern mit einem RSV-Nachweis signifikant erhöht war im Vergleich zu Kindern, deren RSV-Test negativ war. Im Gegensatz zu Adcock et al. (1997) fanden wir im Rahmen unserer Studie eine erhöhte Atemfrequenz bei 17,4% der Kinder mit RSV-Nachweis und bei 23,7% der Kinder ohne RSV-Nachweis (kein signifikanter Unterschied, siehe Punkt 3.3.2).

Während unserer Studie wurde bei der Erhebung der Daten weiterhin auf eine erhöhte Herzfrequenz bei Aufnahme geachtet (siehe Punkt 3.3.1). Wir stellten fest, dass bei RSV-Infektionen signifikant seltener Tachykardien vorlagen. Zum Auftreten von Tachykardien bei RSV-Infektionen oder Bronchiolitiden finden sich in der Literatur nur spärlich Informationen. Die Autoren beschäftigen sich in der Regel eher mit dem Auftreten von Bradykardien als Infektionsfolge, da diese zur Intubation und Beatmung führen können (zum Beispiel Brandenburg et al. 1997).

4.2.3 Sauerstoffsättigung

Nach Weitkamp et al. (2000) kommt es bei der Bronchiolitis aufgrund einer Hypersekretion von zähem Schleim und dem Anschwellen der Schleimhaut typischer Weise zu einer Hypoxämie. Mulholland et al. (1990) demonstrierten einen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung und der Schwere der Bronchiolitis. Auch nach Shaw et al. (1991) ist die Sauerstoffsättigung der entscheidende Parameter zur Einschätzung der Schwere von Atemwegserkrankungen. Ihrer Meinung nach lässt sich aufgrund einer Sauerstoffsättigung von unter 95% ein schwerer Verlauf der Bronchiolitis vorhersagen.

Adcock et al. beschrieben 1997, dass Kinder mit einer RSV-Infektion der unteren Atemwege eher Sauerstoff benötigten, also eine signifikant erniedrigte Sauerstoffsättigung hatten, als entsprechende Infektionen, die durch einen anderen Erreger bedingt waren. Diese Aussage deckt sich nicht mit den Ergebnissen, die wir in unserer Studie fanden (siehe Punkt 3.3.4). Zwar hatten über 50% der Kinder eine niedrige Sauerstoffsättigung bei Aufnahme, es fand sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit beziehungsweise ohne RSV-Nachweis.

In der Regel wird die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie gemessen. Die meisten Pulsoximeter messen oberhalb einer Sauerstoffsättigung von 70% am präzisesten, wobei die Hersteller eine Genauigkeit von +/- 2% angeben (Barker et al. 1993). Genau diese 2% können aber die Entscheidung der Ärzte bezüglich der Therapie deutlich beeinflussen, stellten Mallory et al. (2003) fest.

Weiter fanden Mallory et al. heraus, dass seit etwa Mitte der 80er Jahre die Aufnahmen ins Krankenhaus bei Bronchiolitis stark zugenommen haben. Sie begründeten dieses mit der zum gleichen Zeitpunkt einsetzenden, routinemäßig durchgeführten Pulsoximetrie. Eine Zunahme der Sauerstoffsättigungsmessung beobachteten auch Yamamoto et al. (1993), als sie feststellten, dass 1987 bei 87% der Kinder mit einem Luftwegsinfekt (mit Giemen) eine Pulsoximetrie durchgeführt wurde, während 1991 die Sauerstoffsättigung bei 96% der Erkrankten gemessen wurde. Black (2003) beobachtete, dass die meisten Kliniker Kinder mit einer respiratorischen Infektion ins Krankenhaus aufnehmen, wenn die Sauerstoffsättigung kleiner als 92% ist, selbst wenn alle anderen Faktoren gegen eine Krankenhausaufnahme sprechen.

Barker et al. beschrieben 1993, dass die Oxyhaemoglobindissoziationskurve oberhalb einer Sauerstoffsättigung von 90% sehr flach verläuft. Dieses bedeutet, dass große Schwankungen des PaO₂ nur einen kleinen Einfluss auf die Sauerstoffsättigung haben (Barker et al. 1993). Ein Abfall des PaO₂ um 6mmHg entspricht einem Abfall von 94% auf 92% (Rebuck et al. 1988).

Einige Autoren sehen die Messung der Sauerstoffsättigung per Pulsoximetrie, die kontinuierlich während der stationären Überwachung stattfinden kann, als fünftes vitales Zeichen an (Kercsmar 2003). Ob eine kontinuierliche Sauerstoffsättigungsüberwachung bei jedem Luftwegsinfekt sinnvoll erscheint, ist fraglich. Laut Adcock et al. (1998) sollte die Sauerstoffsättigung per Pulsoximetrie überwacht werden, solange der Patient Sauerstoff erhält, auf der Intensivstation liegt, jünger als zwei Monate oder die letzte Apnoe weniger als acht Stunden her ist.

4.2.4 Labordiagnostik

Der Serum-CRP-Spiegel ist ein sensitiver Marker für eine bakterielle Infektion und kann innerhalb weniger Stunden ansteigen (Smith et al. 1995). Umgekehrt lässt eine CRP-Erhöhung aber nicht zwangsweise den Rückschluss auf eine bakterielle Erkrankung zu, sondern kommt ebenso bei viral bedingten Atemwegsinfektionen vor (Ruuskanen et al. 1985). So stellten Appenzeller et al. (2002) fest, dass Adenovirus-Erkrankungen mit einem signifikant höheren CRP-Spiegel assoziiert sind als Influenza-Erkrankungen. Die Autoren schlossen daraus, dass vermutlich viele virale Erkrankungen als bakterielle Erkrankungen fehlinterpretiert und folglich falsch therapiert werden. Putto et al. (1986) fanden heraus, dass bei fiebernden Kindern der CRP-Spiegel bei viralen und bakteriellen Erkrankungen zwischen 20 und 40 mg/l liegen kann. Liegt der CRP-Spiegel jedoch über 40 mg/l, so die Autoren weiter, handelt es sich in 79% der Fälle um eine bakterielle Erkrankung. Diniz et al. (2005) wiesen eine CRP-Erhöhung über 40 mg/l bei 34,8% der viralen Infektionen und bei 61,8% der bakteriellen Erkrankungen nach.

Bei den meisten Kindern mit einer RSV-Erkrankung kommt es nicht zu einer Erhöhung des CRP-Spiegels (Saijo et al. 1996). Unsere Studie zeigt, dass bei RSV-Infektionen das CRP signifikant seltener erhöht ist als bei Infektionen ohne RSV-Nachweis (siehe Punkt 3.3.5). Nur bei 5,4% der Kinder mit einer RSV-Infektion lag bei Aufnahme ein erhöhtes CRP vor. Bei Kindern ohne RSV-Nachweis lag bei 9,0% ein erhöhtes CRP vor. Dieser Unterschied ist signifikant und unterstützt somit die Aussage von Saijo et al..

Neben dem auslösenden Erreger (Bakterium oder Virus) gibt es weitere Faktoren, die Einfluss auf die Erhöhung des CRP-Spiegels haben können. Die CRP-Konzentration scheint laut Ford et al. (2003) abhängig vom Alter, vom Geschlecht, von der Rasse sowie der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten zu sein. Die Autoren fanden bei einer Untersuchung heraus, dass mexikanische Amerikaner höhere CRP-Spiegel hatten, als Weiße oder Afro-Amerikaner. Laut Isasi et al. (2003) ist der CRP-Spiegel bei jüngeren Kindern höher als bei Älteren. Auch Übergewicht scheint bei Kindern mit einem erhöhten CRP assoziiert zu sein (Ford et al. 2001, Visser et al. 2001 und Cook et al. 2000). Körperlich fitte Kinder haben ein signifikant niedrigeres CRP als untrainierte Patienten (Isasi et al. 2003). Darüber hinaus unterliegt der CRP-Spiegel zusätzlich einer individuellen Variabilität (Kluft et al. 2001).

Ein weiterer Laborparameter, der häufig im Klinikalltag bestimmt wird, ist die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Im Zusammenhang mit RSV-Infektionen kann es selbstverständlich zu einem Anstieg der Leukozyten kommen (Saijo et al. 1996). Willson et al. (2001) fanden unter 601 Kindern (RSV-Pneumonie oder Bronchiolitis) eine Leukozytenzahl von 17,6 +/-6 Tsd./µl.

Ein Grund, weshalb im Klinikalltag häufig Labordiagnostik betrieben wird, ist die Hoffnung, virale von bakteriellen Infektionen abzugrenzen. Laut Pulliam et al. (2001) eignet sich die Bestimmung des CRPs besser als die Bestimmung der Leukozyten, um von einer Erhöhung auf eine mögliche bakterielle Erkrankung zu schließen. Die Bronchiolitis ist jedoch in den meisten Fällen eine virale Erkrankung (siehe Punkt 4.3.6).

Smith et al. (1995) weisen darauf hin, dass die Bestimmung des CRPs aus dem Serum in der Regel zwar einfach durchzuführen, aber nicht kostengünstig ist. Als logische Folge- rung sollte man sich stets vor Augen halten, welche therapeutische Konsequenz die Er- hebung von Laborwerten hat, um unnötige Kosten zu vermeiden. Brand et al. (2000) empfehlen, in der Regel bei der milden Bronchiolitis einen RSV-Schnelltest durchzuführen und die sonstigen Laboruntersuchungen nur bei sehr schwer kranken Kindern anzuschlie- ßen, sofern eine bakterielle Superinfektion vermutet wird.

4.2.5 Röntgenbilder

Wie unter Punkt 3.4 (Seite 18) beschrieben, werden bei Aufnahme eines an einem unte- ren Luftwegsinfekt erkrankten Kindes häufig Röntgenthoraxaufnahmen veranlasst. Wäh- rend des von uns beobachteten Zeitraumes sind in über 45% aller Fälle mit der klini- schen Diagnose Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis Röntgenbilder angefertigt worden.

Bei einer RSV-Erkrankung erwartet man diffuse interstitielle Infiltrate, peribonchiale Verdichtungen, Überblähungen und segmentale oder lobuläre Konsolidierungen (Weitkamp et al. 2000, Baker et al. 1999). Auch Hall beschrieb 1999 die Überblähung als typisches Zeichen der RSV-Erkrankung.

Bei unserer Analyse lässt sich in 40,2% der Bronchiolitiden/obstruktiven Bronchitiden eine Überblähung finden, wobei es keinen signifikanten Unterschied macht, ob es sich um eine RSV positive oder eine RSV negative Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis handelt. Auch Rice et al. (1966) analysierten Röntgenbilder von Kindern, bei denen RSV als Er- krankungsursache festgestellt worden war. Sie fanden heraus, dass bei $\frac{1}{4}$ der Kinder eine Atelektase vorlag. In unserer Untersuchung zeigte sich eine Atelektase bei unter 10% der durchgeführten Aufnahmen, unabhängig vom auslösenden Erreger. Der Unter- schied zwischen unserer Untersuchung und der von Rice et al. lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Rice et al. sich auf Pneumonien bezogen, während unsere Unter- suchung sich auf die Diagnose Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis bezieht.

Zudem lässt sich sagen, dass die Vergleichbarkeit unserer Befunde mit denen in der Literatur schwierig ist, da die Interpretation eines Röntgenbildes immer von der Erfah- rung des Betrachters abhängt (Kramer et al. 1992), und somit kein objektiver Parameter ist.

Ob die Anfertigung einer Röntgenaufnahme bei einer nachgewiesenen RSV-Erkrankung bzw. bei einer Bronchiolitis/obstruktiver Bronchitis sinnvoll erscheint, bleibt fragwürdig. Gerade im Bezug auf RSV lässt sich sagen, dass die Erkrankung häufig ernsthafter ist, als das Röntgenbild dieses vermuten lässt (Hall 1999) und somit die Röntgenaufnahme nicht therapieleitend ist. Perlstein et al. (1999) haben in ihren Leitlinien für die Behandlung und Therapie von Bronchiolitiden empfohlen, einen Röntgenthorax nur in Ausnahmefällen her zu stellen. In der nachfolgenden Überprüfung, ob ihre Leitlinien berücksichtigt wer- den, zeigte sich, dass es nicht zu einer signifikanten Abnahme der angefertigten Rönt- genbilder kam. Dieses kann dafür sprechen, dass die behandelnden Ärzte sich mögli- cherweise einen Hinweis auf eine zusätzliche bakterielle Ursache versprechen (Nascimento-Carvalho et al. 2002). In der Regel lässt ein Röntgenbild jedoch keinen Hinweis auf eine virale oder bakterielle Ursache zu (Courtoy et al. 1989 und Korppi et al. 1993). Donnelly (2001) befürwortet die Durchführung von Röntgenaufnahmen mit der Begründung der Abklärung unklarer unterer Luftwegsinfekte.

Einen wirklichen Vorteil durch Röntgenaufnahmen bei unteren Luftwegsinfekten scheint es jedoch nicht zu geben. So beschreiben z. B. Swingler et al. (1998), dass sich keine Reduktion der Genesungszeit abhängig von der Durchführung von Röntgenaufnahmen erreichen lässt und sich auch die Anzahl der Arztbesuche nicht deshalb verringern wird. Geht man ihrer Argumentation nach, so scheinen letztlich die Nachteile zu überwiegen. Schließlich stellt jede Röntgenaufnahme eine Strahlenbelastung für das Kind und eine Kostenbelastung für das Gesundheitssystem dar (Swingler et al. 1998). Da Röntgenbilder in der Regel schnell überall durchführbar sind (Margolis et al. 1998), werden sie vermut- lich auch in Zukunft häufiger veranlasst werden, als vielleicht notwendig.

4.3 Medikamentöse Therapie

Beim Betrachten der Literatur scheint es, als wenn die meisten angewandten Therapien bei Bronchiolitis, wenig Effekt bei der unkomplizierten Bronchiolitis im frühen Kindesalter haben (z.B. Hartling et al. 2003, Wainwright et al. 2003 oder Bordley et al. 2004).

Wie Brand et al. (2000) feststellen, werden immer wieder therapeutische Methoden eingesetzt, die nicht durch Fakten gesichert sind (evidence based). Dieses, so die Autoren, führt in letzter Konsequenz zu einer hohen Variabilität in den durchgeführten therapeutischen Maßnahmen. Auf der anderen Seite kommt es gerade wegen der großen therapeutischen Variation, bei gleichzeitig häufigen Vorkommens der Bronchiolitis, zu einer gewissen Unsicherheit bei den zuständigen Ärzten (Rakshi et al. 1994). Bei der Verordnung von Medikamenten sollte sich der behandelnde Arzt vor Augen halten, dass die Bronchiolitis ganz überwiegend eine selbstlimitierende Erkrankung ist (Perlstein et al. 1999). Dennoch werden klinisch tätige Ärzte weiter Verordnungen vornehmen, solange sie das Gefühl haben, ihren Patienten helfen zu „müssen“ und letztlich jedes Medikament die Chance einer Heilung birgt (Salzer 2004). Somit ist die Therapie der Bronchiolitis zur Zeit nicht abhängig von der Schwere der Erkrankung, sondern vom Standpunkt des behandelnden Arztes (Law et al. 1993).

In den folgenden Unterpunkten wird genauer auf einzelne Maßnahmen, die während unserer Studie durch die behandelnden Ärzte veranlasst worden sind, eingegangen.

4.3.1 Sauerstoffgabe

Eine der wenigen therapeutischen Anordnungen bei der akuten Bronchiolitis, die in der Literatur nicht umstritten ist, ist die Sauerstoffgabe als unterstützende Maßnahme (zum Beispiel: Weitkamp et al. 2000; Perlstein et al. 1999; Klig et al. 2003 und Rakshi et al. 1994). So erscheint es folgerichtig, dass in allen 110 Krankenhäusern, die während der Studie von Brand et al. (2000) beobachtet wurden, Sauerstoff - sofern nötig - verabreicht wurde. Hesselmar et al. (2001) wiesen nach, dass 47% aller Kinder mit einer RSV-Erkrankung (Wintersaison 1994/1995) Sauerstoff erhielten.

Hall (1999) schildert die Hypoxämie als typisches Symptom der RSV-Bronchiolitis, die auch bei benigne erscheinendem Röntgenbild vorliegen kann. Adcock et al. (1997) stellen fest, dass Kinder, bei denen RSV als auslösender Erreger nachgewiesen wurde, signifikant häufiger Sauerstoff benötigten, als Kinder, bei denen der Test auf RSV negativ war. Dieses konnten wir während unserer Untersuchung ebenfalls beobachten (siehe Punkt 3.5.1). So benötigten 46.3% der RSV-positiven Kinder Sauerstoff, während es bei den Kindern ohne RSV-Nachweis nur 35.4% waren. Dieser Unterschied ist statistisch betrachtet signifikant.

Der Beginn einer Therapie mit Sauerstoff ist stets abhängig von der aktuellen Sauerstoffsättigung. Adcock et al. (1998) empfehlen, Sauerstoff zu verabreichen, sobald die Sauerstoffsättigung kleiner als 94% ist. Hieraus lässt sich schließen, dass bei gefährdeten Kindern die Sauerstoffsättigung überwacht werden sollte. Brand et al. (2000) fanden heraus, dass 80% der Kinder, die an einer Bronchiolitis erkrankt waren, mit einem Monitor zur Sauerstoffsättigungsüberwachung versorgt waren.

Somit stellt der Sauerstoffbedarf bei der akuten Bronchiolitis einen der Hauptgründe für die stationäre Therapie dar (Brand et al. 2000). Eine Hypoxämie kann bei der Bronchiolitis über eine Dauer von vier Wochen auftreten (McKenzie 1992), so dass dieser Sachverhalt die zum Teil sehr langen Krankenhausaufenthalte bei RSV-Infektionen erklären könnte.

Baker et al. (1999) weisen darauf hin, dass die gegenwärtige Sauerstoffbedürftigkeit statistisch betrachtet ein Risikofaktor für die RSV-Reinfektion zu sein scheint. Dennoch wird die Sauerstoffgabe bei Sauerstoffbedarf weiterhin notwendig sein, und somit ein wichtiger Pfeiler der Bronchiolitistherapie bleiben.

4.3.2 α -Mimetika

Der wichtigste Vertreter in der Literatur dieser Wirkstoffgruppe ist das Epinephrin (Adrenalin). Epinephrin wirkt, wie alle α -Mimetika, über eine Weitstellung der Bronchien und bewirkt durch eine Vasokonstriktion eine Sekretionsminderung (Abul-Ainine et al. 2002). Das Ödem in den Bronchien und die Dicke der Schleimhaut werden reduziert (Barr et al. 2000). Als Folge wird der Luftstrom in den Bronchien verbessert und damit die Atemfrequenz, subcostale Einziehungen und der Sauerstoffbedarf reduziert (Bertrand et al. 2001).

Betrachtet man die Therapien, die von den unter unserer Beobachtung stehenden Ärzten durchgeführt wurden (Punkt 3.5.1), so stellt man fest, dass 21.0% aller Kinder mit Bronchiolitis und einem RSV-positiven Befund ein α -Mimetikum erhalten haben. Dem gegenüber stehen nur 5.6% bei den RSV-negativen Bronchiolitiden.

Zur Wirksamkeit von α -Mimetika gibt es viele Studien in der gängigen Literatur.

Menon et al. (1995) zeigten, dass Inhalationen mit Epinephrin, im Vergleich zu Salbutamol, zu einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt und zu einer besseren Sauerstoffsättigung führten. Weiter beobachteten sie, dass es unter ambulanten Inhalationen mit Epinephrin deutlich seltener zur nachfolgenden Krankenhausaufnahme bei der akuten Bronchiolitis kam, als unter ambulanten Inhalationen mit Salbutamol (30% versus 75%). Sanchez et al. (1993) beschrieben, dass es unter Inhalationen mit Epinephrin, im Vergleich zu Albuterol, nach etwa 15 bis 30 Minuten zu einer Verbesserung der Symptomatik und der Lungenfunktion kam. Zudem scheint die Epinephrininhalation, so die Autoren, keine wesentlichen Nebenwirkungen zu haben. Reijonen et al. (1995) beschreiben eine signifikante Besserung der Sauerstoffsättigung bei akuter Bronchiolitis, sofern zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung mit Epinephrin inhaliert wird. Einen positiven Effekt in der Bronchiolitistherapie mit Epinephrin gegenüber der Behandlung mit einem Placebo sahen auch Kristjansson et al. (1993). Lowell et al. erkannten 1987 einen positiven Effekt von subkutan verabreichtem Epinephrin bei Kindern, die während einer akuten Erkrankung das Symptom Giemen aufwiesen.

Andere Autoren (zum Beispiel Bertrand et al. 2001) fanden keinen positiven Effekt bezogen auf die Dauer des Sauerstoffbedarfes bei der akuten Bronchiolitis bei dem Vergleich der Therapie mit Epinephrin gegenüber der Therapie mit Salbutamol. Allerdings beobachteten Bertrand et al. (2001), dass die Kinder, die mit Epinephrin inhalierten, einen Tag kürzer erkrankt waren, und somit auch einen Tag eher aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten. Dieser Unterschied war signifikant im Vergleich zu den Kindern, die mit Salbutamol inhalierten. Die Autoren beschreiben, dass der um einen Tag verkürzte Krankenhausaufenthalt aller mit Bronchiolitis erkrankten Kinder in den USA pro Jahr 27 Millionen Dollar einsparen würde.

Dem entgegen stehen Studien wie die von Abul-Ainine et al. (2002), die keine Verbesserung der Symptomatik durch die Inhalation mit Epinephrin feststellten. Zwar fanden auch Abul-Ainine et al. (2002) in ihrer Studie eine Verbesserung der Herz- und Atemfrequenz, erklärten aber, dass diese unabhängig von der Epinephrininhalation sei. Der positive Effekt komme durch das Absaugen des Sekretes in den Atemwegen und eine initiale Behandlung mit Antipyretika zustande, so die Autoren, und sei somit auch bei der Inhalation mit einem Placebo nachzuweisen.

Klig et al. (2003) erklären in ihren Empfehlungen, dass der größte Nutzen von Epinephrin in der Akutsituation der Bronchiolitis zu erwarten sei. Aufgrund der Erfahrungen, die mit Epinephrin in der Therapie des Infektkruppes gemacht worden sind, so die Autoren weiter, sei Epinephrin als relativ sicher in der Therapie bei Kindern anzusehen und daher als therapeutisches Mittel der Bronchiolitis durchaus in Erwägung zu ziehen.

Wie sollte der Kliniker nun mit seinem Wissen um eine mögliche aber nicht sichere Wirksamkeit von Epinephrin bei der Bronchiolitis beziehungsweise der RSV-Infektion umgehen? Perlstein et al. (1999) empfehlen, bei der akuten Bronchiolitis einen Inhalationsversuch mit Epinephrin durchzuführen, ihn aber nur dann fortzusetzen, wenn er innerhalb von 60 Minuten Erfolg hat. Dagegen empfehlen Adcock et al. (1998), einen Inhalations-

versuch mit Epinephrin über 24 Stunden durchzuführen und erst bei Misserfolg zu beenden. Bei der Wahl des Medikamentes sollte man weiterhin mögliche Nebenwirkungen bedenken. So empfehlen Barr et al. (2000), ein α -Mimetikum mit möglichst wenig Nebenwirkungen auszuwählen, wie zum Beispiel Phenylephrin.

4.3.3 Systemische β -Mimetika

Unsere Studienärzte verabreichten intravenöse β -Mimetika nur bei einem von 448 Kindern mit nachgewiesener RSV-Bronchiolitis (0.2%) und bei drei von 525 Kindern ohne Virusnachweis (0.6%). Es handelt sich hierbei also um eine von unseren Studienärzten kaum verwendete therapeutische Maßnahme bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis (siehe Punkt 3.5.1).

Mallol et al. stellten 1987 fest, dass eine Therapie mit oralem Fenoterol die Länge des Krankenhausaufenthaltes verkürzte. Kirby (1988) erklärte sogar, dass die Anwendung von intravenösem Salbutamol sicherer in der Anwendung sei, als die Gabe von inhalativem Salbutamol.

Eine These für die Anwendung von intravenösem Salbutamol bei Asthma bronchiale ist, dass durch das Salbutamol der Bronchospasmus reduziert wird und die Atemwege für die nachfolgende medikamentöse Inhalation geöffnet werden (Roberts et al. 2003). Beim Asthma bronchiale stellten Browne et al. (1997) fest, dass ein intravenöser Salbutamol-Bolus gefolgt von einer Inhalation mit Salbutamol bewirkte, dass sich der Krankenhausaufenthalt verkürzte.

Dieses kann jedoch nicht so einfach auf die Bronchiolitis übertragen werden (siehe Punkt 4.3.4.1). Dennoch betrachten viele Ärzte die Bronchiolitis wie einen Asthmaanfall und nicht wie eine selbstlimitierende Viruserkrankung (Klassen 1997). Somit verwundert es nicht, dass Studien oftmals den Effekt von intravenösen β -Mimetika in Frage stellen: zum Beispiel beobachteten Gadomski et al. (Juni 1994), dass orales Albuterol zu keiner Verbesserung der Sauerstoffsättigung, beziehungsweise der Schwere der Bronchiolitis führte.

Die Wirksamkeit systemischer β -Mimetika bleibt also fraglich. Wesentlich häufiger als systemische β -Mimetika werden inhalative β -Mimetika in der Therapie der Bronchiolitis angewandt.

4.3.4 Inhalative Medikamente

Viele Medikamente werden bei Atemwegserkrankungen lokal, also inhalativ, verabreicht.

Eine Erklärung dafür, dass bei unterschiedlichen Studien verschiedene Resultate hinsichtlich der Wirksamkeit der inhalativen Medikamente beschrieben werden wäre, dass das Medikament die Lunge gar nicht oder in unterschiedlicher Dosis erreicht. Dieses ist laut Iles et al. (1999) insbesondere dann der Fall, wenn die Kinder weinen bzw. schreien. Doch auch wenn die Kinder nicht weinen zeigt sich, dass nur 10-20% der inhalierten Dosis die kleinen Atemwege erreicht (Martinati et al. 1996). Rubin et al (1996) gehen davon aus, dass die Deposition in der Lunge umso geringer ist, je kleiner die Atemwege und je höher die Atemfrequenz sind.

4.3.4.1 β -Mimetika

Bei über 95% aller Kinder mit Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis erfolgte nach unserer Beobachtung eine inhalative Therapie mit einem β -Mimetikum (Punkt 3.5.1., Seite 19).

Brand et al. (2000) fanden bei ihrer in den Niederlanden durchgeführten Studie ein sehr ähnliches Ergebnis: In fast 100% aller Fälle wurde bei Kindern mit Bronchiolitis ein inhalativer Bronchodilatator durch die behandelnden Ärzte verordnet. Auch Wilson et al. stellten 2001 fest, dass in 10 Kinderkrankenhäusern in den USA bei unteren Luftwegsinfekten zwischen 82% und 100% Bronchodilatoren verabreicht worden sind.

Zur Wirksamkeit von inhalativen β -Mimetika bei Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis lassen sich in der Literatur viele Studien finden. In Tabelle 4.1 sind einige dieser Studien exemplarisch zusammengestellt.

Studie	N	β -Mimetikum	Parameter	Einfluss
Ho et al. 1991	21	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Therapiegr. ⁵ schlechter
Mallol et al. 1987	79	Fenoterol	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁵ besser
		Fenoterol + IB	KH ² Aufenthalt	Therapiegr. ⁵ besser
Wang et al. 1992	62	Albuterol +/o IB	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Sauerst. ³ Sättigung	Therapiegr. ⁵ schlechter
			KH ² Aufenthalt	Kein Effekt.
Dobson et al. 1998	52	Albuterol	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt.
			Sauerst. ³ Sättigung	Kein Effekt.
			KH ² Aufenthalt	Kein Effekt
Lines et al. 1990	49	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Therapiegr. ⁵ schlechter
			Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
Goh et al. 1997	120	Albuterol oder IB	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Anz. ⁴ Inhalationen	Kein Effekt
			KH ² Aufenthalt	Kein Effekt
Chowdhury et al. 1995	89	Albuterol +/o. IB	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			KH ² Aufenthalt	Kein Effekt
Alario et al. 1992	74	Metaproterenol	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁵ besser
Schuh et al. 1990	40	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Therapiegr. ⁵ besser
			Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁵ besser
			KH ² Aufnahme	Kein Effekt
Klassen et al. 1991	83	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Kein Effekt
			Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁵ besser
			KH ² Aufnahme	Kein Effekt
Gadomski et al. 1994 (Juni)	88	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Kein Effekt
			Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			KH ² Aufnahme	Kein Effekt
Gadomski et al. 1994 (Januar)	128	Albuterol	Sauerst. ³ Sättigung	Kein Effekt
			Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
Schweich et al. 1992	25	Albuterol	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁵ besser
			KH ² Aufnahme	Kein Effekt
			Sauerst. ³ Sättigung	Therapiegr. ⁵ schlechter / Kein Effekt

Tabelle 4.1: Inhalative β -Mimetika bei Bronchiolitis (Van Woensel et al. Jun. 2000)

- 1: Std. Schwere Score = „standardized severity score“
2: KH = Krankenhaus
3: Sauerst. = Sauerstoff
4: Anz. = Anzahl
5: Therapiegr. = Therapiegruppe

Ob Bronchodilatoren zu einer Verbesserung bei Bronchiolitis führen, bleibt auch nach dem ausführlichen Literaturstudium fraglich (Kellner et al. 2000). Schaut man sich die in Tabelle 4.1 aufgelisteten Studien an, so wurde in den überwiegenden Fällen kein Effekt durch die Inhalation mit Bronchodilatoren festgestellt. Demnach scheinen β -Mimetika höchstens einen geringen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben.

Einige Studien demonstrieren einen positiven Effekt auf die Schwere der Erkrankung (Alario et al. 1992; Schuh et al. 1990 und Mallol et al. 1987). Flores et al. (1997) behaupten hingegen, dass der zum Teil beobachtete positive Effekt einem Placebo-Effekt gleicht. Demgegenüber stehen mehrere Studien, in denen ein negativer Effekt durch die Bronchodilatoren erörtert wurde. So wurde zum Beispiel ein paradoxer Abfall der Sauerstoffsättigung nach Inhalation mit Bronchodilatoren beobachtet (Ho et al. 1991; Wang et al. 1992 und Lines et al. 1990). Dieses scheint jedoch keine direkte Wirkung des β -Mimetikums zu sein. So wiesen O'Callaghan et al. schon 1989 daraufhin, dass alle Medikamente, die als Aerosol verabreicht werden, zu einem paradoxen Effekt mit Atemnot und vermehrtem Giemen führen können.

Letztlich lassen sich die angeführten Studien (Tabelle 4.1) auf Grund verschiedener Einschlusskriterien, verschiedener Medikamente in unterschiedlichen Dosierungen und den unterschiedlichen Zielen, die die einzelnen Studien verfolgen, schlecht vergleichen (Van Woensel et al. Jun. 2000).

In der akuten Phase der Erkrankung inhalieren die Kinder häufig alle 2 bis 3 Stunden. Die Nebenwirkungen von β -Mimetika sind unter dieser hohen Inhalationsfrequenz erhöht (Martinati et al. 1996). So sind Nebenwirkungen wie Muskelzittern und Tachykardie nur zwei von vielen möglichen (Reisman et al. 1988). Wang et al. beschreiben 1992 einen Fall, bei dem es zu einer schweren Nebenwirkungssymptomatik auf Grund von Bronchodilatoren gekommen ist. Dieses bleibt sicherlich jedoch einer der Einzelfälle unter den vielen mit Bronchodilatoren behandelten Kindern.

Newcomb fand schon 1989, dass die Mehrheit der Ärzte Bronchodilatoren nutzen würde, obwohl es nicht empfohlen werde. Eine Erklärung, warum so viele Ärzte β -Mimetika - trotz fraglicher Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen - verordnen, liegt in dem Verständnis der zugrunde liegenden Pathologie. Wie bereits unter Punkt 4.3.1 angesprochen, betrachten viele Ärzte die Bronchiolitis wie eine bronchiale reaktive Erkrankung im Sinne eines Asthmas, anstelle einer Viruserkrankung, die durch ein bronchiales Ödem charakterisiert ist (Klassen 1997). Auch Barr et al. (2000) wiesen daraufhin, dass β -Mimetika zwar die Atemwegsmuskulatur relaxieren können, der kleinere Atemwegsdurchmesser bei einer RSV-Bronchiolitis, bedingt durch das Ödem und die Zelltrümmer, jedoch unbeeinflusst bleibt. Nach Balfour-Lynn (1996) ist es somit auch pathophysiologisch klar, dass β -Mimetika keinen wesentlichen Effekt haben können.

Auf dieser Aussage basierend haben Perlstein et al. 1999 einen Leitfaden entwickelt, nachdem keine routinemäßige Verordnung von β -Mimetika mehr durchgeführt werden sollte. In einer nachfolgenden Studie überprüften Perlstein et al. (1999) ihre Empfehlung. Es wurden signifikant weniger β -Mimetika verordnet, ohne dass es zu einem schlechteren Outcome oder einer Abnahme der Zufriedenheit der Eltern kam. Gleichzeitig führte diese Maßnahme zu einer deutlichen Kostenreduktion.

Trotz des Verständnisses der Pathophysiologie sprechen immer wieder Studienergebnisse für eine Therapie mit β -Mimetika bei Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis. Möglicherweise liegt dieses mit daran, dass mit früheren Methoden nicht alle Effekte erkannt werden konnten. So zeigten Modl et al. (2000) anhand einer neueren Methode (RVRTC) zur Messung der Lungenfunktion eine signifikante Verbesserung bei einigen Kindern, die mit früheren Methoden nicht aufzuzeigen waren.

Da die Wirksamkeit von β -Mimetika nicht sicher widerlegt ist, empfehlen Perlstein et al. (1999) weiterhin einen einmaligen Versuch mit β -Mimetika durch zu führen, diesen aber nur fortzusetzen, wenn er zu Erfolg geführt hat. Rodriguez (1999) ist sich ebenfalls der kontroversen Meinungen bezüglich der Therapie mit β -Mimetika bewusst und empfiehlt die Inhalationen auf die ersten 48 Stunden zu limitieren. Auch Adcock et al. (1998) ent-

warfen einen Leitfaden, in dem die Inhalation mit Albuterol auf 24 Stunden beschränkt war und stellten fest, dass sie Kosten einsparen konnten, ohne dass es zu einer Verstärkung der Morbidität oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes kam. Es scheint, als ob Bronchodilatoren einen Kurzeffekt bei der RSV-Bronchiolitis haben, als Basistherapie aber nicht sinnvoll sind (Van Woensel et al. Jun. 2000).

Als Resümee bleibt meiner Meinung nach, dass jeder Arzt die Auswirkung seiner Anordnungen kritisch betrachten sollte. Er kann im Zweifelsfall bei vorzeitigem Beenden einer nicht wirksamen Therapie Kosten einsparen und Nebenwirkungen vermeiden. Sicher sagen lässt sich wohl nur, dass sich schwere Verläufe als Folge der RSV-Erkrankung durch die Therapie mit Bronchodilatoren nicht verhindern lassen (Varnholt et al. 1996).

4.3.4.2 Kortikosteroide

Unter Punkt 3.5.1 (Seite 19) wird deutlich, dass bei 8,2% der RSV-Bronchiolitiden durch die Studienärzte ein inhalatives Cortison verordnet wurde. Dem gegenüber stehen 22% der RSV-negativen Bronchiolitiden, bei denen eine Behandlung mit einem inhalativen Cortison durchgeführt wurde.

Lokal angewandte Kortikosteroide haben keine nachteiligen Effekte im Sinne von Nebenwirkungen, erklärte Panitch 2001. Sicherlich ist das Risiko für systemische Nebenwirkungen bei einer inhalativen Therapie gering, ganz ohne Risiko ist aber wohl keine medikamentöse Therapie.

Panitch beschrieb 2001, dass inhalative Steroide in der Bronchiolitis-Therapie keinen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Wong et al. (2000) beobachteten Kinder, die inhalatives Fluticason zur Therapie der akuten Bronchiolitis verordnet bekommen hatten, und solche die eine entsprechende Behandlung nicht erhielten. Dabei stellten sie fest, dass es neun Monate nach der Entlassung keinen signifikanten Unterschied in der Lungenfunktion oder dem Auftreten von nächtlichem Husten gab. Auch scheint inhalatives Budesonid nicht zu einer Abschwächung der Symptome, zur Verkürzung des Aufenthaltes oder zur Vermeidung der Rehospitalisation bei RSV-Bronchiolitis zu führen (Cade et al. 2000). Auch belegten Cade et al. (2000), dass die Budesonidtherapie keinen Einfluss auf die Anzahl der nachfolgenden Arztbesuche hatte.

Doch wurde der Einfluss der Kortikosteroidtherapie nicht nur auf die akute Bronchiolitis in verschiedenen Studien untersucht. Es gibt auch Hinweise dafür, dass es nach unteren Luftwegserkrankungen mit RSV zu Langzeitfolgen kommt, wie zum Beispiel reaktive Atemwegserkrankungen oder rezidivierendes Giemen (Henry et al. 1983). Auch zur Beeinflussung dieser Folgekomplikationen durch Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in der akuten Erkrankungsphase existieren Studien. Reijonen et al. (1996) beschrieben, dass sich die Entwicklung eines Asthmas als Folge der Bronchiolitis nicht durch Budesonidinhalationen vermeiden ließen. Auch Richter et al. beobachteten 1998, dass die Inhalation mit Budesonid über 6 Wochen nicht das Giemen nach RSV-Infektionen (im Alter < 12 Monaten) verhindern konnten.

Nach dem Literaturstudium scheint es, als ob die Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden bei RSV-Infektionen weder hilfreich in der Therapie der akuten Erkrankung ist, noch als Präventionsmaßnahme vor Komplikationen schützt.

4.3.5 Systemische Kortikosteroide

Unsere Studienärzte haben bei 15,8% der RSV-Bronchiolitiden ein intravenöses Cortison verabreicht. Es wurde häufiger eine Behandlung mit einem intravenösen als mit einem inhalativen Cortison (8,2%) bei den RSV-Bronchiolitiden durchgeführt. Im Vergleich zu den RSV-positiven Bronchiolitiden wurde bei den RSV-negativen Bronchiolitiden signifikant häufiger (29,0%) ein intravenöses Cortison angeordnet (Punkt 3.5.1). Dieses verwundert etwas, da RSV-Bronchiolitiden als klinisch schwerer als solche anderer Ätiologie gelten und man daher auch häufiger die „energischere“ systemische Kortisongabe erwartet hätte.

Brand et al. stellten 2000 bei der Beobachtung von 110 Krankenhäusern in den Niederlanden fest, dass in über 50% der Bronchiolitiden Steroide (systemisch oder inhalativ) verabreicht worden sind. Hesselmar et al. (2001) fanden mit ihrer Studie heraus, dass Kinder, die wegen einer RSV-Infektion in einem Krankenhaus in Schweden therapiert wurden, in der RSV-Saison 1995/1996 in 91% ein orales Kortikosteroid erhielten.

Die Wirksamkeit der systemischen Steroide bei (RSV-) Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis wird in der Literatur immer wieder aufs Neue diskutiert. Betrachtet man die Tabelle 4.2, so ist der Vergleich einzelner Studien bezüglich der Therapie mit Kortikosteroiden schwierig, da in der Regel unterschiedliche Studienbedingungen vorliegen (Buckingham et al. 2002). Zudem beziehen sich die Studien häufig nicht auf den auslösenden Erreger, zum Beispiel RSV (Buckingham et al. 2002).

Studie	N	Kortikosteroid (Tage)	Parameter	Einfluss
Oski et al. 1961	20	Dexamethason (2)	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁴ besser
			Dauer - Sauerst. Th. ³	Therapiegr. ⁴ besser
			Dauer - KH Aufenth. ²	Therapiegr. ⁴ besser
Sussman et al. 1964	59	Dexamethason (14)	Krankheitsschwere	Kein Effekt
Dabbous et al. 1966	44	Methylprednisolon (2)	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Dauer - KH Aufenth. ²	Therapiegr. ⁴ besser
Leer et al. 1969	297	Betamethason (3)	Krankheitsschwere	Kein Effekt
Tal et al. 1983	32	Dexamethason (3)	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁴ besser
Springer et al. 1990	50	Hydrocortison, Prednisolon (8)	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Lungenfunktion	Kein Effekt
			Dauer - KH Aufenth. ²	Kein Effekt
Connolly et al. 1969	95	Prednisolon (7)	Krankheitsschwere	Kein Effekt
Roosevelt et al. 1996	118	Dexamethason (3)	Dauer - Sauerst. Th. ³	Kein Effekt
			Std. Schwere. Score ¹	Kein Effekt
Klassen et al. 1997	67	Dexamethason (3)	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Sauerstoffsättigung	Kein Effekt
			Dauer - KH Aufenth. ²	Kein Effekt
De Boeck et al. 1997	29	Dexamethason (3)	Std. Schwere Score ¹	Kein Effekt
			Sauerstoffsättigung	Kein Effekt
			Lungenfunktion	Kein Effekt
			Dauer - KH Aufenth. ²	Kein Effekt
Van Woensel et al. 1997	54	Prednisolon (7)	Std. Schwere Score ¹	Therapiegr. ⁴ besser
			Länge der Beatmung	Therapiegr. ⁴ besser
			Dauer - KH Aufenth. ²	Therapiegr. ⁴ besser

Tabelle 4.2: Systemische Steroide bei Bronchiolitis (Van Woensel et al. Jun. 2000)

- 1: Std. Schwere Score = „standardized severity score“
2: KH Aufenth. = Krankenhausaufenthalt
3: Sauerst. Th. = Sauerstofftherapie
4: Therapiegr. = Therapiegruppe

Betrachtet man die Tabelle 4.2, so stellt man fest, dass in den meisten Studien kein Unterschied zwischen den mit systemischen Kortikosteroiden behandelten Patienten und denen, die eine entsprechende Therapie nicht erhielten, beobachtet wurde.

Wie schon Varnholt et al. (1996) zeigten, lassen sich schwere RSV-Erkrankungen nicht durch die Verabreichung von systemischen Kortikosteroiden vermeiden. Auch haben Studien beschrieben, dass systemische Steroide keinen Einfluss auf den akuten Verlauf der Bronchiolitis haben. So zeigten Mejías et al. (2004) zum Beispiel, dass durch die Therapie mit Kortikosteroiden weder die Anzahl der Tage auf der Intensivstation, noch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes positiv beeinflusst werden konnten.

Panitch (2001) dagegen erklärt, dass durch die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden bei Bronchiolitis die Dauer der Symptome sowie die Zeit des Krankenhausaufenthaltes reduziert werden. Roosevelt et al. (1996) stellten keinen positiven Effekt durch die Verabreichung von Dexamethason fest und schlossen daraus, dass Steroide keinen Nutzen in der Therapie von Bronchiolitis haben und der in der Literatur beschriebene positive Effekt eher durch den Placebo-Effekt zu erklären ist.

Obwohl in der Literatur die Daten zur Sicherheit und Nützlichkeit von Kortikosteroiden immer wieder kontrovers diskutiert werden, zeigt die Beobachtung des Klinikalltages, dass Steroide weiterhin häufig verschrieben werden (McGowan et al. 1992).

Geht man davon aus, dass systemische Kortikosteroide keinen, oder nur geringen, Effekt auf die akute Erkrankung haben, so könnte eine Begründung, warum sie dennoch zur Therapie eingesetzt werden, die Prävention vor Folgeerkrankungen der RSV-Bronchiolitis sein. Wie bereits unter Punkt 4.3.4.2 beschrieben, erklärten Henry et al. (1983) dass es nach unteren Luftwegserkrankungen mit RSV zu Langzeitfolgen kommt. Sigurs et al. erläuterten 2000, dass die RSV-Bronchiolitis der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthmas sei. Van Woensel et al. zeigten 2000 (Aug.), dass die Langzeitfolgen einer RSV-Bronchiolitis nicht durch die Verabreichung von Prednisolon verhindert werden können. Es scheint, als ob systemische Steroide keinen präventiven Effekt bei der akuten Bronchiolitis haben.

Als Empfehlung nach der Lektüre vieler Studien bleibt, dass die systemische Kortikosteroidtherapie bei RSV-Infektionen nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden kann (Buckingham et al. 2002). Es ist möglich, dass systemische Steroide bei bestimmten Untergruppen von Patienten nützlich sind (Buckingham et al. 2002). So empfehlen Adcock et al. (1998) zum Beispiel Kortikosteroide nur dann zur Therapie heranzuziehen, wenn ein hyperreaktives Atemwegssystem bereits bekanntermaßen bei dem Patienten vorliegt.

4.3.6 Antibiotika

Bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis werden nach wie vor häufig Antibiotika verordnet. Diese Aussage lässt sich anhand der Literatur, aber auch mittels der Ergebnisse dieser Studie belegen, und soll nun diskutiert werden.

Dank unserer Studie lässt sich feststellen, dass im Zeitraum November 1999 bis Oktober 2001 in den entsprechenden Kliniken eine Antibiotikagabe in über 30% der erkrankten Kinder mit Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis (Punkt 3.5.1; Seite 19) erfolgte.

In der Literatur gibt es weitere Studien, die sich bereits mit der Antibiotikatherapie bei Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis beschäftigt haben. Brand et al. (2000) führten eine Studie in den Niederlanden durch. Dabei zeigten sie, dass im Kindesalter in 2/3 aller Bronchiolitiden ein Antibiotikum verordnet wurde. Wilson et al. fanden 2001 bei einer Untersuchung in 10 Kinderkrankenhäusern in den USA heraus, dass bei unteren viralen Atemwegserkrankungen in 0 bis 15% Antibiotika verordnet wurde. Eine weitere, in Europa durchgeführte Studie (Huchon et al. 1996) ergab, dass die betreuenden Ärzte sogar in 87% aller akuten Bronchiolitiden ein Antibiotikum verschrieben haben.

Bei der Analyse unserer Studienergebnisse fällt weiter auf, dass 38.1% der RSV-erkrankten Kinder ein Antibiotikum erhalten haben. Bei Aufnahme in die Klinik wurde stets ein RSV-Schnelltest durchgeführt. Das Ergebnis stand den Klinikärzten zur Verfügung. Man würde nun erwarten, dass prozentual weniger RSV positive Kinder ein Antibiotikum erhalten haben, als die RSV negativen Kinder. Dieses zeigt sich bei unseren Ergebnissen nicht (RSV positiv 38.1% vs. RSV negativ 34.1%). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Zwar beziehen sich die Ergebnisse unter Punkt 3.5.1 (Seite 19) auf die im Labor durchgeführten PCRs und nicht auf die bei Aufnahme durchgeführten Schnellteste, aber es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse in den überwiegenden Fällen übereinstimmen. Ebenso stellten Huchon et al. (1996) fest, dass selbst bei dem Nachweis eines viralen Erregers als Ursache des Luftweginfektes in 71% ein Antibiotikum verordnet wurde. Auch Adcock et al. wiesen 1997 auf die widersprüchliche Verordnung eines Antibiotikums bei viralen Infekten hin. Sie stellten fest, dass es keinen signifikanten Unterschied gab, egal ob die behandelnden Ärzte von einem viralen Erreger als Ursache wussten oder nicht.

Es gibt immer wieder Studien, die sich mit dem Gebrauch von Antibiotika bei unteren Luftwegserkrankungen beschäftigen. Dieses deutet auf das Problem der behandelnden Ärzte hin, die sich entscheiden müssen, ob eine virale oder eine bakterielle Ursache als Auslöser vorliegt (Henderson et al. 2001). Wie oben schon beschrieben ist es häufig so, dass sogar trotz typischer Befunde und Symptome einer RSV-Erkrankung, ja selbst bei positivem RSV-Test, ein Breitbandantibiotikum durch die behandelnden Ärzte verschrieben wird (Purcell et al. 2002). Der Gedanke, der vermutlich hinter einer antibakteriellen Therapie bei einer nachgewiesenen oder vermuteten viralen Erkrankung steht, mag der sein, dass es sich zusätzlich um eine Superinfektion mit einem Bakterium handeln könnte. Viele Studien zeigten jedoch, dass bakterielle Superinfektionen bei RSV-Erkrankungen sehr selten sind. Hall et al. (1988) erklärten, dass eine bakterielle Superinfektion bei 0,6% der nachgewiesenen RSV-Erkrankungen vorlag, während Antonow et al. (1998) bei 1,5% der getesteten Kinder mit Bronchiolitis ein Bakterium sowie RSV als Erreger nachwiesen. So mag es sicher sein, dass im Einzelfall eine zusätzliche bakterielle Infektion vorliegt (McGregor et al. 2002). In der Regel ist eine entsprechende Sorge jedoch unbegründet.

Die Sorge der Ärzte bezüglich einer Superinfektion scheint stärker zu sein, wenn auf den durchgeführten Röntgenbildern Infiltrate zu sehen sind, das Kind jünger als 3 Monate ist oder als Symptom Giemen aufweist (Purcell et al. 2002). Auch der Versuch anhand bestimmter Befunde auf den Erreger zu schließen, ist letztlich nicht zuverlässig. So beweisen eine Leukozytose, ein CRP-Anstieg oder lobuläre Infiltrate im Röntgenbild eine bakterielle Infektion nicht (Saijo et al. 1996, Ruuskanen et al. 1985 und Dawson et al. 1990). Ebenso ist Fieber (Adcock et al. 1998) kein Hinweis für eine bakterielle Ursache der Erkrankung.

Es gibt inzwischen Studien, die darauf hindeuten, dass die übermäßige Therapie mit Antibiotika bei Luftwegsinfekten mit Nachteilen für die Kinder behaftet ist. So scheint das Risiko für eine bakterielle Superinfektion bei Kindern erhöht, wenn diese zuvor bei einer RSV-Erkrankung bereits mit einem Antibiotikum behandelt worden sind (Hall et al. 1988 und Baker et al. 1999). Auch nimmt die Resistenzentwicklung der Erreger gegen die vorhandenen Antibiotika auf Grund von unnötigen Verordnungen immer weiter zu (Wang et al. 1999).

Um den übermäßigen Gebrauch von Antibiotika einzuschränken, gibt es in der Literatur verschiedene Ratschläge bezüglich der antimikrobiellen Therapie. So empfehlen Gavin et al. (1996) z.B. ein Antibiotikum bei Bronchiolitis nur so lange zu verabreichen, bis das Ergebnis der Nasopharyngealprobe für einen Virus positiv oder die Blutkultur negativ ist. Adcock et al. (1998) hingegen empfehlen nur dann ein Antibiotikum zu geben, wenn sehr hohes Fieber oder eine Erhöhung der weißen Blutkörperchen über 15000 vorliegt.

Zusammenfassend bleibt also zu mutmaßen, dass viele Antibiotika von den Ärzten falsch eingesetzt werden (Principi et al. 1981). Die meisten unteren Luftwegserkrankungen sind viraler Ursache und heilen spontan ohne die Gabe von Antibiotika (Esposito et al. 2001). Sicherlich lassen sich schwere RSV-Erkrankungen nicht durch die Gabe eines Antibiotikums verhindern (Varnholt et al. 1996). Das Stellen der richtigen Diagnose könnte also zur Reduktion der Antibiotikaverordnungen führen und damit das Risiko für bakterielle Superinfektionen und zunehmende Resistenzentwicklung der Erreger vermindern (Hall et al. 1988). Auch könnte eine deutliche Kostenreduktion durch das Weglassen von Antibiotika erreicht werden (Antonow et al. 1999).

4.4 Apparative Therapie

Die Effektivität der medikamentösen Therapie bei der Bronchiolitis wird in der Literatur häufig in Frage gestellt (Weitkamp et al. 2000). Die apparative Medizin dagegen erscheint als unterstützende Maßnahme unverzichtbar, um eine Besserung des Allgemeinzustandes des Patienten zu bewirken. Unter diesem Gesichtspunkt sollen im Folgenden die Versorgung des Kindes auf der Intensivstation, die Gewährleistung der Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr sowie die Sicherung der Atemfunktion diskutiert werden.

4.4.1 Flüssigkeitszufuhr und Nahrungsaufnahme

Etwa 1-2% aller Kinder mit RSV-Infektionen werden ins Krankenhaus aufgenommen (Simoes 1999). Der Autor beschreibt Fütterungsschwierigkeiten als eine der Hauptursachen für die Einweisung in diesen Fällen. Demnach ist die Dehydratation häufig der Grund, der bei RSV-Infektionen zur Krankenhausaufnahme der Kinder führt (Kuzel et al. 1993).

Die Flüssigkeits- beziehungsweise Nahrungszufuhr als unterstützende Maßnahme während des Krankenhausaufenthaltes scheint somit eine der wenigen unumstrittenen Behandlungsmöglichkeiten bei Bronchiolitis (Rakshi et al. 1994) zu sein. Perlstein et al. (1999) geben in Übereinstimmung hiermit in ihrem Leitfaden zur Therapie der Bronchiolitis als wichtigsten Punkt neben der Oxygenierung (siehe Punkt 4.3.1) die Rehydratation an.

Bei der Rehydratation muss zwischen der oralen und der intravenösen Zufuhr unterschieden werden. Rodriguez weist 1999 in seinen Empfehlungen zur Behandlung der RSV-Infektion darauf hin, dass die orale Nahrungsaufnahme ab einer Atemfrequenz von mehr als 60 Atemzüge pro Minute oft nicht mehr möglich sei. Bei einer bestehenden Dehydratation werde dann eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution nötig (Rodriguez 1999). Fitzgerald et al. (2004) empfehlen, von einer oralen auf eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr umzustellen, wenn die Sauerstoffsättigung unter 93% liegt, eine sichtbare Ermüdung beim Trinken auftritt oder klare Zeichen einer akuten Dyspnoe wie Einziehungen vorliegen. Nasogastrische Sonden, so die Autoren weiter, eignen sich hauptsächlich in der Erholungsphase. Das Legen einer nasogastrischen Sonde kann jedoch durch die Dekompression des Magens zu einem verbesserten Allgemeinzustand des Kindes führen (Gavin et al. 1996).

Unseren Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass 32,9% der Kinder mit RSV-Nachweis intravenös Flüssigkeit substituiert bekamen. Kinder mit Bronchiolitis/ obstruktiver Bronchitis ohne RSV-Nachweis erhielten in nur 25,3% der Fälle über die Vene Flüssigkeit zugeführt. Dieser Unterschied ist signifikant. Magensonden erhielten nur 5,2% der Kinder mit RSV-Bronchiolitis, bei den Kindern ohne RSV-Nachweis waren es lediglich 3,0% (siehe Punkt 3.5.2).

Nach Rakshi et al. (1994) ist das Risiko für Elektrolytentgleisungen oder das Entstehen einer Azidose gering, solange kein schwerer Verlauf der Bronchiolitis vorliegt. Brand et al. (2000) empfehlen, die Patienten aus dem Krankenhaus zu entlassen, sofern die Atmung stabil sowie die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gewährleistet sind.

4.4.2 Intensivtherapie

Willson et al. (2001) beobachteten Kleinkinder, die wegen eines unteren viralen Luftweginfektes in ein Krankenhaus aufgenommen worden waren. Ihre Untersuchung umfasste 10 Kinderkrankenhäuser, in denen zwischen 19 – 56% der erfassten Kinder auf einer Intensivstation betreut wurden. Hall beschrieb 1999, dass 15-30% der RSV-Infektionen bei hospitalisierten Kindern so kompliziert verliefen, dass eine Intensivtherapie notwendig wurde.

Vergleicht man die Beobachtungen von Willson et al. (2001) und Hall (1999) mit unseren Ergebnissen (Punkt 3.5.2), so fällt auf, dass während unserer Studie deutlich weniger, nämlich nur 3.9% (RSV positiv) bzw. nur 2.9% (RSV negativ) der Kinder, intensivpflichtig wurden.

Joffe et al. (1999) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass Kinder, die während einer RSV-Saison von neonatalen Intensivstationen entlassen worden waren, signifikant häufiger bei einer nachfolgenden RSV-Erkrankung intensivpflichtig wurden. Navas et al. zeigten 1992, dass statistisch betrachtet das Risiko für ein Kind, durch eine RSV-Infektion intensivpflichtig zu werden, größer ist, wenn neben der akuten Infektion einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Frühgeburtlichkeit, Lebensalter unter sechs Wochen, eine BPD, ein Herzfehler oder ein Immundefekt.

Fitzgerald et al. (2004) empfehlen, die Kinder auf einer Intensivstation zu behandeln, sobald die Sauerstoffsättigung unter 90% abfällt oder Apnoen auftreten. Willson et al. (2001) stellten jedoch fest, dass die meisten Kinder mit unteren viralen Luftwegsinfekten, die auf einer Intensivstation betreut wurden, nicht intubiert waren. So stellten zum Beispiel Prais et al. (2003) fest, dass von 129 Kindern, die mit einer akuten Bronchiolitis intensivmedizinisch betreut wurden, nur 28,7% mechanisch beatmet werden mussten. Willson et al. (2001) schließen darauf, dass es neben der mechanischen Beatmung weitere Faktoren geben müsse, die für eine Intensivtherapie ausschlaggebend seien.

4.4.3 Apparative Atemunterstützung

Es gibt viele verschiedene Formen der apparativen Atemunterstützung. Die am häufigsten verwendete maschinelle Atemhilfe bei der Bronchiolitis im Kindesalter ist CPAP (Beasley et al. 1981). Fitzgerald et al. (2004) erklärten, dass durch nasopharyngeales CPAP oder CPAP per Maske häufig eine endotracheale Intubation vermieden werden könne. CPAP ist in der Therapie bei Klinikern eine beliebte Maßnahme, die mit kurzen Beatmungszeiten bei Kindern mit ANS assoziiert wird (Kercsmar et al. 2003).

Hesselmar et al. (2001) stellten fest, dass - in der Wintersaison 1994/1995 sowie 1995/1996 - nur 1,5% der Kinder, die mit einer RSV-Infektion im Krankenhaus betreut worden waren, eine Therapie mit CPAP oder eine Beatmung erhielten. Willson et al. (2001) fanden dagegen im Rahmen ihrer Untersuchung heraus, dass Kinder, die mit einem unteren viralen Luftwegsinfekt intensivmedizinisch aufgenommen waren, in 0 – 26% der Fälle intubiert waren (Beobachtung in 10 Krankenhäusern). Laut Gavin et al. (1996) wurden 2% der Kinder, die mit einer Bronchiolitis im Krankenhaus therapiert wurden, beatmet. 9 Kinder erhielten zur Unterstützung CPAP, 15 Patienten IPPV. Auch Stott et al. (1985) beobachteten, dass etwa ein bis zwei Prozent der Kinder mit RSV-Erkrankung so schwer erkrankten, dass sie beatmet werden mussten.

Stretton et al. (1992) stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Beatmungspflicht bei Kindern mit RSV-Infektion und der Frühgeburtlichkeit, einem geringen Lebensalter sowie einem geringen Körpergewicht fest. Demnach stellt die RSV-Infektion als solche ihrer Meinung nach kein erhöhtes Risiko dar, beatmungspflichtig zu werden im Vergleich zu Luftwegserkrankungen anderer Genese. Dieser Meinung waren auch Outwater et al. (1984), als sie erforschten, ob das Risiko der Kinder, beatmungspflichtig zu werden, in einem signifikanten Zusammenhang zum RSV-Nachweis der Infektion steht.

Weitere Beatmungsoptionen sind die Hochfrequenzbeatmung und die ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung). Für diese beiden Beatmungsformen gibt es jedoch keine aussagekräftigen Studien zur RSV-Erkrankung.

Die ECMO als Therapiemöglichkeit des ARDS in Folge einer schweren RSV-Infektion birgt eine beträchtliche Komplikationswahrscheinlichkeit und ist außerdem mit hohem materiellem und personellem Aufwand verbunden (Varnholt et al. 1996). Laut Lasch et al. (1994) sollte man daher, sofern nicht eine akute Hypoxämie vorliegt, mindestens eine Woche abwarten, ob eine Besserung mit anderen Methoden erreicht werden kann. Black (2003) hingegen hält die ECMO für eine gute Option bei Patienten mit einer schweren RSV-Erkrankung, die nicht mit einer mechanischen Beatmung versorgt werden können.

Willson et al. (2001) stellten fest, dass oft ein großes Ungleichgewicht zwischen der beschriebenen Schwere der Erkrankung und der Intubationshäufigkeit vorliegt und begründeten diesen Sachverhalt mit den durch die Intensivtherapie entstehenden Kosten.

Mit unserer Studie wiesen wir eine apparative Atemunterstützung nur in sehr seltenen Fällen nach. 0,9% (4 von 448) der Kinder mit RSV-Bronchiolitis und 0,2% (1 von 528) der Kinder ohne RSV-Nachweis erhielten nasales CPAP. Eine maschinelle Beatmung nach Intubation bekamen 3 von 448 Kindern mit RSV-Nachweis (0,7%) und 6 von 528 Kindern ohne RSV-Nachweis (1,1%). Siehe hierzu Punkt 3.5.2.

Unter welcher Voraussetzung entscheiden Kliniker, ob ein Kind beatmungspflichtig wird?

Rodriguez beschrieb 1999, dass Kinder dann beatmungspflichtig werden, wenn es zu einem Sauerstoffsättigungsabfall kommt, rezidivierende Apnoen auftreten oder eine starke Azidose vorliegt. Ebenso empfehlen Brandenburg et al. (1997) ein Kind dann zu intubieren, wenn eine Hypercapnie ($PCO_2 > 8\text{kPa}$ und $pH < 7,2$), eine Hypoxämie ($SaO_2 < 85\%$ bei Sauerstoffgabe von 60%), rezidivierende Apnoen und Bradykardien oder eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes auftritt.

Randolph et al. (2003) zeigten, dass die Bronchiolitis bei Kindern die häufigste Diagnose ist, die zu Beatmungszeiten über 24 Stunden hinaus führt. Kinder haben im Gegensatz zu Erwachsenen insgesamt jedoch relativ kurze Beatmungszeiten und werden selten länger als 28 Tage beatmet (Randolph et al. 2003).

4.5 Krankenhausaufenthalt

Die meisten RSV-Infektionen im Kindesalter führen nicht zu einem Krankenhausaufenthalt, sondern lassen sich ambulant behandeln (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 1993).

Kommt es aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu einer Aufnahme in die Klinik, so dauert der Aufenthalt meistens zwischen zwei und drei Tagen (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 1993). Die Untersuchung von Hesselmar et al. (2001) zeigte eine Krankenhausaufenthaltsdauer bei RSV-Infektionen im Kleinkindalter von 7 Tagen beziehungsweise 5 Tagen (Median) in den aufeinander folgenden Wintern 1994/1995 und 1995/1996. Übereinstimmend erklärten Miedema et al. (2001), dass die Länge des Aufenthaltes bei der RSV-Infektion im Durchschnitt 6 Tage betrage. Perlstein et al. (2000) erstellten einen Leitfaden zur Therapie der Bronchiolitis, in dem auch die Aufenthaltsdauer definiert wurde. Die Umsetzung dieser Richtlinien führte dazu, dass der Zeitraum des Aufenthaltes signifikant verkürzt werden konnte (Median vorher 2 Tage [1-16 Tage]; Median nachher 2 Tage [1-11]).

Wie unter Punkt 4.2.5 beschrieben, scheinen die meisten medikamentösen Interventionen keinen Einfluss auf den Verlauf der akuten Bronchiolitis zu haben. Somit beeinflussen diese auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht.

Zudem scheint die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei unteren Luftwegsinfekten unabhängig vom auslösenden Erreger zu sein. So stellten Adcock et al. (1997) fest, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Länge des stationären Aufenthaltes zwischen RSV-positiven und RSV-negativen Patienten gab. Wir fanden hingegen einen hochsignifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Bezug auf RSV als auslösenden Erreger (siehe Punkt 3.6).

Unter dem Aspekt der inkompletten Genesung bei Entlassung sei noch einmal darauf hingewiesen (siehe auch Punkt 4.4.3), dass zur Entlassung eines Patienten nicht dessen vollständige Gesundung im Vordergrund steht. Viel mehr ist es ausreichend, wenn seine Ernährung gesichert ist und er keinen Sauerstoff mehr benötigt (Brand et al. 2000). Somit ist die Entlassung auch bei fortbestehendem Giemen möglich, da die Bronchiolitis in der Regel als einphasige Erkrankung verläuft (Adcock et al. 1998).

Perlstein et al. (1999) empfehlen folgende Entlassungskriterien in ihrem Leitfaden zur Behandlung der akuten Bronchiolitis:

1. Atemfrequenz unter 80/Minute;
2. Gewährleistung der oralen Hydratation;
3. Stabile Sauerstoffsättigung bei Raumluft;
4. Gegebenenfalls Fortführen der Therapie in Form der Gabe oraler Medikamente und Einbeziehung des Hausarztes.

4.6 Therapieempfehlungen bei Entlassung

Brand et al. fassten 2000 die Therapieempfehlungen, die in 110 Krankenhäusern bei Entlassung durch die behandelnden Ärzte ausgesprochen wurden, zusammen: 69% der Kinder erhielten tägliche Inhalationen mit β -Mimetika, 48% bekamen Steroidinhalationen und 6% erhielten Anticholinergika oder Antihistaminika.

Swingler et al. (2000) stellten fest, dass die an Bronchiolitis erkrankten Kinder im Durchschnitt 3,2 verschiedene Medikamente mit nach Hause bekamen. Ihrer Beobachtung nach erhielten 92,7% einen Bronchodilatator, 74% Paracetamol, 62,1% abschwellende Nasentropfen, 48% ein Antibiotikum und 27,1% ein weiteres oder mehrere andere Medikamente.

Auch wir beobachteten, dass die Kinder häufig mit Medikamenten nach Hause entlassen wurden. Übereinstimmend mit der Aussage von Brand et al. (2000) inhalierten über 60% aller Kinder mit einem β -Mimetikum nach Entlassung weiter. Im Vergleich zu den oben benannten Autoren fanden wir im häuslichen Rahmen seltener Steroidinhalationen und Therapien mit Antibiotika (siehe Punkt 3.7).

Unter Berücksichtigung der unter Punkt 4.2.5 angeführten Argumente, erscheinen diese Verordnungen fragwürdig. Brand et al. (2000) empfehlen entsprechend, nach der Entlassung des Kindes aus dem Krankenhaus keine Medikamente mehr zu verabreichen.

4.7 Familiäre Einschränkungen

Miedema et al. beschäftigten sich (2001) mit den familiären Einschränkungen und den zusätzlich anfallenden Kosten. Eltern von RSV-erkrankten Kindern, so die Autoren, mussten im Durchschnitt 0,3 Arbeitstage vor der Krankenhausaufnahme zu Hause bleiben und verbrachten während des Aufenthaltes 1,5 Arbeitstage (Median, [0 bis 9 Tage]) im Krankenhaus. Die Geschwister mussten 1,8 Tage (Median, [0 bis 12 Tage]) - in der Regel von Bekannten - beaufsichtigt werden. Die Eltern fuhren im Durchschnitt 118 Meilen (circa 190 km) pro Kind, um dieses im Krankenhaus besuchen zu können. Miedema et al. (2001) berechneten anhand ihrer Daten, dass eine normale RSV-Infektion im Kindesalter 2200 Dollar pro Kind für die stationäre Behandlung (keine Intensivtherapie) kostet. Weitere 295 Dollar sind für Arztbesuche, verlorene Arbeitstage und zusätzliche Kosten für die Familie (zum Beispiel zusätzliche Fahrtkosten) zu veranschlagen.

Somit verursacht die RSV-Bronchiolitis im frühen Kindesalter neben den Einschränkungen im Familienalltag (siehe hierzu auch Punkt 3.8) zusätzliche, auf den ersten Blick nicht sofort offensichtliche, Kosten.

4.8 Resümee der Diskussion

Ein Unterschied von RSV-Ätiologie zu Nicht-RSV-Ätiologie fand sich bei den klinischen Befunden nicht. Dies ist nicht erstaunlich für Husten und Giemen, weil sie zur Falldefinition gehörten, wohl aber für „bellenden Husten“ der lehrbuchhaft der PIV-Infektion zugeordnet wird, und auch „Apnoen“, die laut Lehrbuch bei RSV besonders zu fürchten sind.

Auch heutzutage benötigen viele Kinder in Folge einer RSV-Bronchiolitis nach wie vor eine stationäre Behandlung. Es scheint aber so, als ob es nicht so häufig wie anhand der Literatur erwartet, zu ernsthaften Verläufen mit intensivmedizinischer Betreuung kommt.

Weiterhin hat die Diskussion klar belegt, dass obwohl die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der Bronchiolitis umstritten ist, diese in Deutschland nicht rationaler erfolgt als in den übrigen in der Literatur beschriebenen Ländern.

5 Zusammenfassung

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst 1232 Kinder im Alter von 0 bis 36 Monaten mit obstruktiver Bronchitis und Bronchiolitis, die entsprechend der englischen Diagnose Bronchiolitis zusammengefasst werden. Neben der Untersuchung von Befunden und Symptomen geht es insbesondere um die Therapie der RSV-Bronchiolitis.

Die Erfassung der Daten erfolgte im Rahmen der PRI.DE-Studie. Die PRI.DE-Studie ist eine prospektive Studie, die es sich zum Ziel gesetzt hat, repräsentative Daten zur Erkrankungssituation der unteren Luftwegsinfekte im frühen Kindesalter durch RSV, PIV und IV zu sammeln. Von November 1999 bis Oktober 2001 wurden hierfür 3667 Kinder im Alter von 0 bis 36 Monaten in vier Städten Deutschlands (Bochum, Dresden, Freiburg und Hamburg) untersucht. Bei Einschluss der Kinder in die Studie wurde mit Einverständnis der Eltern ein Nasopharyngealsekret (NPS) zur Erregersuche entnommen.

Innerhalb des Patientenkollektives dieser Arbeit konnte bei 1104 Kindern ein NPS auf den Erreger untersucht werden, hierbei ließen sich bei 570 Kindern die folgenden auslösenden Erreger nachweisen: RSV (Respiratory Syncytial Virus) bei 465 Kindern, PIV (Parainfluenza Virus) bei 90 Kindern und IV (Influenza Virus) bei 31 Kindern. Die Dokumentation erfolgte anhand eines Fragebogens. Die Daten hierfür stammten aus einem Anamnese-gespräch mit den Eltern und der stationären Krankenakte des Kindes. Mit Hilfe eines Telefoninterviews wurde nach 14 Tagen der Krankheitsverlauf nachverfolgt. Bei anhaltender Krankheit wurde das Gespräch nach weiteren 14 Tagen wiederholt.

Den Schwerpunkt dieser Arbeit stellt die Untersuchung der medikamentösen und apparativen Therapie der Bronchiolitis, mit besonderem Augenmerk auf die RSV-Bronchiolitis, dar. Zudem werden in dieser Arbeit Alter, Geschlecht, saisonale Verteilung, Anamnese, Symptome bei Aufnahme, Röntgenbilder, Laborergebnisse, klinische Befunde, Krankenhausaufenthaltsdauer, Therapieempfehlung bei Entlassung und familiäre Einschränkungen untersucht. Die einzelnen Ergebnisse werden mit der internationalen Literatur verglichen und diskutiert.

Als Fazit dieser Arbeit ist besonders hervorzuheben, dass Mediziner häufig Medikamente verordnen, deren Effektivität in der Literatur umstritten ist. Somit erfolgt die Therapie der Bronchiolitis in Deutschland, insbesondere der RSV-Bronchiolitis, nicht rationaler, als in den übrigen in der Literatur beschriebenen Ländern.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

Abul-Ainine A, Luyt D. (2002)

Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial.
Arch Dis Child. Apr;86(4):276-9.

Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. (1998)

Standardizing the care of bronchiolitis.
Arch Pediatr Adolesc Med. Aug;152(8):739-44.

Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. (1997)

Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection.
Pediatr Infect Dis J. Sep;16(9):842-6.

Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. (1992)

The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children.
Am J Dis Child. Apr;146(4):412-8.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. (1993)

Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection.
Pediatrics. Sep;92(3):501-4.

Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. (1998)

Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis.
Pediatr Infect Dis J. Mar;17(3):231-6.

Appenzeller C, Ammann RA, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. (2002)

Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection.
Swiss Med Wkly. Jun 29;132(25-26):345-50.

Baker KA, Ryan ME. (1999)

RSV infection in infants and young children. What's new in diagnosis, treatment, and prevention?
Postgrad Med. Dec;106(7):97-9, 103-4, 107-8 passim.

Balfour-Lynn IM. (1996)

Why do viruses make infants wheeze?
Arch Dis Child. Mar;74(3):251-9.

Barker SJ. (1993)

Pulse oximetry.
In: Ehrenwerth J, Eisenkraft JB, eds. Anesthesia Equipment: Principles and Applications.
St Louis, MO: Mosby; 1993:249-263.

Barr FE, Patel NR, Newth CJ. (2000)

The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis.
J Pediatr. May;136(5):699-700.

Beasley JM, Jones SE. (1981)

Continuous positive airway pressure in bronchiolitis.
Br Med J (Clin Res Ed). Dec 5;283(6305):1506-8.

Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. (1998)

International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group.
Eur J Pediatr. Mar;157(3):215-20.

Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. (2001)

Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis.
Pediatr Pulmonol. Apr;31(4):284-8.

Black CP. (2003)

Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection.
Respir Care. Mar;48(3):209-31.

Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. (2004)

Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review.
Arch Pediatr Adolesc Med. Feb;158(2):119-26.

Brand PL, Vaessen-Verberne AA. (2000)

Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands. Dutch Paediatric Respiratory Society.
Eur J Pediatr. May;159(5):343-7.

Brandenburg AH, Jeannet PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Suter S, Neijens HJ, Osterhaus AD, Siegrist CA. (1997)

Local variability in respiratory syncytial virus disease severity.
Arch Dis Child. Nov;77(5):410-4.

Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. (1997)

Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children.
Lancet. Feb 1;349(9048):301-5.

Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. (1977)

Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants.
J Pediatr. Mar;90(3):382-6.

Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, Ottolini MG, Ramilo O, DeVincenzo JP. (2002)

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome.

J Infect Dis. May 1;185(9):1222-8. Epub 2002 Apr 16.

Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, Dassu D, Mason SA, Phillips A, Eglin R, Graham M, Chetcuti A, Chatrath M, Hudson N, Thomas A, Chetcuti PA. (2000)

Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis.

Arch Dis Child. Feb;82(2):126-30.

Carlsen KH, Larsen S, Orstavik I. (1987)

Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later recurrent obstructive airways disease.

Eur J Respir Dis. Feb;70(2):86-92.

Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. (1995)

The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial.

Ann Trop Paediatr. 15(1):77-84.

Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. (1969)

A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus.

Acta Paediatr Scand. Mar;58(2):116-20.

Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. (2000)

C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors.

Atherosclerosis. Mar;149(1):139-50.

Court SD. (1973)

The definition of acute respiratory illnesses in children.

Postgrad Med J. Nov;49(577):771-6.

Courtoy I, Lande AE, Turner RB. (1989)

Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia.

Clin Pediatr (Phila). Jun;28(6):261-4.

Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. (1966)

A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis.

Pediatrics. Mar;37(3):477-84.

Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. (1990)

The chest radiograph in acute bronchiolitis.
J Paediatr Child Health. Aug;26(4):209-11.

De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. (1997)

Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study.
J Pediatr. Dec;131(6):919-21.

Denny FW, Clyde WA Jr. (1986)

Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children.
J Pediatr. May;108(5 Pt 1):635-46.

Diniz EM, Vieira RA, Ceccon ME, Ishida MA, Vaz FA. (2005)

Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo. Jan-Feb;47(1):37-44.

Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. (1998)

The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis.
Pediatrics. Mar;101(3 Pt 1):361-8.

Donnelly LF. (2001)

Practical issues concerning imaging of pulmonary infection in children.
J Thorac Imaging. Oct;16(4):238-50.

El-Radhi AS, Barry W, Patel S. (1999)

Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis.
Arch Dis Child. Sep;81(3):231-4.

Esposito S, Blasi F, Allegra L, Principi N; Mowgli Study Group. (2001)

Use of antimicrobial agents for community-acquired lower respiratory tract infections in hospitalised children.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Sep;20(9):647-50.

Fan J, Henrickson KJ, Savatski LL. (1998)

Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza virus types 1, 2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex).
Clin Infect Dis. Jun;26(6):1397-402.

Fitzgerald DA, Kilham HA. (2004)

Bronchiolitis: assessment and evidence-based management.
Med J Aust. Apr 19;180(8):399-404.

Flores G, Horwitz RI. (1997)

Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis.
Pediatrics. Aug;100(2 Pt 1):233-9.

Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. (2001)

C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.
J Pediatr. Apr;138(4):486-92.

Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. (2003)

C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000.
Clin Chem. Aug;49(8):1353-7.

Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, Berner R, Rohwedder A, Werchau H, Schumacher M, Tsai T, Petersen G. (2004)

Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study).
Eur J Pediatr. Dec;163(12):709-16.

Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. (1994)

Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt.
J Pediatr. Jan;124(1):131-8.

Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. (1994)

Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis.
Pediatrics. Jun;93(6 Pt 1):907-12.

Gavin R, Anderson B, Percival T. (1996)

Management of severe bronchiolitis: indications for ventilator support.
N Z Med J. Apr 26;109(1020):137-9.

Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. (1986)

Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus.
Am J Dis Child. Jun;140(6):543-6.

Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. (1997)

Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis.
Singapore Med J. Aug;38(8):326-8.

Hall CB. (1999)

Respiratory syncytial virus: A continuing culprit and conundrum.
J Pediatr. Aug;135(2 Pt 2):2-7.

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. Aug;113(2):266-71.

Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. (2003)

A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis.

Arch Pediatr Adolesc Med. Oct;157(10):957-64.

Henderson M, Rubin E. (2001)

Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review.

Pediatr Infect Dis J. Feb;20(2):214-5.

Henry RL, Hodges IG, Milner AD, Stokes GM. (1983)

Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy.

Arch Dis Child. Sep;58(9):713-6.

Hesselmar B, Adolfsson S. (2001)

Inhalation of corticosteroids after hospital care for respiratory syncytial virus infection diminishes development of asthma in infants.

Acta Paediatr. Mar;90(3):260-3.

Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. (1991)

Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis.

Arch Dis Child. Sep;66(9):1061-4.

Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. (1996)

Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey.

Eur Respir J. Aug;9(8):1590-5.

Iles R, Lister P, Edmunds AT. (1999)

Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants.

Arch Dis Child. Aug;81(2):163-5.

Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L, Shea S. (2003)

Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study.

Pediatrics. Feb;111(2):332-8.

Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. (1999)

Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants.

Pediatrics. Oct;104(4 Pt 1):894-9.

Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. (2001)

Bronchodilators for bronchiolitis.

In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software, last update April 29, 2000.

Kercsmar CM. (2003)

Current trends in neonatal and pediatric respiratory care: conference summary.

Respir Care. Apr;48(4):459-64.

Kirby C. (1988)

Comparison of intravenous and inhaled salbutamol in severe acute asthma.

Pediatr Rev Commun 3:67-77.

Klassen TP. (1997)

Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis.

Pediatr Clin North Am. Feb;44(1):249-61.

Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. (1991)

Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis.

J Pediatr. May;118(5):807-11.

Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. (1997)

Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial.

J Pediatr. Feb;130(2):191-6.

Klig JE, Chen L. (2003)

Lower respiratory infections in children.

Curr Opin Pediatr. Feb;15(1):121-6.

Kluft C, de Maat MP. (2001)

Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals.

Ital Heart J. Mar;2(3):172-80.

Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. (1993)

Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia.

Acta Paediatr. Apr;82(4):360-3.

Kramer MS, Roberts-Brauer R, Williams RL. (1992)

Bias and 'overcall' in interpreting chest radiographs in young febrile children.

Pediatrics. Jul;90(1 Pt 1):11-3.

Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamician Z, Harkness SH. (1994)

Evaluation of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus (RSV): potential for bedside diagnosis.

Pediatrics. Jun;93(6 Pt 1):903-6.

Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. (1993)

Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers.

Arch Dis Child. Dec;69(6):650-4.

Kuzel RJ, Clutter DJ. (1993)

Current perspectives on respiratory syncytial virus infection.

Postgrad Med. Jan;93(1):129-32, 137-8, 141.

Lasch P, Varnholt V, Köhler B, Suske G, Kachel W. (1994)

Das schwere ARDS im Kindesalter.

Monatsschr Kinderheilkd. 142:699-704.

Law BJ, De Carvalho V. (1993)

Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada.

Pediatr Infect Dis J. Aug;12(8):659-63.

Leer JA Jr, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, Barron BA. (1969)

Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children.

Am J Dis Child. May;117(5):495-503.

Lines DR, Kattampallil JS, Liston P. (1990)

Efficacy of nebulized salbutamol in Bronchiolitis.

Pediatr Rev Commun. 5:121-129.

Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. (1987)

Wheezing in infants: the response to epinephrine.

Pediatrics. Jun;79(6):939-45.

Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Munoz R, Puppo H, Ulloa V, Toro O, Quevedo F. (1987)

Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy.

Pediatr Pulmonol. Sep-Oct;3(5):298-303.

Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. (2003)

Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit.

Pediatrics. Jan;111(1):e45-51.

Margolis P, Gadomski A. (1998)

The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia?

JAMA. Jan 28;279(4):308-13.

Martinati LC, Boner AL. (1996)

Anticholinergic antimuscarinic agents in the treatment of airways bronchoconstriction in children.

Allergy. Jan;51(1):2-7.

McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM. (1992)

Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working Group on Steroid Use, Antimicrobial Agents Committee, Infectious Diseases Society of America.

J Infect Dis. Jan;165(1):1-13.

McGregor RS, Tung J. (2002)

Concurrent meningitis/serious bacterial infection in an infant hospitalized with respiratory syncytial virus.

Arch Pediatr Adolesc Med. Oct;156(10):1055.

McKenzie S. (1992)

Respiratory infections.

In: Campbell AGM, McIntosh N, eds. Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics. 4th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1992:565-656.

Mejias A, Chavez-Bueno S, Rios AM, Fonseca-Aten M, Gomez AM, Jafri HS, Ramilo O. (2004)

Asthma and respiratory syncytial virus. New opportunities for therapeutic intervention. An Pediatr (Barc). Sep;61(3):252-60.

Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. (1995)

A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis.

J Pediatr. Jun;126(6):1004-7.

Miedema CJ, Kors AW, Tjon A Ten WE, Kimpen JL. (2001)

Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands.

Pediatr Infect Dis J. Feb;20(2):160-3.

Modi M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach MS. (2000)

Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique.

Am J Respir Crit Care Med. Mar;161(3 Pt 1):763-8.

Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. (1990)

Clinical findings and severity of acute bronchiolitis.

Lancet. May 26;335(8700):1259-61.

Nascimento-Carvalho CM, Alves NN, Athayde LA, Caldas RM, Goreth M, Barberino MA, Duarte J, Angelica M, Brandao S, Cristina M, Brandileone C, Guerra ML, Guerra LS, Di Fabio JL. (2002)

Is there any association of a specific chest X-ray pattern and bacteremia in children with pneumonia?

J Trop Pediatr. Aug;48(4):253-4.

Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. (1992)

Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada.

J Pediatr. Sep;121(3):348-54.

Newcomb RW. (1989)

Use of adrenergic bronchodilators by pediatric allergists and pulmonologists.

Am J Dis Child. Apr;143(4):481-5.

Njoku DB, Kliegman RM. (1993)

Atypical extrapulmonary presentations of severe respiratory syncytial virus infection requiring intensive care.

Clin Pediatr (Phila). Aug;32(8):455-60.

O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. (1989)

Paradoxical bronchoconstriction in wheezing infants after nebulised preservative free isosmolar ipratropium bromide.

BMJ. Dec 9;299(6713):1433-4.

Orenstein DM (1996)

Bronchiolitis

In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996: 1211-1213.

Oski FA, Saltitsky S, Barnes LA. (1961)

Steroid therapy in bronchiolitis: a double-blind study.

Am J Dis Child 102:759.

Ottolini MG, Hemming VG. (1997)

Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery.

Drugs. Dec;54(6):867-84.

Outwater KM, Crone RK. (1984)

Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis.

Am J Dis Child. Nov;138(11):1071-5.

Panitch HB. (2001)

Bronchiolitis in infants.
Curr Opin Pediatr. Jun;13(3):256-60.

Parrott RH, Kim HW, Brandt CD, Chanock RM. (1974)

Respiratory syncytial virus in infants and children.
Prev Med. Dec;3(4):473-80.

Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK. (1999)

Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis.
Pediatrics. Dec;104(6):1334-41.

Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK, Gerhardt WE, Alfaro MP. (2000)

Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis.
Arch Pediatr Adolesc Med. Oct;154(10):1001-7.

Prais D, Schonfeld T, Amir J; Israeli Respiratory Syncytial Virus Monitoring Group. (2003)

Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use.
Pediatrics. Sep;112(3 Pt 1):548-52.

Principi N, Marchisio P, Sher D, Boccazzi A, Moresco RC, Viola G, Sereni F. (1981)

Control of antibiotic therapy in paediatric patients. II. Appropriateness of antibiotic choice in selected diseases.
Eur J Clin Pharmacol. 20(2):119-21.

Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. (2004)

Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing.
Paediatr Respir Rev. 5 Suppl A:S179-84.

Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. (2001)

C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection.
Pediatrics. Dec;108(6):1275-9.

Purcell K, Fergie J. (2002)

Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections.
Arch Pediatr Adolesc Med. Apr;156(4):322-4.

Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, Peltola H, Sarkkinen H, Viljanen MK, Halonen P. (1986)

C reactive protein in the evaluation of febrile illness.
Arch Dis Child. Jan;61(1):24-9.

Rakshi K, Couriel JM. (1994)

Management of acute bronchiolitis.
Arch Dis Child. Nov;71(5):463-9.

Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. (2003)

The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure.
Am J Respir Crit Care Med. May 15;167(10):1334-40.

Rebuck AS, Chapman KR. (1988)

The P90 as a clinically relevant landmark on the oxyhemoglobin dissociation curve.
Am Rev Respir Dis. Apr;137(4):962-3.

Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. (1996)

Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis.
Arch Pediatr Adolesc Med. May;150(5):512-7.

Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. (1995)

The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis.
Arch Pediatr Adolesc Med. Jun;149(6):686-92.

Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F, Canny G, Levison H. (1988)

Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children.
J Allergy Clin Immunol. Jan;81(1):16-20.

Rice RP, Loda F. (1966)

A roentgenographic analysis of respiratory syncytial virus pneumonia in infants.
Radiology. Dec;87(6):1021-7.

Richter H, Seddon P. (1998)

Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of post-bronchiolitic wheezing.
J Pediatr. May;132(5):849-53.

Roberts G, Newsom D, Gomez K, Raffles A, Saglani S, Begent J, Lachman P, Sloper K, Buchdahl R, Habel A; North West Thames Asthma Study Group. (2003)

Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial.
Thorax. Apr;58(4):306-10.

Rodriguez WJ. (1999)

Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants.
J Pediatr. Aug;135(2 Pt 2):45-50.

Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. (1996)

Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial.
Lancet. Aug 3;348(9023):292-5.

Rubin BK, Albers GM. (1996)

Use of anticholinergic bronchodilation in children.
Am J Med. Jan 29;100(1A):49S-53S.

Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, Leo G, Pellegatta A, Porta N, Razon S, Braga M. (1994)

Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life.
Pediatrics. Sep;94(3):350-5.

Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. (1985)

C-reactive protein in respiratory virus infections.
J Pediatr. Jul;107(1):97-100.

Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K. (1996)

White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract.
Acta Paediatr Jpn. Dec;38(6):596-600.

Salyer J. (2004)

Respiratory care of bronchiolitis patients: a proving ground for process improvement.
Respir Care. Jun;49(6):581-3.

Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. (1993)

Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis.
J Pediatr. Jan;122(1):145-51.

Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. (1990)

Nebulized albuterol in acute bronchiolitis.
J Pediatr. Oct;117(4):633-7.

Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. (1992)

The use of nebulized albuterol in wheezing infants.
Pediatr Emerg Care. Aug;8(4):184-8.

Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. (1991)

Outpatient assessment of infants with bronchiolitis.
Am J Dis Child. Feb;145(2):151-5.

Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. (2000)

Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7.

Am J Respir Crit Care Med. May;161(5):1501-7.

Simoes EA. (1999)

Respiratory syncytial virus infection.

Lancet. Sep 4;354(9181):847-52.

Smith RP, Lipworth BJ. (1995)

C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia.

Chest. Apr;107(4):1028-31.

Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. (1990)

Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis.

Pediatr Pulmonol. 9(3):181-5.

Stott EJ, Taylor G. (1985)

Respiratory syncytial virus. Brief review.

Arch Virol. 84(1-2):1-52.

Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJ. (1992)

Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus.

Pediatr Pulmonol. Jul;13(3):143-50.

Sussman S, Grossman M, Magoffin R, Schieble J. (1964)

Dexamethasone (16-Alpha-Methyl, 9-Alpha-Fluoroprednisolone) in obstructive respiratory tract infections in children. A controlled study.

Pediatrics. Dec;34:851-5.

Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. (1998)

Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children.

Lancet. Feb 7;351(9100):404-8.

Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. (2000)

Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis.

Arch Pediatr Adolesc Med. Oct;154(10):997-1000.

Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. (1983)

Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants.

Pediatrics. Jan;71(1):13-8.

Van Woensel J, Kimpen J. (2000)

Therapy for respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus.

Eur J Pediatr. Jun;159(6):391-8.

Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouweland A, van Aalderen WM. (2000)

Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus.

Pediatr Pulmonol. Aug;30(2):92-6.

Van Woensel JB, van Aalderen WM, Kneyber MC, Heijnen ML, Kimpen JL. (2002)

Bronchiolitis hospitalisations in the Netherlands from 1991 to 1999.

Arch Dis Child. May;86(5):370-1.

Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. (1997)

Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis.

Thorax. Jul;52(7):634-7.

Varnholt V, Lasch P, Suske G, Koelfen W, Kachel W. (1996)

ARDS infolge schwerer RSV-Infektion. Therapeutische Optionen.

Monatsschr Kinderheilkd. 144:1364-1368.

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. (2001)

Low-grade systemic inflammation in overweight children.

Pediatrics. Jan;107(1):E13.

Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, Moloney S, Kimberley A, Woolfield N, Cadzow S, Fiumara F, Wilson P, Mego S, VandeVelde D, Sanders S, O'Rourke P, Francis P. (2003)

A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis.

N Engl J Med. Jul 3;349(1):27-35.

Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. (1999)

Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections.

Clin Infect Dis. Jul;29(1):155-60.

Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. (1992)

Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial.

Arch Dis Child. Mar;67(3):289-93.

Weitkamp JH, Crowe Jr. JE. (2000)

Aktuelle Ansätze zur Impfstoffentwicklung gegen Respiratory-Syncytial-Virus (RSV).

Monatsschr Kinderheilkd. 148:980-989.

Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. (2001)

Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness.

Pediatrics. Oct;108(4):851-5.

Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. (2000)

No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis.

Eur Respir J. Feb;15(2):388-94.

Wrobel GH (1999)

RS-Virus-Infektionen. Prophylaxe ist die beste Therapie.

Klinikerzt 10/28:25-29.

Yamamoto LG, MacPherson KA, Miller NC, Shinsato ET, Tolentino SL, Toshi AS, Uechi CM. (1993)

Changes in the treatment of wheezing children in the emergency department.

Am J Emerg Med. Mar;11(2):109-14.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Falldefinitionen	3
Tabelle 3.1: Doppelinfektionen	11
Tabelle 3.2: Bei der Aufnahme vorliegende Symptome	13
Tabelle 3.3: Unbekannte Symptomdauer	14
Tabelle 3.4: Symptomdauer zugeordnet zum Studienzentrum	14
Tabelle 3.5: Symptomdauer zugeordnet zum Virus	15
Tabelle 3.6: Erhöhung der Herzfrequenz über den altersentsprechenden Grenzwert	16
Tabelle 3.7: Erhöhung der Atemfrequenz über den altersentsprechenden Grenzwert	16
Tabelle 3.8: Erhöhte Körpertemperatur (über 38°C)	17
Tabelle 3.9: Pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung bei Raumluft	17
Tabelle 3.10: CRP-Veränderung	17
Tabelle 3.11: BSG-Erhöhung	18
Tabelle 3.12: Anfertigung von Röntgenbildern	18
Tabelle 3.13: Befunde der Röntgenaufnahmen	19
Tabelle 3.14: Medikamentöse Therapie bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis	20
Tabelle 3.15: Apparative Therapie bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis	21
Tabelle 3.16: Dauer des Krankenhausaufenthalts	22
Tabelle 3.17: Therapieempfehlung, die bei Entlassung ausgesprochen wurde	23
Tabelle 3.18: Familiäre Einschränkungen aufgrund der Erkrankung	24
Tabelle 4.1: Inhalative β -Mimetika bei Bronchiolitis (Van Woensel et al. Jun. 2000)	33
Tabelle 4.2: Systemische Steroide bei Bronchiolitis (Van Woensel et al. Jun. 2000)	36
Tabelle 7.1: Abbott Testpack [®] RSV - Reagenzien	62
Tabelle 7.2: Directigen [®] RSV - Reagenzien	63
Tabelle 7.3: Pathfinder [®] RSV Test - Reagenzien	65

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: PRI.DE-Population	3
Abbildung 2.2: Darstellung des Ablaufes nach Aufnahme ins Krankenhaus	4
Abbildung 3.1: Patientenkollektiv dieser Arbeit	8
Abbildung 3.2: Altersverteilung des Patientenkollektives dieser Arbeit	9
Abbildung 3.3: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv	9
Abbildung 3.4: Saisonale Verteilung der Bronchiolitis und/ oder obstruktiver Bronchitis	10
Abbildung 3.5: Erregerverteilung bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis	10
Abbildung 3.6: Erregerverteilung bei der Bronchiolitis/ obstruktiven Bronchitis	11

7 Anhang

7.1 Durchführung der RSV-Schnelltests

7.1.1 Abbott Testpack® RSV

Reagenzien:		
Reagenz 1	Probenverdünnungspuffer	Dithiothreitol (16 mg/ml)
Reagenz 2	Mikropartikel	Anti-RSV beschichtet
Reagenz 3	Antikörper	Anti-RSV: Biotin (0,5 µg/ml)
Reagenz A	enzymbeladene Antikörper	Anti-Biotin vom Kaninchen, Alkalische Phosphatase (0,5 µg/ml)
Reagenz B	Waschlösung	Guanidin-Hydrochlorid-Lösung (1,0 M)
Reagenz C	Substrat	Chromogen, 0,01%
Reagenz D	Waschlösung	Guanidin-Hydrochlorid-Lösung (1,0 M)

Tabelle 7.1: Abbott Testpack® RSV - Reagenzien

Prinzip:

Der Abbott Testpack® RSV (Deutschland) ist ein Enzymimmunoassay zum Nachweis von Respiratory Syncytial Virusantigenen in Aspiraten, Spülflüssigkeiten und Abstrichen aus dem Nasopharyngealraum. Das RSV-Antigen wird aus dem Untersuchungsmaterial freigesetzt und bildet mit den Antikörper-Antigen-Komplexe aus. Das Resultat lässt sich einfach ablesen.

Voraussetzung:

Alle Reagenzien werden bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank gelagert, denn zu kalte Lösungen können zu einem falschen Ergebnis führen. Bevor der Test durchgeführt werden kann, dauert es mindestens 30 Minuten, bis alle Lösungen Zimmertemperatur erreicht haben.

Durchführung:

Als erstes entnimmt man von der Probe 0,75 ml mit einer Pipette und gibt sie in einen sterilen Probenverarbeitungsbecher. Dem Material werden drei Tropfen des Probenverdünnungspuffers beigelegt und die Lösung durch vorsichtiges Umrühren vermischt. Sie verfärbt sich blau bis violett.

Nach 5 Minuten Inkubationszeit, die Freisetzung des Virusantigens erfolgt, wird die Lösung durch ein Filterröhrchen gedrückt und so geklärt. Im Anschluss fügt man drei Tropfen von Reagenz 2 (mit Antikörpern beschichtete Mikropartikel) und drei Tropfen von Reagenz 3 (Antikörper) hinzu und vermischt sie mit der Lösung durch vorsichtiges Umrühren. Eine Inkubation der Flüssigkeit über 10 Minuten folgt. Sofern RSV in der Probe vorhanden ist, bilden sich die Antikörper-Antigen-Komplexe in dieser Zeit aus.

Die Übertragung der Lösung auf eine Reaktionsplatte (mit inaktiviertem RSV) geschieht durch einen Zentrierer. Dieses dauert etwa 30 Sekunden. Zu dickflüssige Proben benötigen hierfür länger als 60 Sekunden und erfordern die Wiederholung des Testes mit einer verdünnten Probe. In diesem Fall gibt man zu 0,25 ml der Probe 0,75 ml sterile Kochsalzlösung.

Nachdem die Flüssigkeit vollständig versickert ist, wird der Zentrierer entfernt. Es erscheint als Kontrolle dafür, dass Reagenz 1 und 2 korrekt zugegeben wurden, im Reaktionsbereich ein helles Pluszeichen auf dem blau bis violett gefärbten Hintergrund.

Im Anschluss können nun drei Tropfen von Reagenz A (enzymbeladene Antikörper) zugefügt werden. Wenn sich Komplexe auf der Reaktionsplatte befinden, können die mit Enzymen beladenen Antikörper daran binden. Nach einer Inkubationszeit von 3 Minuten spült man den Dispenser mit Reagenz B (Spülflüssigkeit), um überschüssigen Antikörper heraus zu lösen. Erst, wenn die Spülflüssigkeit vollständig versickert ist, erfolgt die Zugabe von drei Tropfen von Reagenz C (Substrat). Das zugefügte Substrat reagiert mit den Enzymen auf den Antikörpern und es kommt als Folge der Reaktion zu einer Einfärbung.

Sind alle Substanzen in der richtigen Reihenfolge hinzugefügt worden, erscheint ein violettes Minuszeichen.

Auswertung:

Die endgültige Farbentwicklung der Reaktion tritt erst nach 2 Minuten ein und wird dann durch Beifügen von Reagenz D (Waschlösung) gestoppt. Nachdem die Lösung komplett durch den Dispenser gesickert ist, kann das Ergebnis abgelesen werden.

Bei Vorhandensein von RSV in der Probe erscheint im Reaktionsfeld ein Pluszeichen. Ein Minuszeichen zeigt an, dass die Probe kein oder zu wenig RSV enthielt. In diesem Fall liegt ein negatives Ergebnis vor. Ein negatives Testergebnis schließt jedoch eine Infektion mit RSV nicht automatisch aus, Möglichkeiten für falsch negative Resultate sind:

- Zu geringe RSV-Antigen-Konzentrationen, die aufgrund falscher Probenentnahme oder Probenaufbereitung entstanden sind
- Verwendung von Untersuchungsmaterial mit zu geringer Virusmenge

Laut Herstellerinformation besitzt der Abbott Testpack[®] RSV (Deutschland) eine mittlere Sensitivität von 94,3% und eine mittlere Spezifität von 95,3%. Er zeichnet sich durch eine ausreichende Sensitivität und Spezifität aus, um auch beim Gebrauch durch weniger erfahrenes Personal (Krilov et al. 1994) zuverlässige Ergebnisse gewährleisten zu können.

7.1.2 Directigen[®] RSV

Reagenzien:	
Extraktionsreagenz	4% mukolytische Substanz und 16% Detergenz mit 0,2% Natriumazid
Waschreagenz	50mM Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,2% Natriumazid
Nachweisreagenz	monoklonale Antikörper gegen RSV-Antigen von der Maus, enzymkonjugiert mit 0,2% Natriumazid
Waschreagenz	50mM Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,2% Natriumazid
Farbentwicklungssubstrat A	0,4 mM Chromogen mit 0,02% Natriumazid
Farbentwicklungssubstrat B	7,8 mM Chromogen mit 0,2% Natriumazid

Tabelle 7.2: Directigen[®] RSV - Reagenzien

Prinzip:

Der Directigen® RSV (RSV membrane EIA, Becton Dickinson, France) ist ein Membran-Enzym-Immunoassay zum qualitativen Schnelldachweis von RSV-Antigen. Geeignete Proben sind Spülflüssigkeit, Aspirate und Abstriche aus dem Nasopharynx sowie Aspirate aus der Trachea. Bei der Passage der Patientenprobe durch die Membran wird das RSV-Antigen aus dem Untersuchungsmaterial gebunden und kann nach Zusatz von verschiedenen Reagenzien als Farbreaktion sichtbar gemacht werden.

Voraussetzung:

Frisch gewonnene Proben sollten schnellstmöglich in einem flüssigen Medium ins Labor transportiert werden. Die Proben können bei 2°C bis 8°C bis zu 48 Stunden oder bei -20°C bis zu einer Woche aufbewahrt werden, bevor eine Verarbeitung erfolgen muss. Die Aufbewahrung der Reagenzien erfolgt bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank. Bei der Durchführung des Testes sollten die Proben, Reagenzien und Testdreiecke Raumtemperatur besitzen.

Durchführung:

Die Patientenprobe gut homogenisieren. Sehr schleimhaltige Proben sickern nicht durch die Membran und müssen daher entweder mit einer 0,9% iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1:4 verdünnt oder mit 0,9% Kochsalzlösung dem McFarland-Standard Nr.1 angepasst und gut vermischt werden.

250 µl der Probe bzw. der verdünnten Lösung pipettiert man in das DispensTube-Röhrchen. Dann fügt man drei Tropfen Extraktionsreagenz hinzu und vermischt die Flüssigkeiten. Die extrahierte Lösung wird rasch in die Vertiefung des ColorPac-Dreiecks getropft. Wichtig ist, dass der Durchflussregler fest im ColorPac-Dreieck eingesetzt ist. Erfolgt die Absorption nicht innerhalb von 5 Minuten, so ist eine erneute Verdünnung der Probe wie oben beschrieben nötig.

Der Durchflussregler wird entfernt. Nun gibt man auf die Membran vier Tropfen eines Waschreagenzes und wartet, bis es komplett hindurch geflossen ist. Anschließend werden vier Tropfen Nachweisreagenz hinzugefügt. Die gegen RSV-Nukleoprotein und RSV-Fusionsprotein spezifischen Antikörper haften in diesem Schritt an dem an der Membranoberfläche fixierten RSV-Antigen. Die spezifischen Antikörper sind mit einem Nachweiszym gekoppelt. Nachdem die Flüssigkeit vollständig versickert ist, inkubiert man für 2 Minuten und wäscht dann die überschüssige Lösung durch vier Tropfen Waschreagenz aus der Membran heraus. Danach trägt man vier Tropfen von dem Farbentwicklungssubstrat A auf die Reaktionsplatte auf und wartet, bis sie vollständig aufgenommen wurden, bevor man vier Tropfen des Farbentwicklungssubstrates B dazu gibt. Nach 5 Minuten Inkubationszeit kann das Ergebnis abgelesen werden.

Auswertung:

Sofern RSV-Antigen in dem Material enthalten ist, zeigt der Test ein violettes Dreieck auf weißem bis hellvioletterem Hintergrund an. Bildet sich nur ein violetter Punkt ab, so ist kein RSV-Antigen in dem Material nachweisbar. Der Kontrollpunkt ist mit inaktiviertem RSV-Antigen versehen und zeigt die korrekte Durchführung des Testes und den ordnungsgemäßen Zustand der Reagenzien an. Trotz eines negativen Testergebnisses kann eine RSV-Infektion vorliegen.

Ursachen, die zu einem falschen Resultat führen können:

- Die Verwendung von nicht geeigneten Proben
- Der falsche Transport des Untersuchungsmaterials vor der Testdurchführung
- Die nicht korrekte Durchführung des Tests
- Ein zu geringer Virusgehalt in der Patientenprobe

Der Hersteller gibt für den Directigen® RSV-Test eine Sensitivität von 93-97% und eine Spezifität von 90-97% an.

7.1.3 Pathfinder® RSV Test

Reagenzien:		
Teströhrchen	Polystyrenröhrchen	beschichtet mit Anti-RSV-IgG vom Kaninchen
Reagenz 1	Pufferlösung	gepufferte NaCl, pH 10.4, EDTA, Thimerosal und Surfactant
Reagenz 2	Meerrettich Peroxiase konjugierte monoklonale Antikörper	in gepufferter NaCl, pH 7.4, Proteinstabilisator und Thimerosal
Reagenz 3	Probenverdünner	gepufferte NaCl, pH 7.4, EDTA, Thimerosal und Surfactant
Reagenz 4	Positivkontrolle	inaktiviertes RSV-Antigen in gepufferter NaCl, pH 7.4, EDTA, Thimerosal und Surfactant
Reagenz 5	Substratpuffer	Citratpuffer, pH 4.2 und Hydrogenperoxid
Reagenz 6	Chromogen	Tetramethylbenzidin in verdünnter HCl

Tabelle 7.3: Pathfinder® RSV Test - Reagenzien

Prinzip:

Der Nachweis von RSV-Antigen aus Spülflüssigkeiten und Aspiraten des Nasopharynx erfolgt mit dem Pathfinder® RSV Test (Pathfinder enzyme immunoassay, Sanofi Diagnostics Pasteur Inc.) unter Verwendung von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern. Das RSV-Antigen aus dem Untersuchungsmaterial bindet an die mit polyklonalen Antikörpern beschichtete Oberfläche eines Teströhrchens und kann mittels eines Farbumschwunges der Lösung nachgewiesen werden.

Voraussetzung:

Die Lagerung des nasalen Sekretes kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C erfolgen. Für eine längere Lagerung oder den Versand der Probe muss das Sekret bei einer Temperatur ($\leq -70^{\circ}\text{C}$) eingefroren sein.

Alle Reagenzien und das nasale Sekret sollten zur Durchführung des Tests Raumtemperatur (23 +/- 3°C) besitzen.

Der Kontakt zwischen dem zu untersuchenden Material und Konservierungsmitteln, Metallionen sowie anderen Stoffen, mit denen die Reagenzien des Pathfinder® RSV Test interferieren, sollte vermieden werden.

Durchführung:

Im Minimum werden 150 µl der Probe benötigt. Bei jedem Testdurchlauf müssen eine Positiv- und eine Negativkontrolle mitlaufen. Zunächst erfolgt die Beschriftung von drei Röhrchen, zwei für die Kontrollen und eines für die Probe.

In jedes Röhrchen gibt man einen Tropfen der Pufferlösung und fügt dann 100 µl von Reagenz 2 hinzu. Anschließend werden jeweils 300 µl der Negativkontrolle (Pathfinder Probenverdünner), der Positivkontrolle und die Probe in das zugeordnete Röhrchen gegeben. Falls das Untersuchungsmaterial nicht in einem Transportmedium aufbewahrt wurde, verdünnt man es mit dem Pathfinder Probenverdünner, so dass dann 300 µl der verdünnten Probe zugefügt werden können. Im Anschluss findet die Durchmischung der Lösungen in den jeweiligen Röhrchen statt und eine Inkubation für 60 +/- 10 Minuten erfolgt bei 23 +/- 3°C. Während der Inkubationszeit bindet das RSV-Antigen der Probe an die mit polyklonalen Antikörpern beschichtete Oberfläche des Teströhrchens.

Nach Ablauf der Inkubationszeit aspiriert man vorsichtig die Lösungen aus den Röhren und wäscht jedes Röhren sechsmal mit je 2-4 ml deionisiertem oder destilliertem Wasser aus. Nach dem letzten Waschgang wird die überschüssige Feuchtigkeit entweder durch Aspiration, oder durch Umdrehen des Röhrens und anschließendes Abtropfen auf einem Papiertuch entfernt. Es bleibt nur das bereits gebundene Antigen zurück.

Hinzugefügt werden monoklonale Antikörper. Sie sind für das Nukleocapsid-Antigen von RSV spezifisch, konjugiert mit Meerrettich Peroxidase und heften sich an das fixierte Antigen. Ein zweiter Wasch-Schritt entfernt das Überangebot von Antikörpern.

Jetzt erfolgt die Herstellung des Farbreagenzes in einem Glas- oder Plastikgefäß. Pro Röhren benötigt man dafür 0,5 ml Substratpuffer, pro ml Substratpuffer wird ein Tropfen Chromogen hinzugefügt. Das Chromogen und das fertige Farbreagenz dürfen nicht mit Metallionen oder mit oxidierenden Stoffen in Kontakt kommen. Das Gefäß wird mit einem Plastikstreifen verschlossen und der Inhalt durch mehrfaches Umdrehen des Gefäßes vermischt. Das fertige Farbreagenz ist farblos und sollte binnen 30 Minuten verbraucht werden. Zeigt das Farbreagenz bereits eine Farbe, so liegt eine Verunreinigung der Lösung vor.

Von dem Farbreagenz gibt man in jedes Röhren 0,5 ml, mischt die Lösungen vorsichtig, inkubiert für 15 +/- 1 Minute bei Raumtemperatur und kann dann optisch das Ergebnis ablesen. Die Farbreaktion kommt durch die Umsetzung des im letzten Schritt zugegebenen Substrates durch die Meerrettich Peroxidase zustande.

Nach der Inkubationszeit ist die Negativkontrolle farblos und die Positivkontrolle dunkelblau. Ist die Probe RSV-positiv, verfärbt sich die Flüssigkeit blau. Wenn kein RSV-Antigen in dem Untersuchungsmaterial vorhanden ist, werden die monoklonalen Antikörper nicht gebunden und somit komplett ausgewaschen. Es findet keine Farbentwicklung statt.

Ein negatives Testergebnis schließt nicht automatisch eine RSV-Erkrankung aus, trotz einer RSV-Infektion kann es in folgenden Fällen zu einem negativen Resultat kommen:

- In der Probe ist eine zu geringe Menge des Virus enthalten
- Die Probe wurde zu einem zu späten Zeitpunkt gewonnen
- Der Test wurde falsch durchgeführt

Aufgrund zweier unabhängiger Studien gibt der Hersteller die Sensitivität mit 92,9% und die Spezifität mit 96,5% an.

Lebenslauf

Name: Nadine Alex
Geburtsdatum: 11. Dezember 1976 in Hamburg
Anschrift: Prager Straße 15
27568 Bremerhaven
Eltern: Hartmut Alex, Prokurist (Thermocoax)
Silvia Alex, Chemielaborantin (Hertz und Selck)
Geschwister: Nina Alex (geb. 1980)

Schulbildung

Aug. 1983 - Nov. 1985: Grundschule Hafenstraße, Elmshorn
Nov. 1985 - Jul. 1987: Grundschule Redder, Hamburg
Aug. 1987 - Jul. 1996: Gymnasium Grootmoor, Hamburg
Jul. 1996: Allgemeine Hochschulreife (Ergebnis: 1,9)

Berufsausbildung

Aug. 1996: Beginn einer Ausbildung zur Chemisch Technischen Assistentin (CTA) an der Gewerbeschule 13, Hamburg
Jan. 1997: Abbruch der CTA – Ausbildung

Hochschulausbildung

Jan. 1997 - Jun. 2004: Medizinstudium an der Universität Hamburg
Jun. 2004: Erteilung der Approbation

Pflegepraktikum:

Jan. 1997 - Mär. 1997: Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Nord, Hamburg

Prüfungen:

Aug. 1999 - Sep. 1999: Ärztliche Vorprüfung (Ergebnis: 1,66)
Aug. 2000: Ärztliche Prüfung, erster Abschnitt (Ergebnis: befriedigend)
Mär. 2003: Ärztliche Prüfung, zweiter Abschnitt (Ergebnis: 1,66)
Jun. 2004: Ärztliche Prüfung, dritter Abschnitt (Ergebnis: sehr gut)

Praktisches Jahr:

Apr. 2003 - Aug. 2003: Abteilung für Pädiatrie, Klinikum Nord, Hamburg
Aug. 2003 - Dez. 2003: Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Nord, Hamburg
Dez. 2003 - Mär. 2004: Abteilung für Chirurgie, Klinikum Nord, Hamburg

Berufliche Tätigkeit:

Seit dem 01.07.2004 Aufnahme der ärztlichen Tätigkeit in der Pädiatrie Krankenhaus am Bürgerpark, Schiffdorfer Chaussee 29, 27574 Bremerhaven (Chefarzt Dr. Renneberg).

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Nadine Alex, Hamburg 2005

