
Inhalt

15. Jahrgang
Heft 5/1999

M. Götz

[Vorwort](#)



Claudia Wojnarowski

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital, Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

[Therapeutische und differentialdiagnostische Überlegungen bei Atemwegsinfekten im Kindesalter](#)

M. Götz

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital, Wien

[Neue Aspekte der Pneumonien](#)

W. Formanek

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital, Wien

(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

[Kawasaki-Syndrom \(Mukokutanes Lymphknotensyndrom\)](#)

Christa Kudema

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital, Wien

(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

[Neues vom Helicobacter](#)

H. Fischer ¹, H.M. Verwyen ², L.B. Zimmerhackl ³, P. König ³,
P.A. Kyrle ⁴, Katharina Grif ⁵, F. Allerberger ⁵

¹ *Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck*

² *Universitäts-Kinderklinik, Freiburg*

³ *Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck*

⁴ *Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie, Wien*

⁵ *Institut für Hygiene und Bundesstaatliche bakt.-serol. Untersuchungsanstalt, Innsbruck*

[Enterohämorrhagische Escherichia coli und hämolytisch-urämisches Syndrom](#)

[zurück zur Übersicht](#)

Vorwort

Infektionserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen stellen unverändert diagnostisch und therapeutisch anspruchsvolle Probleme dar. Wenn sich auch die klassischen Kinderinfektionserkrankungen wie der Scharlach deutlich verringert haben und strikte Isolierungsmaßnahmen dafür obsolet geworden sind, wenn sich auch viele Erkrankungen wie Masern und Röteln durch die entsprechenden Impfungen nur mehr seltener zeigen, und wenn sich durch neue Impfungen wie die Rotavirusimpfung das Spektrum der Infektionen weiter ändern wird, so bleiben viele Probleme höchst aktuell, nehmen neue Infektionen zu und stellen vor allem unspezifische Erkrankungen auf vermutlich infektiöser Basis wie die unspezifischen Atemwegsinfekte eine therapeutische Herausforderung dar.

Die im vorliegenden Heft zusammengefaßten Arbeiten sind der Niederschlag einer Veranstaltung der Österreichischen Gesellschaft für Infektionserkrankungen gemeinsam mit der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionserkrankungen des Wilhelminenspitals in Wien vom November 1999. Dabei werden neue Erkrankungen wie die Helicobacter pylori-Infektion und das infektiologisch ungeklärte Kawasaki-Syndrom mit seinen schwerwiegenden Komplikationen angesprochen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen auch die enterohämorrhagischen E. coli-Infektionen (F. Allerberger) und die unspezifischen Infektionen der Atemwege.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit sollte diese Ausgabe des ANTIBIOTIKA MONITOR doch imstande sein, die Vielfalt von Infektionserkrankungen in einem umschriebenen Lebensabschnitt darzustellen. In diesem Sinne wünschen sich die Autoren eine interessierte Leserschaft.

Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz
Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde
mit Infektionskrankheiten am Wilhelminenspital der Stadt Wien

[zurück zum Inhalt](#)

Therapeutische und differentialdiagnostische Überlegungen bei Atemwegsinfekten im Kindesalter

Claudia Wojnarowski

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital der Stadt Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Hintergrund

Therapeutische Interventionen bei kindlichen Atemwegsinfekten

Differentialdiagnostische Überlegungen

Angeborene Fehlbildungen

Gastroösophagealer Reflux

Fremdkörperaspiration

Allergische Rhinitis

Asthma

Sinusitis

Cystische Fibrose

Ziliendyskinesie

Tuberkulose

Psychogener Husten

Literatur

Schlüsselwörter:

Atemwegsinfekte, virale Infektionen, Mißbildungen, reaktive Atemwege

Zusammenfassung

Die häufigste Ursache für Symptome eines Atemwegsinfektes im Kindesalter sind virale Erkrankungen, die meist keine weitere Abklärung oder therapeutische Intervention erforderlich machen. Meist kann durch die Anamnese und eine klinische Untersuchung die Diagnose gestellt werden. Bei perakutem Beginn, sehr schwerem und/oder protrahiertem Verlauf sowie bei fieberhaften Infekten in den ersten 2 Lebensmonaten oder bei bekannter Grunderkrankung (Vitien, Immundefekten, bronchopulmonaler Dysplasie, Laryngomalazien) sollte jedoch die weiterführende Diagnostik und Therapie über ein pädiatrisches Zentrum veranlaßt werden.

Key-words:

Respiratory tract infection, reactive airway disease, viral

Summary

Viral infections of the respiratory tract are the most common causes of symptoms seen in coughs or colds. With a typical history further investigations are usually not warranted. Serious or severe or prolonged cases require further investigations. Infantile recurrent respiratory tract infections or an underlying disease (cardiovascular, immuno-deficiency, bronchopulmonary dysplasia, laryngomalacia etc.) require a more detailed approach. Treatment of uncomplicated upper respiratory tract infections generally is not required as the disease process runs a self limited course. Chronic conditions will need specific interventions and may run a long course. Paediatric pulmonary specialist centres may be needed in rarer or more complicated cases to ensure optimal outcome.

Hintergrund

Ein Großteil der Patienten, die im Kindesalter einem Arzt vorgestellt werden, präsentiert sich mit Symptomen eines Atemwegsinfektes. Wesentlich ist nun, möglichst rasch zu erkennen, ob es sich dabei um eine banale Infektion der Luftwege handelt oder ob möglicherweise eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt, die eine Transferierung an ein Zentrum zur weiteren Abklärung und Betreuung sinnvoll macht.

Infekte des oberen und unteren Respirationstraktes sind zum überwiegenden Teil viral bedingt und selbstlimitierend. Wesentlich seltener findet man primär bakterielle Ursachen, die antibiotisch zu behandeln sind. Die folgende Aufstellung von erhöhtem Risiko bei Atemwegsinfekten stellt eine Arbeitshilfe dar, um möglichst rasch die Patienten herauszufiltern, bei denen mit einem komplizierten Verlauf eines respiratorischen Infektes zu rechnen ist und die in ein Spital eingewiesen werden sollten.

Tabelle 1: Erhöhtes Risiko bei einem Atemwegsinfekt besteht bei

- hochfiebernden Säuglingen (vor allem in den ersten 2 Monaten, hohes Risiko einer Sepsis)
- Frühgeborenen bzw. bei Vorliegen einer bronchopulmonalen Dysplasie
- Vitien, Laryngotracheomalazie, Immunmangelsyndromen, gestörter mukoziliärer Clearance
- toxischem Erscheinungsbild (neurologische Symptomatik, Somnolenz oder Agitiertheit, auffälliges Verhalten)
- Verdacht einer subglottischen Laryngitis oder Epiglottitis
- Verdacht einer Bronchiolitis

Bei hochfiebernden Säuglingen, Frühgeborenen, Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, Vitium, Laryngotracheomalazie, Immunmangelsyndrom oder Kindern mit toxischem Erscheinungsbild wird man sich großzügig zu einer breiten antibiotischen Abschirmung entschließen. Außerdem sollten serologische Entzündungsparameter wie auch ein Thoraxröntgen kontrolliert werden.

Die subglottische Laryngitis tritt gehäuft im Herbst und Winter auf und beginnt meist abends. Im Rahmen eines charakteristischerweise nicht fieberhaften (meist < 38°C) Virusinfektes kommt es zu Heiserkeit, bellendem Husten, inspiratorischem Stridor und Atemnot. Leichte Formen bessern sich auf Beruhigung und kalte, feuchte Luft. Bei deutlicher Behinderung der Atmung ist ein Einsatz von Adrenalininhalationen (0,5 ml einer 1%igen Lsg. + 3,5 ml 0,9% NaCl; rascher Wirkungseintritt, aber nur kurz anhaltender Effekt) und Corticosteroiden (systemisch: 2 mg/kg Prednison p.o. oder rektal, evtl.

topische Steroide) nützlich.

Unbedingt abzugrenzen ist bei hohem Fieber (meist > 38°C), Schluckstörung, Speichelfluß und kloßiger Sprache die perakut verlaufende Epiglottitis. Es handelt sich hierbei um eine bakterielle (*Haemophilus influenzae* Typ B), supraglottische Entzündung des Kehlkopfeinganges, vorzugsweise bei Kindern im Alter von 3-7 Jahren. Eine sofortige Spitalseinweisung, sitzender Transport unter Reanimationsbereitschaft und rascher Beginn einer antibiotischen Therapie (z.B. Ampicillin) sind unbedingt erforderlich. Seit der breiten Einführung der Haemophilusimpfung im Säuglings- und Kleinkindesalter konnte allerdings eine mehr als 90%ige Reduktion der Epiglottitisinzidenz beobachtet werden.

Die Bronchiolitis ist eine im Säuglingsalter auftretende, akut entzündliche Erkrankung der kleinsten Bronchien und Bronchiolen mit den klinischen Zeichen einer Bronchusobstruktion. Die häufigsten Erreger sind Respiratory-Syncytial-(RS)-Viren (80%), Parainfluenzaviren, Rhinoviren, Adenoviren, seltener Mykoplasmen. Die klinischen Symptome sind anfangs unspezifisch Schnupfen und Husten, dann jedoch kommt es innerhalb von 24-48 Stunden rasch zu zunehmender Tachypnoe, Dyspnoe und Überblähung. Therapeutische Maßnahmen sind Beruhigung, Kontrolle mit Monitor und Pulsoxymetrie, Sauerstoffgabe bei Bedarf, evtl. Nasentropfen und Flüssigkeitsersatz i.v.. Die Gabe von Ribavirin und topischen Steroiden wird kontroversiell beurteilt. Seit kurzer Zeit ist eine Prophylaxe zur Verhinderung einer schweren RS-Virusinfektion bei Frühgeborenen, Säuglingen und jungen Kleinkindern mit hohem Risiko möglich. Für die Expositionszeit (Wintermonate) stehen ein humanisierter monoklonaler IgG1 Antikörper (Palivizumab: Synagis®; 15 mg/kg 1 x monatlich i.m.) sowie ein RSV-IGIV (RespiGam®; 15 ml/kg 1x monatlich i. v. -cave rel. großes Infusionsvolumen!) zur Verfügung.

Therapeutische Interventionen bei kindlichen Atemwegsinfekten

Bei banalen Atemwegsinfekten wird in der Regel der Infektionserreger, vor allem bei ambulanter Behandlung, nicht nachgewiesen. Kleinkinder haben im Durchschnitt 3-8 Infektepisoden pro Jahr. Wie schon anfangs erwähnt, sind diese zum überwiegenden Teil viral bedingt. Sie sind meist selbstlimitierend, und die Therapie ist in erster Linie Zuwarten. Die Eltern sollten über Ursache und den zu erwartenden Verlauf informiert werden. Abschwellende Nasentropfen verbessern bei Rhinitis die Nasenatmung und gewährleisten so eine ausreichende Anfeuchtung und Anwärmung der Atemluft und erleichtern die mukoziliäre Clearance. Auch auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Für Antihistaminika und schleimhautabschwellende Kombinationspräparate konnte zwar eine sedierende Wirkung (Verbesserung der Nachtruhe), jedoch keine Reduktion der Symptome (rinnende/verstopfte Nase, Husten) oder der Krankheitsdauer gezeigt werden. Antitussiva (Codein- oder Pentoxyverinpräparate) sollten nur bei sehr quälendem, trockenem Reizhusten und kurzfristig gegeben werden. Die Wirkung von diversen Sekretomotorika und Sekretolytika ist in der Pädiatrie nicht ausreichend untersucht und wird sehr kontroversiell beurteilt.

Inwieweit die Häufigkeit und Dauer von Atemwegsinfekten durch eine Immuntherapie mit Bakterienlyophilisaten reduziert werden kann, ist in der Pädiatrie durch kontrollierte Studien noch nicht ausreichend belegt. Bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis gibt es Daten, die zeigen, daß nicht nur die Dauer, sondern auch die Frequenz von Infektexazerbationen verringert werden kann.

Die Symptome Husten und Fieber sollten allein nicht ausreichend für den Beginn einer

antibiotischen Behandlung sein, sondern der primäre Einsatz sollte auf diejenigen Infekte beschränkt bleiben, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Ursache haben. Als solches gelten Pneumonien im Säuglingsalter, Pneumonien im Schulalter (meist Mycoplasmen) sowie Erkrankungen mit hoher Disposition zu bakteriellen Infekten (Immundefekte, congenitale Vitien, bronchopulmonale Dysplasien, Anomalien der Atemwege mit gestörter mukoziliärer Clearance).

Pneumonien im Kleinkindesalter hingegen sind meist viral bedingt. Eine primäre antibiotische Therapie ist oft nicht erforderlich, vor allem bei gutem Allgemeinzustand und der Möglichkeit einer engmaschigen Kontrolle.

Differentialdiagnostische Überlegungen

Hinter den Symptomen der klassischen Atemwegsinfekte können sich aber auch zahlreiche Erkrankungen verbergen, die eine weitere Abklärung und therapeutische Intervention erforderlich machen. Je nach Kindesalter stehen gewisse differentialdiagnostische Überlegungen im Vordergrund.

Angeborene Fehlbildungen

Vitien, aberrante Gefäße, ösophago-tracheale Fisteln und Laryngotracheomalazien werden meist schon im frühen Kindesalter symptomatisch. Je nach Anomalie beobachtet man Trommelschlägelfinger, Zyanose oder Gedeihstörungen. Bei der weiteren Abklärung sind sowohl kardiologische Untersuchungen als auch eine bronchoskopische Inspektion der Atemwege hilfreich.

Gastroösophagealer Reflux

Ist zu einem geringen Prozentsatz ($\leq 4\%$) physiologisch. Kann bei bis zu 10% der Kinder als mögliche Ursache für chronischen Husten vermehrt gefunden werden. Bei der weiteren Abklärung hilfreich ist die pH-Metrie, ein Breischluck sowie in einigen Fällen auch eine gastroscopische Abklärung bzw. einer Refluxösophagitis.

Fremdkörperaspiration

Bei anamnestisch erhebbarem, plötzlich beginnendem Husten im Anschluß an Nahrungsaufnahme (z.B. Nüsse) ist immer an eine Aspiration zu denken (bevorzugt betroffene Altersgruppe: 1-3 Jahre). Zusätzliche Hinweise können eine deutliche Seitendifferenz im Thoraxröntgen oder im Auskultationsbefund (eine einseitige pulmonale Überblähung über einen Ventilmechanismus oder eine Atelektase / fehlendes Atemgeräusch) sein. Zum Ausschluß ist immer eine bronchoskopische Inspektion der Atemwege indiziert.

Tabelle 2: Ursachen für rezidivierende oder chronische Rhinitis/Husten in Abhängigkeit vom Alter

| ALTER | URSACHE |
|---------------|--|
| Säuglingszeit | Angeborene Fehlbildungen Gastroösophagealer Reflux |
| | Vitien, aberrante Gefäße, ösophago-tracheale Fisteln, Atemwegsmißbildungen |

| | | |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
| | Infektionen | Virusinfektionen: RSV; Parainfluenza, Adenovirus In den ersten 2 LM bakt. Pneumonien mit hoher Sepsisgefahr Chlamydien, Pertussis |
| | Cystische Fibrose | |
| Vorschulkinder | Fremdkörperaspiration | |
| | Infektionen | Meist viral, seltener Mykoplasmen, bakt. Pneumonien, selten Tbc |
| | Reaktive Atemwege | Allergische Rhinitis, Asthma, "postnasal drip" bei Sinusitis |
| | Cystische Fibrose, Ziliendyskinesie | |
| Schulalter | Reaktive Atemwege | Allergische Rhinitis, Asthma |
| | Infektionen | Vor allem Mykoplasmeninfektionen, selten Tbc |
| | Psychogener Husten | |

Allergische Rhinitis

Es besteht nasaler Juckreiz. Das Sekret ist klar und reich an eosinophilen Granulozyten, oft läßt sich eine positive Familienanamnese und Allergenexposition erheben.

Asthma

Beschwerden nehmen meist bei kalter Luft, nachts und/oder bei Belastung zu. Episoden können durch virale Infekte ausgelöst werden. Auch hier besteht oft eine positive Familienanamnese. Weiterführend sind unter anderem Lungenfunktions- und Provokationstests (Histamin-, Metacholin-, hypertone NaCl-, Laufprovokation) sowie die Verlaufsbeobachtung.

Sinusitis

Die Patienten klagen oft über Kopfschmerzen, behinderte Nasenatmung sowie Reizhusten (Reizung von Hustenrezeptoren durch ein "postnasal-drip"). Bei bis zu 30% liegt eine allergische Rhinosinusitis vor. Die weiterführende Diagnostik beinhaltet ein NNH-Röntgen, bei chronischem Verlauf meist ein NNH-CT (coronare Schichtung).

Cystische Fibrose

Es besteht evtl. eine positive Familienanamnese. Betroffene Kinder sollten größtenteils im Neugeborenenenscreening (IRT-Test) erfaßt werden. Charakteristische Merkmale sind neben dem Mekoniumileus auch Malabsorption, Gedeihstörung sowie Trommelschlägelfinger. Die Diagnose wird mittels Schweißtest oder auch durch Nachweis der Mutation bestätigt.

Ziliendyskinesie

Die morphologische Ziliendiagnostik erfolgt mittels Elektronenmikroskop aus einer bronchialen Schleimhautbürstenbiopsie. Es werden häufig auch rezidivierende Otitiden, Sinusitiden und/oder ein Situs inversus gefunden.

Tuberkulose

Bei rezidivierendem/persistierendem Husten (oft mit Fieber), therapieresistentem Lungeninfiltrat / Hiluslymphknoten muß eine Tbc-Abklärung mittels Tuberculintestung,

Magensaft und evtl. bronchoskopischer Inspektion durchgeführt werden.

Psychogener Husten

Dieser Husten ist meist laut, trompetend, "bizarr", monomorph, therapieresistent. Er stört charakteristischerweise die Umgebung, wird bei Zuwendung und Aufmerksamkeit lauter und verschwindet im Schlaf völlig.

Literatur:

1. Burton D.M., Pransky S.M., Kearns D.B., Katz R.M., Seid A.B. : "Pediatric airway manifestations gastroesophageal reflux." Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 101 (1992) 742-749.
2. Chretien I., Holland W., Macklem P., Murray I., Woolcock A.: "Acute respiratory infections in children." N. Engl. J. Med. 310 (1984) 982-984.
3. Clemens C.J., Taylor J.A., Almquist J.R., Quinn H.C., Metha A., Naylor G.S.: "Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children?" J. Pediatr. 130 (1997) 463-6.
4. Collet J.P., Ducruet T., Kramer M.S., Haggerty J., Floret D., Chomel J.J., Durr F.: "Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers." Pediatr. Infect. Dis. J. 12 (1993) 648-52.
5. Garpenholt Ö., Hugosson S., Fredlund H., Bodin L., Olcenp.: "Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against Haemophilus influenzae type b." Pediatr. Inf. Dis. J. 18(1999)490-3.
6. Götz M.: "Husten ist keine Diagnose." Pädiatrie und Pädiologie I (1998) 24-26.
7. Hatch R. T., Carpenter G.B., Smith L.J.: " Treatment options in a child with a chronic cough." Drugs 45 (1993) 367-373.
8. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.: "Chronic cough." Am. Rev. Respir. Dis. 141 (1990) 640- 647.
9. Kaulfersch W. : "RS-Virusinfektionen bei Hochrisikopatienten." Pädiatrie und Pädiologie 4 (1999) 22-27.
10. Seear M., Wensley D.: "Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma?" Eur. Respir. J. 10 (1997) 324-345.
11. Smith M.B., Feldman W.: "Over-the-counter cold medications." A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. JAMA 269 (1993) 2258-63.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Claudia Wojnarowski
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital
A-1171 Wien, Montleartstraße 37

Neue Aspekte der Pneumonien

M. Götz

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital der Stadt Wien

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Klinische Präsentation

Erregernachweis

Virale oder bakterielle Erreger?

Virale Pneumonien

Pneumonien durch Respiratory syncytial Viren (RSV)

Epidemiologie

Diagnose

Therapie

Adenovirus-Pneumonien

Behandlung viraler Pneumonien

Atypische Pneumonien

Chlamydien-Pneumonie

Behandlung

Pneumonien durch *Mycoplasma pneumoniae*

Epidemiologie

Diagnostik

Behandlung

Legionellen-Pneumonien

Behandlung

Schlüsselwörter:

Virale Pneumonien, atypische Pneumonien, Diagnostik, Therapie

Zusammenfassung

Virale und atypische Pneumonien stellen in den frühen Kindesjahren diagnostisch und therapeutisch schlecht differenzierbare Einheiten dar. Die vorliegende Übersicht versucht klinische Leitlinien und entsprechende diagnostische Möglichkeit darzustellen. Bei viralen Pneumonien sind die therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor beschränkt, hingegen nehmen für atypische Pneumonien die Makrolide einen hohen Stellenwert ein.

Key-words:

Viral pneumonia, atypical pneumonia, virus diagnostics, macrolides

Summary

In comparison with the classical bacterial infections viral and atypical pneumonias present a less well defined clinical picture and cannot easily be differentiated from bacterial pneumonias. Nasal secretions offer the possibility of rapid viral diagnosis whereas the diagnosis of atypical pneumonias caused by Mycoplasma or Chlamydia is usually dependent on more time consuming procedures. Treatment of viral pneumonias is still limited. In contrast macrolides have been shown to be effective in atypical pneumonias and are considered treatment of choice for some pneumonias from preschool age onwards. As their safety profile is excellent they may well become first line drugs for community acquired infections of the lower respiratory tract. At present the resistance pattern in Austria is still excellent and with judicious use should remain so.

Einleitung

Akute respiratorische Infektionen (ARI) der oberen und unteren Luftwege zählen neben Durchfallserkrankungen zu den "drei großen Killern" der frühen Kindheit. Niederes Geburtsgewicht, Malnutrition und Innenraum-Schadstoffbelastung stellen die entscheidenden Risikofaktoren für schwere respiratorische Infektionen bei Kindern dar.

In den Entwicklungsländern sind bei Kindern unter 5 Jahren 43% der Gesamtmortalität entsprechend 6,5 Millionen Todesfällen pro Jahr auf Pneumonien zurückzuführen. In unseren Breiten kann man davon ausgehen, daß bei Kindern unter 5 Jahren 50% aller Erkrankungen akute respiratorische Infektionen sind, 5% betreffen den unteren Respirationstrakt. Kinder im ersten Lebensjahr sind besonders gefährdet.

Tabelle 1 stellt virale und atypische Erreger dar. Nicht immer sind die Beziehungen zwischen Erreger und Erkrankungsbild so klar wie bei RSV-Infektionen und Bronchiolitis, da das gleiche Syndrom von unterschiedlichen Erregern ausgelöst sein und der gleiche Erreger ganz unterschiedliche klinische Bilder verursachen kann. Trotz genauer Diagnostik bleiben 40-50% der kindlichen Pneumonien ohne ätiologische Klärung.

Kindliche Pneumonien vor dem 7. Lebensjahr führen (ebenso wie Keuchhusten) gehäuft zu Verminderungen der Lungenfunktion bei Erwachsenen.

Tabelle 1: Wichtige Erreger viraler und atypischer Pneumonien im Kindes- und Jugendalter

| Virale Pneumonien | Atypische Pneumonien |
|--|---|
| Respiratory syncytial Viren | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Parainfluenza Typ 3 | <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| Parainfluenza Typ 1 | <i>Legionella pneumoniae</i> |
| Influenza A | <i>Pneumocystis carinii</i> |
| Influenza B | <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Parainfluenza Typ 2 | <i>Chlamydia psittaci</i> |
| Adenoviren | <i>Coxiella burnetti</i> (Q-Fieber) |
| Masernvirus | <i>Francisella tularensis</i> (Tularämie) |
| Herpes-Virus-Gruppe: Herpes simplex, Varicella-Zoster-Virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus | andere (Wurminfektionen) |
| Picornaviren (bes. Rhinoviren) | |

andere

Klinische Präsentation

Im allgemeinen kann die Diagnose einer unkomplizierten Pneumonie (sogen. "community acquired pneumonia", CAP) aus Anamnese, physikalischer Untersuchung, klinischer Beurteilung der Immunkompetenz, Alter des Kindes, Jahreszeit, sozialem Hintergrund einschließlich Kontaktpersonen und Laborergebnissen vermutet werden. Kindliche Pneumonien kommen gehäuft bei Grunderkrankungen wie congenitalen Herzfehlern, chronischen Lungenerkrankungen (BPD, cystische Fibrose, schweres Asthma), Sichelzellanämie, Immunmangelzuständen und respiratorischen Problemen bei neuromuskulären Erkrankungen oder geistiger Retardation vor.

Nichtinfektiöse, differentialdiagnostisch wichtige Ursachen für Pneumonien im Kindesalter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Nichtinfektiöse Ursachen pneumonischer Veränderungen im Thoraxröntgenbild

| | | |
|-------------|------------------|--------------------------------------|
| Thymus | Bronchusstenosen | bronchogene Zysten |
| Atelektasen | Bronchomalazien | cystisch adenomatoide Malformationen |
| Asthma | Neoplasien | |
| Aspiration | Sequester | andere |

Meist besteht mehrere Tage ein Infekt der oberen Luftwege mit Husten und eventuell Giemen. Fieber, Azidose, Dehydratation und Malnutrition können entscheidend zum Schweregrad beitragen. Es besteht eine gewisse jahreszeitliche (Tabelle 3) und altersabhängige (Tabelle 4) Häufung einzelner viraler und atypischer Pneumonien. Pneumonien im frühesten Kindesalter können sich untypisch präsentieren und mit Sepsis, Meningitis oder Harnwegsinfektionen verwechselt werden.

Tabelle 3: Jahreszeitliche Verteilung viraler und atypischer Pneumonien

| Jahreszeit | virale Erreger | atypische Erreger |
|------------------|----------------------|---|
| Winter, Frühjahr | RS- Virus, Influenza | |
| Herbst, Winter | Parainfluenza 1 | <i>M. pneumoniae</i> (kleinere Epidemien) |
| endemisch | Adenoviren | <i>C. pneumoniae</i> |

Tabelle 4: Altersabhängige Ätiologien viraler und atypischer Pneumonien

| Alter | Frequenz | Erreger |
|---------------------|----------|--|
| bis 3. Lebenswoche | seltener | CMV, Adenoviren (nichtinfektiöse Ursachen!) Herpes simplex (seltener!), (bakterielle Ursachen!) |
| 3. Woche - 4. Monat | häufiger | <i>C. pneumoniae</i> , RSV, Parainfluenza 3 und 1, <i>U. urealyticum</i> , <i>P. carinii</i> (auch bei Immunkompetenten!?) |
| 4. Monat - 5 | häufiger | RSV, Parainfluenza 1 (und 3), Adenovirus Typ 3 und |

| | | |
|-------------------|----------------|--|
| Jahre | | 7, Influenzavirus, <i>M. pneumoniae</i> (selten) |
| 5 Jahre -15 Jahre | weniger häufig | <i>M. pneumoniae</i> , Viren (selten) |

Neugeborene und Säuglinge zeigen oft nur unspezifische Hinweise wie Apathie, Trinkunlust, Erbrechen, Stöhnen und sogar isoliert auftretende Apnoen. Entsprechend den Empfehlungen der WHO werden interkostale oder / und subkostale Einziehungen, Nasenflügel, Tachypnoe, Cyanose, Fütterungsschwierigkeiten, sowie Giemen als Hauptmerkmale für Pneumonien definiert. Bis zum 4. Lebensjahr werden Fieber und Tachypnoe (über 50/min) als charakteristisch erachtet. Die Temperaturen viraler und atypischer Pneumonien erreichen jedoch meist keine hohen Werte. Der Husten ist sowohl trocken als auch feucht. Die Auskultation kann wenig ergiebig sein, da die "typischen" fein- und mittelblasigen Rasselgeräusche wenig ausgeprägt bleiben können, auch abgeschwächte Atemgeräusche kommen vor. Die Perkussion ist über größeren Infiltrationen verkürzt, über überblähten Arealen gelegentlich hypersonor. Mit zunehmender Pneumonie kommt es zu Hypoxämie, die sich als Fütterungsschwierigkeit ankündigen kann.

Die radiologische Abklärung ist nicht imstande, zwischen viralen und bakteriellen Ätiologien zu unterscheiden. Häufige Zeichen viraler Pneumonien sind vor allem Überblähung, abgeflachtes Zwerchfell, streifige Infiltrate oder fleckförmige, segmentale Atelektasen. Ältere Kinder zeigen viral bedingte, beidseitige diffuse Infiltrate, selten auch mit lobärer Beteiligung. Auch bei viralen und atypischen Pneumonien können Ergüsse vorkommen, sie sind jedoch deutlich geringer als bei bakteriellen Infektionen.

Erregernachweis

In der ganz überwiegenden Zahl unkomplizierter Pneumonien wird eine Therapie aufgrund wahrscheinlicher Erreger durchgeführt. Blut- und Sputumkultur, serologische Methoden wie Komplementbindungsreaktionen oder Hämagglutinationshemmtests für bakterielle und virale Erreger, sowie besonders bei viralen Erregern verschiedene Enzymimmunoassays, Immunfluoreszenztechniken, Virusantigen (im Nasensekret), Virusisolierung, Nukleinsäurenachweis durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) sind seltener gebrauchte Techniken. Die Standardmethode der Diagnostik von Influenza A und B, Parainfluenza 1-3, RSV und Adenoviren ist der Virusantigen-Nachweis im Nasensekret. Ein Ergebnis liegt innerhalb von Stunden vor, und die Notwendigkeit wiederholter Blutabnahmen zur zeitaufwendigen Beobachtung serologischer Titerverläufe entfällt. Die für den ätiologischen Nachweis pulmonaler Infektionen zur Verfügung stehenden Methoden sind für Viren in Tabelle 5 und für atypische Erreger in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Nachweismethoden einiger wichtiger viraler Erreger respiratorischer Infektionen

| Erreger | Untersuchungsmaterial | Züchtung | Serologie | IgM / IgG (ELISA) | erweiterte Diagnostik |
|---------------------|-----------------------|--------------|-----------|-------------------|-----------------------|
| RS-Viren | NPS | (Zellkultur) | KBR | | Virusantigen NPS, PCR |
| Parainfluenza-Viren | NPS | (Zellkultur) | KBR | | Virusantigen NPS |
| Influenza-Viren | NPS | (Zellkultur) | KBR | | Virusantigen NPS |
| Masern-Virus | Blut | (Zellkultur) | KBR | ja / ja | |
| Mumps-Virus | Blut | (Zellkultur) | KBR | ja / ja | |

| | | | | | |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------|---|
| Adenovirus | NPS | (Zellkultur) | KBR | | Virusantigen NPS PCR in Ausarbeitung |
| Herpes simplex V | Rachenabstrich | Zellkultur | KBR | ja / ja | PCR |
| VZV | Bläscheninhalt | (Zellkultur) | KBR | ja / ja | PCR |
| CMV | Blut (bei TX), BAL | (Zellkultur) | KBR | ja / ja | Histozytologie PCR in situ |
| EBV | Blut | (Ko-Kultivierung) | Paul-Bunnell-Test | ja / ja | IFT: EA, EBNA, VCA |
| Rhinoviren | NPS | (Zellkultur) | (NT) | | |
| Coronaviren | NPS | Zellkultur | | | PCR |
| Hantaviren | | | | ja / ja | (IFT) |

NPS = Nasopharyngealsekret, BAL = bronchoalveoläre Lavage; NT = Neutralisationstest; KBR = Komplementbindungsreaktion;
 ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Test; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; IFT = Immunfluoreszenztest; EA = Early antigen;
 EBNA = Epstein-Barr Nuclear Antigen; VCA = Virus Capsid Antigen

Tabelle 6: Diagnosemöglichkeiten für einige wichtige Erreger atypischer Pneumonien

| Erreger | Färbung | Antigene | Züchtung | DNA | Serologie |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------|----------|----------------------|
| <i>M. pneumoniae</i> | | ELISA | Spezialnährmedien | PCR | ELISA, HA, KBR |
| <i>U. urealyticum</i> | | | Spezialnährmedien (PCR) | | Stoffwechselhemmtest |
| <i>L. pneumophila</i> | | IF, ELISA (Harn) | Spezialnährmedien | PCR | IIFT, ELISA |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | | | Zellkultur | PCR | ELISA |
| <i>C. psittaci</i> | | | Zellkultur | (PCR) | ELISA, KBR |
| <i>C. trachomatis</i> | | ELISA | Zellkultur | PCR, LCR | ELISA |
| <i>Pneumocystis carinii</i> | Kalkofluor, Giemsa, Silber | IF | | (PCR) | |
| <i>Francisella tularensis</i> | | | Spezialnährmedien (PCR) | | Aggl., ELISA |

KBR = Komplementbindungsreaktion, ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, IF = Immunfluoreszenz (direkt), IIF = Immunfluoreszenz (indirekt), Aggl. = Agglutinationstest; HA = Hämagglutinationstest; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; LCR = Ligase-Kettenreaktion

Infektionen der unteren Atemwege verlaufen bei Säuglingen und Kleinkindern teilweise anders als bei größeren Kindern, da die Klinik primär nicht auf eine Pneumonie hinweisen kann. Für neonatale Pneumonien sind Lethargie und Anorexie bereits wichtige Hinweise. Man achte besonders auf Stöhnen, Nasenflügel, Zyanose, Erbrechen, Tachy- oder Bradykardie sowie subkostale Einziehungen. Der physikalische Befund kann unergiebig, die radiologischen Veränderungen können eindrucksvoll sein. Bis zu 48 Stunden postpartal wirken pneumonische Kinder oft septikämisch. Die Mortalität perinatal erworbener Pneumonien liegt bei 20%. Ätiologisch stehen dabei bakterielle Erreger ganz im Vordergrund, auch Chlamydien sind innerhalb der ersten drei Lebensmonate wahrscheinlich wesentlich häufiger, als der Nachweis gelingt.

Virale oder bakterielle Erreger?

Die häufigsten viralen Erreger in Pädiatrie und Adoleszenz sind RS-Viren (bis zu 70%), Parainfluenza-Viren (Typ 3 und 1), Adenoviren und Influenzaviren. Corona-, Rhino- und Nicht-Polio-Enteroviren sind seltene Pneumonieerreger. Selten führt auch Cytomegalovirus (CMV) bei Säuglingen und das Epstein-Barr-Virus (EBV) bei älteren Kindern oder Jugendlichen zu Pneumonien.

Virale Pneumonien sind vor der 3. Lebenswoche generell ungewöhnlich (außer eventuell CMV oder RSV). Immunsupprimierte Personen weisen ein größeres virales Erregerspektrum auf.

Die Beziehungen zwischen viralen und bakteriellen Infektionen werden kontrovers diskutiert. Doppelinfektionen dürften häufiger (über 60%) sein, als allgemein angenommen. Initiale virale Infektionen bahnen durch Störung normaler pulmonaler Clearancemechanismen den Weg für bakterielle Ko- oder Superinfektionen durch Keime aus dem oberen Respirationstrakt. Auch hämatogene Streuungen bakterieller asymptomatischer Besiedelungen des oberen Respirationstrakts sind möglich. Die Schädigung des Respirationstraktes erfolgt durch die zytopathische Wirkung des Virus und der Immunreaktion, gefolgt von gewebszerstörenden bakteriellen Proteasen und anderen Exoprodukten.

Virämien treten nur selten auf (häufiger bei Adenoviren). Klinische Unterscheidungen zwischen bakteriellen und viralen / atypischen Pneumonien sind praktisch nicht möglich, auch die Labordiagnostik erweist sich nur als bedingt hilfreich (Tabelle 7). Finnische Autoren konnten in großen Studien mit aufwendiger Diagnostik keine signifikanten Unterschiede im Bereich von Klinik, Labor oder Radiologie zwischen bakteriellen und viralen Infektionen sichern. So sind auch Leukozytose und C-reaktives Protein für die klare Differenzierung in bakterielle oder virale Pneumonien nur bedingt verwertbar. Überdies zeigt auch die Adenovirusinfektion häufig deutlich erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins. Im klinischen Alltag werden jedoch unverändert rascher Beginn, produktiver Husten, toxisches Aussehen, Leukozyten > 20.000/mm³ und ausgeprägte radiologische Veränderungen als eher bakterielle Infektion gewertet. Allmählicher Beginn, unproduktiver Husten und geringfügige Auskultationsbefunde oder Giemen sprechen eher für eine virale Ätiologie.

Tabelle 7: Differenzierung zwischen klassischer bakterieller und viraler / atypischer Pneumonie

| Symptom/Befund | bakterielle Pneumonie | virale/atypische Pneumonie |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Beginn | akut | über Tage |
| Fieber | hoch | mäßig |
| Tachykardie (> 120/min) | häufiger | selten |
| Tachypnoe (> 40/min) | häufig | selten RSV: häufig |
| Thoraxschmerz | häufiger | selten |
| Sputum | mehr | wenig |
| Exsudat | häufiger | seltener |
| radiolog. Infiltrat | lobär/segmental | interstitiell/alveolär |
| Leukozytose | häufiger | seltener (Adeno-V: möglich) |
| CRP | erhöht | weniger erhöht bis normal |

Virale Pneumonien

Übersichten zu Diagnostik und spezifischer Therapie viraler Pneumonien finden sich in den Tabellen 5 und 8.

Pneumonien durch Respiratory syncytial Viren (RSV)

RS-Viren werden wie Influenza- und Parainfluenza-Viren, Masernvirus und Mumpsvirus zu den Myxoviren gezählt. Das RS-Virus ist die häufigste Ursache für schwere Infektionen des unteren Respirationstraktes bei Säuglingen und Kleinkindern, mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat für Bronchiolitiden sowie dem 2.-3. Lebensjahr für RSV-Pneumonien und den Monaten November bis April. In den ersten Lebenswochen können, besonders bei Frühgeborenen, nur minimale respiratorische Symptome vorhanden sein. Das klinische Krankheitsbild mit möglichen lebensbedrohlichen Verläufen, die Rolle des Immunsystems in der Entwicklung schwerer pulmonaler Erkrankungen sowie die Möglichkeit der Reinfektion unterscheiden RS-Viren von anderen Infektionserregern. Durch Fortschritte in der Schnelldiagnostik sind zumindest epidemiologische Informationen rasch verfügbar geworden.

Epidemiologie

Enge Wohn- und Lebensverhältnisse begünstigen das Auftreten von RSV-Infektionen. Zahlen zur Prävalenz beziehen sich meist auf Hospitalisierungen. Diese betreffen vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder aus schlechten sozioökonomischen Bedingungen. So werden etwa 25 von 1.000 Säuglingen zwischen 1 und 3 Monaten wegen RSV-Infektionen hospitalisiert, pro Jahr kommt es durch RSV-Infektionen in den USA zu 4.500 Todesfällen bei Kindern und Jugendlichen. Trotz hoher Durchseuchung kommt es bei Reexposition in bis zu 75% zur Reinfektion, wenn auch Zweit- und Folgeinfektionen klinisch leichter verlaufen. Der Nachweis von RSV-Antikörpern stellt somit keinen ausreichenden Schutz dar.

Die Übertragung erfolgt bei einer Inkubationszeit von rund einer Woche durch infizierte nasopharyngeale Sekrete (Schmierinfektion) oder durch Tröpfcheninfektionen. Körperliche Nähe fördert die Infektionsübertragung ganz entschieden. Trotz großer viraler Labilität kann RSV auf Händen und Gegenständen seine Infektiosität durch mehrere Stunden behalten.

Ob die bei RSV-Bronchiolitis noch nach Jahren nachweisbaren statistisch signifikanten Lungenfunktionsveränderungen auch bei RSV-Pneumonien eintreten, ist offen. Unklar bleibt auch, warum nur ein Teil der RSV-Infizierten schwere Erkrankungsabläufe zeigen. Es wird diskutiert, daß Säuglinge mit angeborenen engen Atemwegen eine besondere Disposition zu Erkrankungen der unteren Atemwege für Bronchiolitis aufweisen. Asthmaexacerbationen durch RSV-Infektionen sind möglich. Es ist wahrscheinlich, daß zwischen RSV-Infektionen (besonders der RSV-Bronchiolitis) und kindlichem Asthma ätiologische und pathologische Beziehungen bestehen, da RSV eine Aktivierung der Th2-Zellen induziert, welche, ähnlich wie die Bildung von IgE, zur Ausbildung von virusspezifischem IgA führt.

RSV-bedingte Pneumonien und Bronchiolitiden kommen oft gemeinsam vor und sind klinisch schlecht differenzierbar. Bei zugrundeliegender bronchopulmonaler Dysplasie oder bei kongenitalen zyanotischen Vitien sowie bei Immunsuppression besteht eine besondere Gefährdung. Charakteristisch sind Tachypnoe und -kardie, ausgeprägte Hypoxämien, Nasenflügel, Einziehungen. Schwere Verlaufsformen können eine muskuläre Erschöpfung nach sich ziehen. Innerhalb der ersten Lebenswochen können ganz unspezifische Hinweise wie Lethargie, Fütterungsschwierigkeiten und Irritabilität vorliegen. Apnoische Episoden sind ein

wichtiger Hinweis auf RSV-Infektionen der frühen Säuglingszeit. Die Auskultation zeigt Giemen und diffuse Rasselgeräusche. Auch Infektionen mit Bakterien, Mykoplasmen und anderen Viren können ähnlich klingen. Radiologisch bestehen diffuse Infiltrate, Überblähungen sind sehr häufig, auch Atelektasen im rechten Mittellappen oder Oberlappen sind nicht selten. Ältere Kinder und Jugendliche zeigen meist Infektionen der oberen Atemwege, die relativ blande verlaufen.

Diagnose

Der Virusnachweis erfolgt durch Isolation, Identifizierung viraler Antigene und serologische Methoden. In der Kultur bilden sich die namensgebenden Synytien aus. Zum ganz überwiegenden Teil wird die Diagnose heute durch Virus-Antigennachweis im Nasopharyngealsekret gestellt (Tab. 5). Indirekte Immunfluoreszenz, ELISA oder Enzym-Immunoassay-Schnelltests weisen hohe Spezifität und Sensitivität (90-100%) auf. Serologische Methoden wie die Komplementbindung kommen nur mehr selten zum Einsatz.

Therapie

1) Symptomatische Therapie: Hospitalisierte Kinder sollten in größerer Distanz zueinander oder am besten getrennt behandelt werden, bei schweren Verläufen ist Isolierpflege im Inkubator mit Sauerstoffzufuhr nötig. Optimale Handhygiene und Schürzenpflege sind besonders wichtig. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Hyperventilation!), körperliche Schonung und transcutanes Monitoring von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz sind die prinzipiellen Maßnahmen. Der Einsatz von inhalativen Bronchodilatoren und inhalierten oder systemischen Steroiden erbrachte ebenso wie bei der RSV-Bronchiolitis keine überzeugenden Ergebnisse. Schwerste RSV-Infektionen benötigen eine Respiratortherapie, in Ausnahmefällen kann sogar eine extracorporeale Membranoxygenierung erforderlich werden. Seitdem intensivmedizinische Therapiemöglichkeiten für schwere RSV-Infektionen zur Verfügung stehen, konnte die Letalität bei hospitalisierten Kindern von rund 5% auf etwa 1 % gesenkt werden.

2) Ribavirin: Nach ursprünglichen enthusiastischen Berichten sind an der Ribavirin-Therapie deutliche Zweifel aufgekommen: Hohe Kosten, Anwendungsart, widersprüchliche Untersuchungsergebnisse und potentielle Toxizität des freigesetzten Aerosols haben heute zu Einschränkungen in der Indikation geführt.

3) In den USA ist bei Kindern unter 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte zur Verhütung von RSV-Erkrankungen eine Immunprophylaxe mit RSV-Immunglobulin intravenös (RSV-IVIG) zugelassen geworden.

4) Risikokinder können seit kurzem auch mit Palivizumab in der RS-Risikozeit einmal monatlich prophylaktisch therapiert werden. Diese Therapie scheint trotz hoher Kosten die sicherste und effektivste zu sein.

Adenovirus-Pneumonien

Bis zum Alter von 2 Jahren haben viele Kinder bereits eine klinisch inapparente Adenovirus-Infektion durchgemacht. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder durch Stuhl oder Urin. Adenoviren lösen vor allem respiratorische und gastrointestinale Erkrankungen aus. Die Adenovirustypen 1, 2 und 5 kommen bei Kleinkindern am häufigsten als Auslöser von Erkältungserkrankungen und Pharyngitiden vor. Vor allem die Typen 1, 3, 4, 7, 11 und 21 lösen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen akute respiratorische Infektionen einschließlich Pneumonien aus. Für letztere sind nekrotisierende Entzündungen im Bronchial- und besonders Bronchiolarbereich charakteristisch, zusätzlich auch eine Alveolitis. Das Lungenparenchym hingegen erscheint weniger häufig betroffen. Dies dürfte dem primär inhalativen Infektionsweg entsprechen. Nach abgelaufenen Infektionen zeigen die regenerierten Epithelzellen einen bleibenden Zilienvverlust und im Falle von Nekrosen teilweise narbige Umwandlungen. Nicht so seltene Bronchiektasien und obliterierende Bronchiolitiden nach schweren Adenovirusinfektionen machen die Prognose gerade dieser Virusinfektion unsicher. Deutlich mehr als die Hälfte aller Adenoviruspneumonien bei Kindern hinterlassen klinische, funktionelle oder radiologische Folgezustände. Die Adenovirustypen 7 und 21 können sowohl zur Bronchiolitis obliterans als auch zu tödlich verlaufenden fulminanten Pneumonien führen. Adenoviruspneumonien können auch nach Immunsuppression durch Masern auftreten, die zu follikulären Bronchiektasien führen.

Klinisch können Adenoviruspneumonien durch rasch ansteigendes hohes Fieber und entsprechende Laborhinweise an bakterielle Infektionen erinnern: So kommen Leukozytose, deutlich erhöhte Senkungsreaktionen und erhöhte C-reaktive Proteinwerte vor. Die physikalische Untersuchung ergibt trockene und feuchte Rasselgeräusche, das Thoraxröntgen unspezifische fleckige interstitielle Infiltrationen, vorwiegend in den unteren Lungenanteilen, sowie Zeichen der Überblähung.

Das Syndrom der einseitigen hyperluzenten Lunge (gelegentlich auch beidseitig) ist als Folge nekrotisierender Entzündungsprozesse bei Adenoviruspneumonien interpretiert worden. Dieses auch als Swyer-James-Syndrom oder MacLeod-Syndrom bezeichnete Bild ist meist ein Zufallsbefund nach stattgehabten Adenovirusinfektionen, kommt aber auch nach Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae*, Tuberkulose und Fremdkörper-Aspirationen vor.

Der Virusantigennachweis im Nasensekret ist beweisend, serologische Methoden verlangen deutliche Titeranstiege. Ein PCR-Nachweis befindet sich in Ausarbeitung. Histologische Hinweise auf Adenovirusinfektionen ergeben sich durch intranukleäre Einschlüsse, die auch an Herpes erinnern können.

Es gibt keine spezifische Therapie für Adenoviruspneumonien, auch eine Vaccine ist noch nicht in Sicht.

Behandlung viraler Pneumonien

Virale Pneumonien werden primär symptomatisch behandelt: Ausreichende Hydratation, Antipyrese, wenn nötig Sauerstoff, parenterale Ernährung sowie gelegentlicher Einsatz von Bronchodilatoren bei giemenden Kindern (keine gesicherte Therapiemaßnahme!). Pflege und Überwachung sowie transcutanes Sauerstoff-Monitoring besonders im ersten Lebensjahr zur Sicherstellung einer adäquaten Sauerstoffzufuhr und Entlastung der Atemarbeit stellen die vordringlichsten Maßnahmen dar. Details siehe auch im Abschnitt über RSV-Pneumonien. Tabelle 8 gibt einen Überblick über derzeit zur Verfügung

stehende spezifische antivirale Therapeutika.

Tabelle 8: Spezifische Therapeutika bei virusbedingten Infektionen des unteren Respirationstrakts

| Substanz | pulmonale Indikationen | Wirkungsweise | Nebenwirkungen |
|--|---|---|--|
| Ganciclovir 5 mg/kg alle 12 Stunden (Induktion); 5 mg/kg/d (Erhaltung) | Immunkompromittierte Personen mit CMV-Pneumonien | Prodrug mit kompetitiver Hemmung der viralen DNS-Polymerase | Knochenmarkssuppression Neutropenie und Thrombopenien |
| Aciclovir 5-10 mg/kg/d i.v. oder p.o. | Immunsuppression: HSV- und VZV-Infektion ohne Immunsuppression: neonatale HSV-Infektion | Hemmung der HS DNS- Polymerase | Phlebitis, Nierenschädigung Nephro- und Neurotoxizität |
| Amantadine 200 mg/Tag (ab 10. Lebensjahr) 4-9 mg/kg/d (1.-9. Lebensjahr, max. 150 mg/Tag) | Prophylaxe und Therapie von Influenza-A-Infektionen einschließlich Pneumonien | hemmt intra-zelluläre Freisetzung viraler RNS | Verwirrtheit, Schlafstörungen Mundtrockenheit, Harnverhaltung |
| Rimantadine wie Amantadine | Influenza A | Amantadine-Analog | praktisch keine |
| Ribavirin nur als Aerosol zugelassen (> 18 Stunden/d, 20 mg/ml) | RSV-Infektion (Influenza A- und B- Infektionen??) | hemmt virale RNS- Polymerase | Aerosol: Ausschläge, Giemen, Konjunktivitis |
| Die genaue Überprüfung von Dosierungen, Anwendungsweise, Indikationen und Nebenwirkungen ist erforderlich! | | | |

Neuraminidase-Hemmer wie Zanamivir (Relenza®) sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Influenza-Pneumonien noch wenig definiert.

Die Frage der Verwendung eines Antibiotikums wird dadurch erschwert, daß ausschließlich virale Ursachen nur selten als gesichert angesehen werden können. Folgende Empfehlungen mögen für die Entscheidung hilfreich sein:

1. Bei mildem Krankheitsverlauf ohne Otitis, jedoch radiologischen Zeichen der Überblähung und Giemen kann die virale Genese als so wahrscheinlich angenommen werden, daß mit einem Antibiotikum zugewartet werden kann.
2. Bei ähnlicher Klinik, jedoch mit diffusen oder lokalisierten Infiltraten ohne Erguß sollte Amoxicillin (oder Amoxicillin/Clavulansäure) verwendet werden.
3. Bei klinischem Kranksein und radiologischen Infiltraten, mit oder ohne Erguß, muß an die Mitbeteiligung von bakteriellen Erregern gedacht und ein Antibiotikum eingesetzt werden. Ab dem 5. Lebensjahr wird eine Infektion mit *M. pneumoniae* deutlich häufiger, sodaß Makrolide als Therapeutika der ersten Wahl erwägenswert sind.

Atypische Pneumonien

Der Begriff der "primär atypischen Pneumonien" entstand in den Jahren nach 1940 und bezeichnete eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen einerseits die Erreger nicht

identifiziert werden konnten und andererseits primär nicht-bakterielle Pneumonien vorlagen, die auf die antimikrobielle Therapie dieser Zeit nicht ansprachen. Im gängigen Sprachgebrauch umfaßt der Begriff der atypischen Pneumonien auch heute noch eine Reihe von Erkrankungen, die bei eher spärlichem Auskultationsbefund eine mehr oder minder ausgeprägte pneumonische Infiltration im Röntgen nachweisen lassen.

Unter den atypischen Pneumonien sind Erkrankungen durch Chlamydien, Mykoplasmen (und *Ureaplasma urealyticum*), Legionellen sowie Protozoen wie *Pneumocystis carinii* zusammengefaßt.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die diagnostischen Schritte zur ätiologischen Klärung, Tabelle 9 stellt die aktuelle Therapie atypischer Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen dar (siehe auch bei den einzelnen Krankheitserregern).

Tabelle 9: Therapie häufiger atypischer Pneumonien

| Erreger | Therapie der 1. Wahl | Therapiealternativen |
|---|--|---|
| Mykoplasmen | Erythromycin 30 mg/kg/Tag 10-14 Tage Clarithromycin 30 mg/kg/Tag 7 Tage Azithromycin 30 mg/kg/Tag 5- 7 Tage andere Makrolide wie Josamycin | Doxycyclin 2 mg/kg/Tag (ab dem 9. Lebensjahr) 10-14 Tage |
| Chlamydien | Erythromycin bis 50 mg/kg/Tag 10-14 Tage Clarithromycin wie oben Azithromycin wie oben | Doxycyclin wie oben |
| Legionellen | Clarithromycin wie oben Azithromycin wie oben Erythromycin 50 mg/kg/Tag 14-21 Tage | Rifampicin 20 mg/kg/Tag plus Erythromycin Ofloxacin (2 x 0,2 g/Tag) Ciprofloxacin 30 mg/kg/Tag (Fluorochinolone bei Kindern noch nicht zugelassen) TMP/SMX |
| <i>Pneumocystis carinii</i> | TMP/SMX 20 mgTMP/kg/Tag durch 2 Wochen (Prophylaxe: 5 mgTMP/kg 3-7mal/Woche) | Pentamidin-Isethionat 4 mg/kg/Tag i.v. durch 14 Tage |
| Dosierungen, Therapiedauer, Anwendungsmodus und Nebenwirkungen müssen vor Gebrauch genau überprüft werden | | |

Chlamydien-Pneumonie

Das Genus Chlamydia umfaßt *C. trachomatis* (Erreger des Trachoms, der neonatalen Ophthalmie, neonataler Pneumonien sowie des Lymphogranuloma venereum), *C. psittaci* (Erreger der Ornithose oder Papageienkrankheit) sowie *C. pneumoniae*. Chlamydien sind obligat intrazelluläre gramnegative Bakterien, die einen besonderen Lebenszyklus aufweisen. Das extrazelluläre infektiöse Elementarkörperchen ist metabolisch nicht aktiv, die intrazelluläre Form ist größer und als Initialkörperchen (oder Retikulärkörper) nicht infektiös, aber metabolisch aktiv und teilt sich. Nach Teilung werden die Initialkörperchen von einer Glykogenschicht umschlossen und als Einschlußkörperchen bezeichnet. Initialkörperchen sind intrazellulär nicht stabil. Gegen Ende des Lebenszyklus wandeln sie sich in Elementarkörper, die mit der Zell-Lyse freigesetzt werden. Aufgrund ihrer Abhängigkeit von Stoffwechsel und Atmung der Wirtszellen (es wird kein eigenes ATP

gebildet) werden sie auch als Energieparasiten bezeichnet. Ein Vermehrungszyklus dauert rund 72 Stunden. Der Mensch ist für Chlamydien offenbar das einzige Reservoir. Nach *C. pneumoniae*-Infektion kommt es nicht zur Ausbildung einer Immunität, und wiederholte Infektionen sind möglich.

Die zur Infektion führenden pathogenetischen Mechanismen sind unklar. Der Eintritt in die Zellen erfolgt in einem phagozytoseähnlichen Schritt. Das Krankheitsspektrum reicht von milden respiratorischen Zeichen bis zu schwerst verlaufenden Pneumonien.

Pneumonien durch *C. trachomatis* treten im Alter zwischen 3 Wochen und 4 Monaten häufiger auf als zu irgendeinem anderen Lebensabschnitt; für *C. pneumoniae* liegen die Erkrankungsmaxima zwischen 5 und 15 Jahren. Eine Rolle des Geburtskanales als Infektionsauslöser ist sehr wahrscheinlich.

Meist findet sich bei den Säuglingspneumonien eine vorübergehende Rhinitis oder Otitis, seltener auch eine Konjunktivitis, die typischerweise nach dem 4. postpartalen Tag auftritt. Die afebrilen Kinder sind auffällig tachypnoisch, teils apnoisch und husten staccatoartig, Giemen fehlt, die Auskultation zeigt Rasselgeräusche. Eine respiratorische Unterstützung für Säuglinge und Kleinkinder kann erforderlich werden, besonders bei den seltenen sehr schwer verlaufenden Formen. Radiologisch sind in allen Altersabschnitten Zeichen der Überblähung recht charakteristisch, die Mykoplasmeninfektionen ähneln. Zusätzlich finden sich diffuse Infiltrate verschiedener Ausprägung. Junge Erwachsene zeigen Infektionen mit *C. pneumoniae* (auch als TWAR Stamm bezeichnet) in Form milder Pneumonien, die an Mykoplasmeninfektionen erinnern. *C. pneumoniae*-Infektionen können als entzündlicher Trigger für Asthma oder obstruktive Atemwegserkrankungen fungieren. Als intrazelluläre Erreger können Chlamydien möglicherweise sowohl entzündungsvermittelnde Reaktionen der Th1-Zellen (Produktion von Interferon- α) als auch eine Th2-Antwort mit IgE-Produktion und Mastzellaktivierung stimulieren.

Bei Pneumonien kann der Keim aus Nasopharyngealsekret, Sputum oder Tracheobronchialaspirat gewonnen werden. *C. pneumoniae* und *trachomatis* können durch PCR oder Zellkultur nachgewiesen werden (Tab. 6).

Behandlung

Chlamydien-Pneumonien sollten 2 bis 3 Wochen mit Erythromycin 50 mg/kg oder anderen Makroliden behandelt werden. Nach Dentitionsende (7.-10. Lebensjahr) stellen Tetracycline eine Alternative dar, da dann Schmelzdefekte nicht mehr auftreten können.

Perinatale Chlamydien-Infektionen können durch Screening schwangerer Frauen mit entsprechender Behandlung vermieden werden.

Pneumonien durch *Mycoplasma pneumoniae*

Mykoplasmen haben keine Zellwand und sind die kleinsten Organismen, die sich auf komplexen zellfreien Medien vermehren.

Epidemiologie

M. pneumoniae kommt endemisch, gelegentlich epidemisch, in allen Altersklassen mit Betonung der Vorschul- und besonders Schulzeit vor. Nur 3 bis 10% der infizierten Personen entwickeln tatsächlich eine Pneumonie, die meisten Infektionen laufen hingegen als mehr oder minder milde Infektionen der oberen Atemwege oder als Tracheobronchitiden ab. Der Anteil der Mykoplasmeninfektionen an Pneumonien generell beträgt etwa 15%, bei Kindern und Jugendlichen aber zwischen 30 und 60%. Die Verbreitung durch Tröpfcheninfektion erfolgt langsam in Gruppen, die Inkubationszeit beträgt etwa drei Wochen. Mykoplasmeninfektionen kommen bevorzugt in der kalten Jahreszeit vor.

Mykoplasmenpneumonien beginnen bei 50% der Betroffenen typischerweise langsam mit Fieber bis 40 Grad, unproduktivem Husten, Kopfschmerz, abdominellen Schmerzen, Kältegefühl und Abgeschlagenheit. Passagere Gelenkschmerzen und Hautausschläge unterstützen den klinischen Verdacht. Das bei viralen Infektionen nicht seltene Giemen wird auch bei Mykoplasmenpneumonien gefunden. Erhöhte Blutsenkungswerte bei normalem Blutbild und uncharakteristischem Verlauf des C-reaktiven Proteins können auf eine Mykoplasmen-Ätiologie hinweisen.

Es wird nur wenig mucoides Sekret produziert. Im Vergleich zu bakteriellen Pneumonien ist der Auskultationsbefund trotz des subjektiven Krankheitsgefühls spärlich. Rasselgeräusch stellt sich erst nach Tagen bei mehr als 70% der Kinder und Jugendlichen ein, weitere häufige Symptome sind Heiserkeit, Halsschmerz, Muskel- und Thoraxschmerzen. Auch ohne Behandlung kommt es nach 14 Tagen zum Abklingen, einzelne Personen können bis zu 6 Wochen krank sein. Der Husten kann sehr protrahiert sein, und die charakteristischen interstitiellen oder retikulonodulären Infiltrationen im Thoraxröntgen können mehrere Monate bestehen bleiben. Lobär wirkende Infiltrationen kommen vor.

Die rechte Lunge und die basalen Abschnitte werden bevorzugt betroffen, bei einem Viertel sind beide Lungen involviert. Hilusbetonte beidseitige Infiltrationen werden als "schmetterlingsförmig" beschrieben. Geringe Pleuraergüsse sind bei einem Viertel nachzuweisen. Selten kommen auch schwerste Verläufe mit Progression zum adulten Respiratory Distress Syndrom und letalem Ausgang vor. Personen mit Sichelzellanämie können sehr schwere Verläufe entwickeln, bei Immundefizienzen kommen milde Verlaufsformen vor. Folgezustände nach Mykoplasmeninfektionen kommen praktisch nicht vor. Ähnliche Verläufe können bei viralen Pneumonien (Influenza), Psittacose sowie Legionellen auftreten. Lobäre radiologische Veränderungen können auch für bakterielle Ursachen sprechen. Auch tuberkulöse Veränderungen sehen manchmal wie Mykoplasmen aus und umgekehrt.

Extrapulmonale Komplikationen betreffen das ZNS (Meningoencephalitis, zerebellare Ataxie, Guillain-Barre-Syndrom und zentrale und periphere Neuropathien), Pericarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema nodosum und hämolytische Anämien durch Kälteagglutinine.

Diagnostik

Der Antikörpernachweis gegen *M. pneumoniae* beruht auf Komplementfixation, Hämagglutination, Enzym-Immunoassay (ELISA). Ein vierfacher Titeranstieg nach 2 -3

Wochen wird mit Infektion gleichgesetzt. Eine PCR steht zur Verfügung.

Behandlung

Neben der symptomatischen Behandlung stellen neuentwickelte Makrolidantibiotika wie Clarithromycin oder Azithromycin die Therapie der Wahl dar. Nach Abschluß des Zahnwachstums können Tetracycline verwendet werden (2 mg Doxycyclin/kg/Tag als Einmaldosis), in vitro liegt eine klare Überlegenheit der Makrolide vor. Sowohl Makrolide als auch Tetracycline zeigen keinen dramatischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Die überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen heilt spontan nach einer nicht näher definierbaren Zeit ab.

Legionellen-Pneumonien

Legionella pneumophila ist ein saprophytischer Keim des Wassers, der mit rund 20 anderen Species für Krankheiten beim Menschen verantwortlich ist. Legionella, 1976 erstmals im Rahmen einer Pneumonie bei der Versammlung der Amerikanischen Legion nachgewiesen, ist ein langsam wachsender aerober gram-negativer kokkobazillärer Keim, der in infiziertem Gewebe oder Flüssigkeiten nachgewiesen werden kann (Silberfärbung). Durch eine einzelne polare Geißel wird die Pathogenität im Wasser gefördert.

Trotz des überwiegenden Vorkommens in Wasser dürfte die primäre Erregerquelle Erde sein. *L. pneumophila* ist resistent gegen Temperaturen zwischen 0° und 63°C, gedeiht am besten bei Temperaturen zwischen 40 und 50 Grad und kommt vor allem in Kühl- und Klimaanlage, Whirlpools, Trinkwasserleitungen und Warmwassersystemen vor. Hotels und Spitäler stellen die Hauptvorkommensorte für sporadisches oder kleinepidemisches Vorkommen dar. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Wasser, auch in Aerosolform. Keime wie *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter* u.a. fördern das Wachstum von Legionella. Mittels PCR kann Legionella in Wassersystemen rasch nachgewiesen werden. In Zentraleuropa sind Legionellen-Pneumonien bei Kindern außerordentlich selten.

Die Legionärs-Erkrankung beginnt nach einer Inkubation von 2 -10 Tagen mit Abgeschlagenheit und Fieber sowie Schüttelfrost und zunächst unproduktivem Husten als Ausdruck einer fibrinopurulenten Pneumonie. Rund 25% der Betroffenen zeigen gastrointestinale (Durchfall, Schmerzen) Symptome, eine extrapulmonale hämatogene Aussaat kommt vor (Niere, Leber, Myokard, Hirn etc. mit entsprechenden klinischen Symptomen). Extrapulmonale Infektionen werden als Pontiac-Fieber bezeichnet. Kinder sind selten betroffen, der bis dato jüngste Patient dürfte 3 Jahre alt sein. Immunkompromittierte Kinder (Neutropenie, AIDS) zeigen kein gehäuftes Vorkommen von Legionellen. Für 7-18jährige Probanden kann eine Seropositivität zwischen 28 und 35% gefunden werden, die mit zunehmendem Alter steigt. Eine klinische Differenzierung von anderen Pneumonien ist nicht möglich.

Kultur und Nachweis sind schwierig. Der Nachweis erfolgt über spezifische Antikörperreaktionen mittels immunologischer Methoden wie direkte oder indirekte Immunfluoreszenz (Tab. 6). Durch monoklonale Antikörper können Subtypen von *L. pneumophila* nachgewiesen werden. Einzelne Stellen können *L. pneumophila*-Antigen im Harn nachweisen. Eine PCR ist verfügbar.

Behandlung

Legionella ist gegenüber β -Lactam-Antibiotika resistent. Die Therapie der Wahl sind Makrolide i. v., sodann oral, da sie intrazellulär aufgenommen werden (Tab. 9). Alternativen sind Tetracycline, Trimethoprim / Sulfonamide, Rifampicin in Kombination mit Erythromycin!, 5-Fluorochinolone.

Die Überwachung von Trinkwasserversorgungen besonders in Spitälern ist angezeigt. Temperaturerhöhungen des Wassers und Chlorzusatz haben sich als wirksam erwiesen.

Literatur beim Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital
A-1171 Wien, Montleartstraße 37

[zurück zum Inhalt](#)

Kawasaki-Syndrom (Mukokutaner Lymphknotensyndrom)

W. Formanek

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital der Stadt Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Epidemiologie

Klinik

Kardiale Komplikationen

Immunpathogenese des Kawasaki-Syndroms

Superantigene

Differentialdiagnosen

Therapie

Prognose

Literatur

Schlüsselwörter:

Kawasaki-Syndrom, Vaskulitis, erworbene Herzerkrankung, intravenöses Immunglobulin, inkomplette oder atypische Fälle, Superantigenhypothese

Zusammenfassung

Das Kawasaki-Syndrom (KS) wird zu der Krankheitsgruppe der primär systemischen Vaskulitiden gezählt, deren Ursache in der Gefäßwand selbst vermutet wird. Vor der Erstbeschreibung als eigenständiges Krankheitsbild 1967 durch Dr. Tomisaku Kawasaki wurde das KS als infantile Verlaufsform der Polyarteriitis nodosa in der Literatur erwähnt.

Die akute febrile Vaskulitis befällt vor allem kleine Kinder und Säuglinge und ist heute in Industrieländern (noch vor dem rheumatischen Fieber) die häufigste Ursache erworbener Herzerkrankungen im Kindesalter. Die Krankheit beginnt mit einer Entzündung der Kapillaren, Arteriolen und Venolen der Haut. Nach wenigen Tagen werden die kleinen und mittleren Arterien mit Bevorzugung der mittleren und großen Koronararterien befallen. In der akuten Phase zeigt die histologische Untersuchung eine Perivaskulitis und Vaskulitis von Arteriolen, Kapillaren und Venolen, sowie eine Entzündung der Intima mittlerer und großer Arterien. Das entzündliche Infiltrat befällt zunächst das perivaskuläre Gewebe und greift dann auf Media und Intima über. In der subakuten Phase findet sich eine Panvaskulitis und Ödem der Gefäßwand mit Aneurysmenbildung, Thrombosen und Stenosen mittlerer Arterien. In der Rekonvaleszenzphase kann es zu Vernarbungen und Intimaverdickungen kommen. In Autopsiepräparaten fanden sich einerseits eine massiv mit Entzündungszellen infiltrierte Intima und Media mittlerer und großer Koronararterien, und anderer zentraler Gefäße, andererseits obstruierende Veränderungen durch Plättchenthromben. Thrombosen, Stenosen und Aneurysmen können sowohl im Bereich der Koronararterien, als auch im Bereich anderer Arterien, wie z.B. A. axillaris, -brachialis, -subclavia, A. iliaca, -femoralis, -poplitea, A. renalis oder der Zerebralgefäße auftreten. Die Einführung hochdosierter Immunglobulingaben in Kombination mit ASS in die Therapie

des Kawasaki-Syndroms (KS) hat, innerhalb der ersten 10 Tage nach Fieberbeginn angewendet, geholfen, die Prävalenz von Koronararterienaneurysmen signifikant zu verringern. Rasches Erkennen und Behandeln sind dafür entscheidend; wobei sich die Diagnose mangels eines objektiven Labortests allein auf klinische Symptome stützt und letztlich vorläufig eine Ausschlußdiagnose bleibt.

Die Häufigkeit inkompletter oder untypischer Fälle, die trotzdem mit einer Entwicklung von Koronararterienaneurysmen einhergehen, wird in verschiedenen Studien zwischen 10% und 45% angegeben. Viele atypische Fälle von Kawasaki-Syndrom (KS) sind erst durch die Entdeckung von Koronararterienaneurysmen mittels Echokardiographie oder postmortal, autopsisch diagnostiziert worden. Das größte Risiko ein atypisches KS zu entwickeln haben Säuglinge in den ersten 6 Lebensmonaten!

Deshalb sollten auch Kinder mit persistierendem Fieber ungeklärter Ursache, einer akuten Phase-Reaktion und einem nur inkompletten klinischen Bild von Kawasaki-Syndrom (KS) im Zweifelsfalle intravenös mit Immunglobulin behandelt und einer Echokardiographie zugeführt werden.

Obwohl die nach wie vor attraktive und plausible Superantigenhypothese viele Fragen zu beantworten vermag, ist die endgültige Beweisführung eines infektiösen Agens als Krankheitsursache des MCLS noch ausständig.

Key-words:

Kawasaki syndrome, vaskulitis, acquired heart disease, intravenous immunoglobulin, incomplete or atypical cases, superantigen

Summary

Kawaskai syndrome (KS) is an acute febrile multiorgan vasculitis predominantly affecting children younger than 5 years. It was originally described in Japan by Dr. Tomisaku Kawasaki in 1967. The illness is similiar to rare condition previously called infantile polyarteritis. The most important complication of Kawasaki syndrome (KS) is coronary arteritis.

Kawasaki disease has surpassed rheumatic fever as the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.

The introduction of high-dose intravenous immunoglobulin in combination with acetyl-salicylic acid treatment, within the first 10 days after the onset of fever, has significantly reduced the prevalence of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki syndrome. Early recognition and prompt treatment are therefore critical. Unfortunately, in the absence of a diagnostic test the current definition of Kawasaki syndrome (KS) is based on diagnostic criteria that use clinical signs and symptoms that overlap with other illnesses. The clinical criteria do not identify every case. Incomplete or atypical cases comprise between 10% and 45% of cases in published studies. Many incomplete cases have only come to light because coronary artery aneurysms have been found on Echocardiographie or at postmortem.

Therefore presumptive treatment should be started in any child with a persistent fever,

without other explanation, some of the clinical criteria of Kawasaki syndrome (KS) and an acute phase response even if the diagnosis is uncertain. Such patients should undergo immediate echocardiography and then a repeat study 4-6 weeks after the onset of illness.

The epidemiology of the disease strongly suggests an infectious etiology, but no single agent has been implicated to the disease.

Whilst the superantigen hypothesis remains an attractive and plausible explanation, definitive evidence for the theory is still awaited.

Epidemiologie

Obwohl das KS weltweit bei Kindern aller Rassen diagnostiziert wird, kommt es am häufigsten in der japanischen Bevölkerung vor, mit einer Inzidenz von 5.000-6.000 Fällen pro Jahr in Japan (entspricht 76/100.000 < 5a alten Kindern in Japan). In den Vereinigten Staaten werden pro Jahr ca. 3.000 Patienten mit dieser Diagnose hospitalisiert. 80% aller Patienten sind jünger als vier Jahre.

In den Vereinigten Staaten und Japan wurde von saisonalen (Spätwinter und Frühling, weniger im Spätherbst) und örtlichen Epidemien berichtet.

In Japan wurde 1979, 1982 und 1985/86 eine epidemieartige Häufung beobachtet.

In der Kinderinfektionsabteilung im Wilhelminenspital wurde im Jahr 1996 einmal, im Jahr 1997 und 1998 je zweimal die Diagnose MCLS gestellt.

Klinik

Typisch für das KS ist ein **dreiphasischer Verlauf**, wobei die **akute Phase** der Krankheit mit hohem Fieber bis 40°C und einem häufig toxischen Erscheinungsbild (stark reduzierter AZ, Irritabilität, beeinträchtigte Bewußtseinslage) beginnt und ohne antiinflammatorische Therapie **1-2 Wochen** anhält (Abb. 2).

Abbildung 1: 12monatiges junges Mädchen **Abbildung 2:** typisch für das MCLS ist mit MCLS; seröse Konjunktivitis, Lacklippen, hohes deutlich reduzierter AZ Polymorphes Exanthem





In 90 % der Patienten beginnt eine **seröse Konjunktivitis** kurz nach dem Fieberbeginn. Sie bezieht die Bulbusbindehaut mehr mit ein als die Augenlidbindehaut. Die Blutgefäße der Bindehaut erscheinen gestaut und verbreitert. Es finden sich keine eitrige Sekretion, kaum Schmerzen und kein Ödem. In 83% der Patienten ist die Konjunktivitis mit einer Iridozyklitis (Spaltlampe) vergesellschaftet (Abb. 1).

Zu **Veränderungen der oralen Mucosa** kommt es in 90% aller Fälle.

Die **Lippen** erscheinen kirschrot, trocken und aufgesprungen (ohne punktförmige Erosionen wie bei Herpes Gingivostomatitis und ohne diffuse Erosionen wie beim Stevens-Johnson-Syndrom). Häufig sieht man einen **diffus geröteten Rachen ohne eitrig Beläge und eine Erdbeerzunge** (Abb. 3).

Ca. 90% aller Kinder entwickeln in den ersten Tagen der akut fieberhaften Erkrankung ein polymorphes **Exanthem**, bevorzugt am **Stamm** und den proximalen Extremitäten, aber auch generalisiert, das sowohl kleinfleckig als auch großfleckig konfluierend sein kann, sowohl rein makulös (oder Erythema-multiforme-artig) als auch erhaben, kaum aber vesikulös, pustulös oder bullös.

Eines der Frühsymptome des KS sind **perineale Eruptionen** (in einer Studie fand sich in 67% ein blasses, fleckiges Erythem im Bereich des Perineums) mit Beginn innerhalb der ersten sechs Tage (Abb. 5).

Das in den meisten Fällen vorhandene **Erythem der Hand- und Fußinnenflächen** und **Ödem der Hand- und Fußrücken**, mit einer diffusen, nicht selten schmerzhaften Schwellung der Finger, beginnt gewöhnlich innerhalb einiger Tage nach Krankheitsbeginn (Abb. 4).

Abbildung 4: Schwellung des Handrücken bei MCLS

Abbildung 3: Lacklippen und Erdbeerzunge bei einem 7 1/2 Jahre alten Mädchen mit MCLS



Abbildung 5: (nicht sehr typisches), scarlatiniformes Exanthem bei MCLS mit Betonung der Leisten- und (hier nicht sichtbar) Beginn in der Perinealregion



Abbildung 6: 2 Jahre alter Bub, makulopapulöses Exanthem bei KS. Lacklippen leider nicht abgebildet



Am Ende der zweiten Krankheitswoche beginnt die Haut der Finger und Zehenspitzen sich zu **schälen**.

In der akuten Phase der Erkrankung wurde auch eine Rötung und Induration im Bereich der BCG-Impfnarbe beobachtet.

Die **Lymphadenopathie** ist die am wenigsten häufige Erscheinungsform des KS und tritt nur in 50- 75% der Patienten zu Krankheitsbeginn auf. Sie betrifft üblicherweise die zervikalen LKN, kann häufig ein- oder beidseitig auftreten. Die LKS sind derb und schmelzen nicht eitrig ein.

Die **Diagnosekriterien** sind noch einmal in Tabelle 1 aufgelistet. Zu beachten ist, daß die Symptome nicht alle gleichzeitig, sondern in einem Zeitraum von bis zu 10 Tagen auch hintereinander auftreten können, und oft erst retrospektiv komplett erfaßbar sind.

Mason und Takahashi haben die Häufigkeit der verschiedenen Symptome beim typischen wie auch atypischen KS untersucht (Tab. 1a), welches Ergebnis zu der Überlegung führen sollte, die Echokardiographie rechtzeitig in den diagnostischen Prozeß mit einzubeziehen; da das klinische Bild mit vielen anderen Krankheiten (am häufigsten Masern und Scharlach) verwechselt werden und außerdem oft nur bruchstückhaft vorhanden sein kann.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das MCLS

| Diagnosekriterien für das MCLS |
|---|
| <p>1. mehr als 5 Tage lang anhaltendes hohes Fieber, das auf antibiotische Therapie nicht und auf antipyretische Therapie schlecht anspricht, ohne andere Erklärung</p> |
| <p>2. Vorhandensein von mindestens 4 der 5 folgenden Symptome: bilaterale nicht exsudative - konjunktivale Injektion eine der folgenden Veränderungen im - Oropharynx: aufgesprungene, injizierte Lacklippen, geröteter Rachen, Erdbeerzunge akute, nicht eitrig</p> |

- zervikale Lymphadenopathie
 - polymorphes Exanthem
 eine der folgenden Veränderungen an den
 - Extremitäten:
 Erythem der Handflächen und/oder Fußsohlen, Ödem an Händen oder Füßen,
 periunguale Schuppung
atypisches Kawasaki-Syndrom
 < 4 dieser Kriterien erfüllt
 Koronararterienaneurysmen (echokardiographisch)

Tabelle 1a: Häufigkeit von Symptomen beim typischen und atypischen Kawasaki Syndrom (KS) (nach Mason und Takahashi).

| | atypisches KS (25 Patienten) | typisches KS |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Fieber > 5 Tage | 88%* | > 95% |
| Konjunktivitis | 44% | 88-90% |
| SH.- Veränderungen | 52% | > 95% |
| Exanthem | 52% | > 95% |
| Extremitätenveränderungen | 56% | > 95% |
| Adenopathie | 36% | 50-80% |

*3 Patienten hatten Fieber < 5 Tage, oder kein Fieber

Rückfallsquote:

Gelegentlich kann ein Patient eine zweite klinische Exazerbation mit neuerlichem Auftreten von Fieber, Exanthem oder einer serösen Konjunktivitis erleben, nachdem sich diese Symptome schon rückzubilden begonnen haben. Dies geschieht meist innerhalb einiger Wochen nach Krankheitsbeginn, und geht mit einem erhöhten Risiko einher, Koronararterienaneurysmen zu entwickeln. Die Wiederholung der Therapie mit Gammaglobulin ist deshalb indiziert. In Japan wird von einer Rückfallsquote von 3,9% berichtet.

Andere mit dem KS assoziierte klinische Bilder:

Arthralgien und **Arthritis** betreffen eher die älteren Kinder in ungefähr einem Drittel aller Patienten. Sie treten meist symmetrisch auf und können bis zu zwei Wochen gelegentlich 3 Monate bestehen bleiben. Während der akuten Phase beteiligt die Arthritis v.a. die kleinen Gelenke, während in der zweiten und dritten Krankheitswoche v.a. große Gelenke betroffen sind. Neben der Arthritis gibt es auch Einzelfallberichte über das Auftreten einer **Myositis**. Häufig findet sich als Nebenbefund auch eine **Urethritis** mit steriler Leukozyturie, sowie seltener eine **aseptische Meningitis** (mit einer milden Liquorpleozytose bestehend aus mononukleären Zellen mit normalen Liquor-Glukose- und EW-Spiegeln).

In Ausnahmefällen wurde von dem Auftreten eines sensorineuralen Hörverlustes, zerebraler Krampfanfälle, Hirn- (V:a.N.facialis) oder peripherer Nervenlähmungen berichtet.

Ein **Hydrops der Gallenblase** kann mit oder ohne kolikartigen Schmerzen ablaufen. Des weiteren können **eine Hepatosplenomegalie sowie, relativ häufig Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen auftreten. Als weitere Komplikationen wurden Aneurysmen** großer peripherer Arterien oder durch Thrombosen verursachte **Infarkte** verschiedener Organe gesehen.

Kardiale Komplikationen

Möglich sind das Auftreten einer Peri-Myo-Endokarditis sowie einer koronaren Herzkrankheit mit den Folgen einer kardialen Insuffizienz oder Arrhythmien. Sterben kann der Patient in der akuten Phase an der Myokarditis, in der subakuten Phase an einem Herzinfarkt.

Eine Myokarditis kann innerhalb der ersten Woche nach Fieberbeginn auftreten. Ein Perikarderguß wird gegen Ende der akuten Phase als Folge einer Peri- und/oder Myokarditis gefunden. Der Erguß führt selten zu einer Herzbeutelamponade und bildet sich meist von selbst zurück.

Eine Herzinsuffizienz wird in der akuten Phase durch eine Myokarditis und in der subakuten Phase, meist sekundär ischämisch bedingt, durch eine koronare Herzkrankheit verursacht.

Veränderungen an den (vor allem großen) Koronararterien treten in ca. 25% der Patienten auf, die nicht mit IVIG behandelt wurden. Aneurysmen der Koronararterien werden mit Hilfe der Echokardiographie meist gegen Ende der ersten Woche mit Gipfel um die dritte bis vierte Woche gefunden.

Selten kommt es zur Entwicklung einer Aorten- oder Mitralinsuffizienz (nach einer Endokarditis, transienten Papillarmuskeldysfunktion oder MCI). Aneurysmen im Bereich der Herzwand können sich schon früh im Krankheitsverlauf zeigen, jedoch teilweise wieder zurückbilden. Isolierte Arrhythmien können zu Beginn wie auch im späteren Krankheitsverlauf auftreten. Obgleich auch schwere Gefäßveränderungen rückbildungsfähig sind, wurde über das Auftreten von Herzinfarkten und Aneurysmenrupturen Wochen, Monate oder Jahre nach Krankheitsbeginn berichtet.

Die akute Phase wird von der **subakuten Phase** gefolgt, die ungefähr **25 Tage** lang anhält, während welcher Fieber, Exanthem und Lymphadenopathie sich zurückbilden, aber eine gesteigerte Irritabilität, Inappetenz und die seröse Konjunktivitis bestehen bleiben können. Während dieser Phase können eine periunguale Schuppung der Finger- und Zehenspitzen, Arthralgien und Arthritis, ein Gallenblasenhydrops wie auch palpable periphere Aneurysmen oder eine myokardiale Dysfunktion sich ausbilden.

Die **Rekonvaleszenz-Phase** beginnt, wenn sich die klinischen Symptome zurückgebildet haben, und dauert an, bis sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit normalisiert hat, üblicherweise bis 70 Tage nach Krankheitsbeginn.

Von den Laborveränderungen (siehe Tabelle 2) läßt sich, einzeln betrachtet, bei der Diagnosestellung des KS, abgesehen von einer regelmäßig vorhandenen mäßigen Leukozytose, auch keine hundertprozentige Hilfe erwarten, wie die Tabelle 2a zeigt. Eher typisch ist eine Kombination der verschiedenen tabellarisch angeführten Befunde, sowie die Abwesenheit einer den schlechten klinischen Zustand erklärenden anderen Erkrankung.

Tabelle 2: Laborveränderungen bei MCLS

| Laborveränderungen bei MCLS |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Leukozytose mit Linksverschiebung (82% aller Fälle) |

- **Thrombozytose** (in der akuten Krankheitsphase oft noch normal, Spitzen- werte in der 2.-4. Krankheitswoche)
 - (normozytäre, normochrome) **Anämie**
 - **Senkung** ^ (bis zu 10 Wochen)
 - **Akute-Phase-Proteine** (CRP, al-Antitrypsin) ^
In einer japanischen Studie hatten 53,8% aller Patienten mit KS und bis zu 63,9% aller Patienten zwischen 6 und 12 Monaten kein erhöhtes CRP!
 - Die **Complementspiegel** sind meistens normal oder erhöht
 - ANA und RF sind negativ
- **Gesamt-Serum IgE** ^ (auch beim Stevens-Johnson-Syndrom und beim Still-Syndrom)
 - **sterile Leukozyturie** (bis zu 75% in der ersten Woche)
 - **Liquor-Pleozytose**
- **TA** können auf das **2-3fache erhöht** sein, mit einem cholestatischen Profil (Bilirubin und AP ^)

Tabelle 2a: Häufigkeit von Laborveränderungen beim Kawasaki Syndrom (KS) (nach Mason und Takahashi)

| | |
|---|--------------------|
| Leuko > 10.000/mm³ | 95% |
| Leuko > 15.000/mm³ | 48% |
| BSG > 20 mm/h | 60 - 96% |
| CRP ^ | 36,1- 46,2% |
| Anämie | 76% |
| Thrombozyten > 450.000/mm³ | 47- 86% |
| GOT > 50 U/l | 31- 43% |
| Leukozyturie | 53% |

EKG-Veränderungen: treten in über der Hälfte aller Patienten mit MCLS auf: verlängertes PR-Intervall, Q- Wellen, unspezifische ST-T-Wellen-Veränderungen, links-ventrikuläre Hypertrophie, ventrikuläre Arrhythmien.

Eine **Echokardiographie** sollte bei allen Patienten mit MCLS vor dem 7. Krankheitstag und 6-8 Wochen später, bei kleineren Säuglingen und anderen Risikopatienten eventuell schon früher (nach 2-3 Wochen) durchgeführt werden.

Wenn mit Hilfe der zweidimensionalen Echokardiographie kein Aneurysma darstellbar ist, so ist auch das Vorhandensein einer Stenose äußerst unwahrscheinlich und eine weitere Diagnostik in der Regel nicht indiziert.

Kinder mit normalen Herzechos oder nur kleinen Aneurysmen, die sich innerhalb von sechs Monaten zurückbilden, benötigen keine invasiven Nachuntersuchungen. Kinder, deren Aneurysmen 6 Monate nach Diagnosestellung persistieren, sollten 6-12 Monate nach Erkrankungsbeginn angiographiert werden, um Stenosen aufzudecken.

Solche mit Riesenaneurysmen, Klappendefekten oder Ischämiezeichen müssen früher angiographiert werden. In den Kontrollen dieser letzten Patienten kann auch eine Fahrradergometrie und mehr noch eine Dobutamin-Stress-Echocardiographie (vor allem bei sehr kleinen Kindern) sowie eine Thallium-Szintigraphie in der Aufdeckung von Ischämien hilfreich sein.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Koronararterienaneurysmen oder Thrombosen gelten: ein typisches, komplettes klinisches Bild, ein Erkrankungsrezidiv, das männliche Geschlecht, ein Alter unter einem Jahr und über sieben Jahren, eine **Tachykardie** (mittlere 24h-HF), ein **Komplementverbrauch** [CHSO, C3, C4-Abnahme und C3d (-Komplementspaltprodukt) -Zunahme], eine **Thrombozytopenie** (Fibrinogenabnahme, Fibrinospaltproduktezunahme), ein **hohes CRP** und **hohe Leukozytenzahlen** (beides v.a. bei Kindern im ersten Lebensjahr), ein **niedriger Serumkaliumspiegel**, sowie eine späte oder zu niedrig dosierte Gabe von intravenösem Immunglobulin.

Immunpathogenese des Kawasaki-Syndroms

Die Ursache der Erkrankung ist nach wie vor unbekannt.

Für einen Infektionserreger als Auslöser des MCLS spricht:

1. akute, selbst limitierte Natur der Erkrankung
2. saisonales Auftreten
3. geographisch gehäuftes Auftreten
4. altersbezogenes Auftreten (Mangel an protektiven Ak?)
5. das Krankheitsbild hat große Ähnlichkeit mit bakteriellen toxinmedierten Erkrankungen wie das TSS

Superantigene

Die **Superantigenhypothese** versucht die beim KS anzutreffenden immunologischen Veränderungen dadurch zu erklären, daß im Falle einer angenommenen Stimulation des Immunsystems durch Superantigene die physiologischerweise sehr spezifische (und deshalb auf wenige T-Zellen beschränkte) Antigenerkennung durch T-Zellen unspezifischer erfolgt, sodaß ein Superantigen von einer ungewöhnlich großen Zahl von T-Zellen als Antigen erkannt werden kann.

Der Terminus Superantigen beschreibt eine Gruppe von Antigenen, die sich in verschiedener Hinsicht von typischen Protein- oder Peptid-Antigenen unterscheiden. Es sind zwei Arten von mikrobiellen Superantigenen bekannt: T-Zell- Superantigene und B-Zell-Superantigene.

Eine mögliche Wirkung als T-Zell-Superantigen wird angenommen von:

Staphylococcus aureus (für das KS am besten untersucht): pyrogene Toxine, Enterotoxine, exfoliatives Toxin A und B, Toxic Shock Syndrome Toxin 1; pyrogene Toxine, M-Protein, Streptokokken-Superantigen SSA, mitogener Faktor; ***Yersinia pseudo-tuberculosis, Yersinia enterocolitica; Clostridium perfringens; Pseudomonas aeruginosa; Mycobacterium tuberculosis; Toxoplasma gondii; Mycoplasma arthritidis; Streptokokken der Gruppe A, Tollwut-Virus; CMV; EBV.***

T-Zell-Superantigene vermögen eine große Zahl von T-Zellen (unspezifisch) zu stimulieren, indem sie:

- sich einerseits an bestimmte AS-Stellen **außerhalb der Peptid-Antigenbindungsstelle auf MHC-Klasse-II-Molekülen** (auf antigenpräsentierenden Zellen) binden können;

(T-Zellen können Antigene mit Hilfe ihres T-Zell-Rezeptors nur dann als solche erkennen, wenn diese der T-Zelle gemeinsam mit körpereigenen MHC-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zelle angeboten werden.)

- und andererseits auch die **Erkennung von Superantigenen durch den T- Zell-Rezeptor untypisch ist.**

Die Antigenerkennung durch T-Lymphozyten erfolgt über den T-Zell-Antigenrezeptor, welcher aus zwei unterschiedlichen polymorphen Glykoproteinen gebildet wird. Die vier bekannten Antigenrezeptorketten (alpha, beta, gamma, delta) bilden auf der T-Zell-Oberfläche alpha/beta oder gamma/delta-Heterodimeren. Eine einzelne T-Zelle exprimiert ca. 30.000 Antigenrezeptoren eines Typs (alpha/beta in der Mehrzahl der T-Zellen oder gamma/delta in 5-15% aller T-Zellen) und einer einzigen Spezifität. Der extrazelluläre Abschnitt der Antigenrezeptorketten besteht (wie bei den Immunglobulinen) aus einer variablen und einer konstanten Region, wobei die variable Region der beiden Ketten der spezifischen Antigenerkennung dient. Die **variable Region der alpha-Kette** wird durch je ein Gen aus **zwei Gen-Familien** (den 70 Variablen [V-] und 61 Joining [J-] Gensegmenten) auf **Chromosom 14** kodiert, während für die **variable Region der β -Kette** je ein Gen aus **drei Gen-Familien** (52 V-, 2 Diversity [(D-)], und 13 J-Gene) auf **Chromosom 7** im humanen Genom zur Auswahl bereitsteht.

Im Falle eines T-Zell-Superantigens sind für die Spezifität der Antigenerkennung **durch den T-Zell-Rezeptor ausschließlich die V-Gene der variablen Region der β -Kette, nicht aber die übrigen (D- und J-) Gene der variablen Region der β -Kette oder die (V- und J-) Gene der variablen Region der alpha-Kette verantwortlich.**

Deshalb wird ein T-Zell-Superantigen von praktisch allen T-Zellen als Antigen erkannt, die ein bestimmtes spezifisches V β -Segment auf ihrem T-Zell-Rezeptor tragen, unabhängig davon, wie die restliche β -Kette oder die alpha-Kette ihres T-Zell-Rezeptors zu dem Antigen paßt.

Im Gegensatz zu Superantigenen benötigen normale Peptid-Antigene alle 5 variablen Elemente der alpha- und β -Kette des T-Zell-Rezeptors zur optimalen T-Zell-Erkennung und stimulieren dadurch nur eine begrenzte Zahl von T-Zellen.

Beim KS kommt es vor allem zu einer Zunahme V β 2-positiver T-Zellen (wie auch beim Toxic Shock Syndrome), welcher Befund gut zu der These einer Superantigen-Stimulation des Immunsystems bei diesen beiden Krankheiten passen würde.

In obduzierten Patienten mit MCLS haben sich ebenso im Myokard wie auch in Koronararterienaneurysmen eine selektive Expansion von TCR β V2+T-Zellen sowohl in CD4+ als auch in CD8+ -T-Zell-Myokard-Infiltraten finden lassen. Leider haben andere Studien solche Veränderungen nicht finden können. Es ist unklar, ob diese widersprüchlichen Ergebnisse auf methodologischen Unterschieden, auf unterschiedlichen Krankheitszeitpunkten, zu denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, oder auf ein konventionelles Antigen statt eines Superantigens als Krankheitsauslöser beruhen.

Die uneingeschränkte T-Zell-Aktivierung führt zur gesteigerten Freisetzung von Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor-alpha, und vielen anderen mit den Folgesymptomen einer ausufernden, sich selbst unterhaltenden Entzündungsreaktion (Fieber bis kardiogener Schock).

Es scheint, daß das KS nicht von einem einzigen, sondern von verschiedenen bakteriellen, viralen oder parasitären Toxinen getriggert werden kann, vielleicht auch von einem ubiquitären infektiösen Agens, dem der Mensch im Laufe seines Lebens regelmäßig ausgesetzt ist und wogegen er sich früh in der Kindheit eine Immunität erwirbt. Möglicherweise befällt dieses Krankheitsbild vor allem deshalb Kinder zwischen einem halben und vier Jahren, weil es dieser Altersgruppe an adäquaten protektiven Ak. mangelt. Bei der Krankheitsentstehung scheint aber auch eine genetische Disposition eine Rolle zu spielen, wie die größere Häufigkeit des MCLS bei Kindern japanischer Eltern unabhängig von ihrem Wohnort sowie die Häufung der HLA-Antigene Bw22, B22, B22J2 in Japan und Bw51 bei europäischen Patienten mit MCLS vermuten läßt.

Immunologisch findet sich eine ausgeprägte Aktivierung von B- und T-Zellen mit einer deutlichen Vermehrung von CD4-positiven T-Zellen und einer Erhöhung der CD4/CD8-Ratio.

Des weiteren kommt es während der akuten Krankheitsphase zu einer Zunahme der Serum-Zytokinkonzentrationen, insbesondere von IL-1, lösl. IL2-Rezeptor, IL-6, TNF-alpha und IFN-gamma, wie auch von CD23.

Als weiteres zusätzliches Charakteristikum findet sich während der ersten 10 Tage der akuten Phase eine Vermehrung des Serum-IgE, von IgM und Akute-Phase-Proteinen. Als Besonderheit konnten IgM nachgewiesen werden, die mit Interferon-gamma, IL-1 beta oder TNF-alpha vorbehandelte Endothelzellen zu lysieren vermögen.

Die pathogenetische Rolle ebenfalls gefundener zirkulierender Immunkomplexe bleibt vorerst unklar.

Bei schwerem Verlauf kommt es zu einem Verbrauch von Komplement mit Erniedrigung von C3 und C4 und Erhöhung des Spaltproduktes C3d. Die **initiale Gefäßläsion** im KS geht mit einer **Aktivierung der Gefäßendothelzelle** einher, die zur **Expression von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen** führt, welche die Bildung von **Zytokinen** induzieren und zur **Infiltration von aktivierten CD4+ und CD8+ T-Zellen** genauso wie **Monozyten/Makrophagen** führen. Im peripheren Blut steigt die Zahl aktivierter T- und B-Zellen, Monozyten und Makrophagen.

Die Wirkung der IVIG beim KS dürfte über darin enthaltene spezifische neutralisierende Antikörper gegen Superantigen-Toxine und damit bewirkte Reduzierung der zytokininduzierten Endothelzellaktivierung zu suchen sein.

Differentialdiagnosen

Urethritis, Enteritis oder meningeale Reizung können lokalisierte bakterielle oder virale Infekte vortäuschen.

Virusinfekte wie EBV-Infektion, Masern, Adeno- oder Influenzavirusinfekte, Scharlach, akutes rheumatisches Fieber, Staphylokokken oder Streptokokken verursachtes Toxic Shock Syndrome, Leptospirose, JRA, Rocky Mountain spotted fever, Erythema multiforme, Drug reaction, Stevens-Johnson-Syndrome.

Am ehesten macht die Abgrenzung der viszeralen Form der juvenilen rheumatoiden Arthritis, des Still-Syndroms, Probleme.

Bei dieser Erkrankung tritt jedoch keine konjunktivale Injektion und keine so ausgeprägte zervikale Lymphadenopathie auf, das Exanthem ist flüchtig und diskret, Palmar und Plantarerythem so wie Erdbeerzunge und Lacklippen fehlen in der Regel, und Koronaraneurysmen oder Herzinfarkte werden nicht beobachtet.

Therapie

wird in Tabelle 3 beschrieben.

Obwohl die parenterale Gammaglobulintherapie generell als sicher gilt, wurden als gelegentliche Nebenwirkungen beschrieben: Anaphylaxie, Schüttelfrost, Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen, Immunhämolyse, aseptische Meningitis, Serumkrankheit, Hepatitis C-Virusinfektion.

Das Ansprechen auf die Gammaglobulintherapie ist meist dramatisch. Ist der Patient 48h nach der Verabreichung fieberfrei, bzw. im Allgemeinzustand wesentlich gebessert, wird die Gabe in derselben Dosis wiederholt.

Tabelle 3: Therapie

| Therapie |
|--|
| <p>Akute Phase: IVIg, 2 g/kg über 6-12 h als eine ED Aspirin, 80-100 mg/kg/Tag in 4 ED bis zum Tag 14, wenn afebril</p> |
| <p>Rekonvaleszenzphase bei unkompliziertem KS: Aspirin, 3-5 mg/kg einmal täglich für 6-8 Wochen</p> |
| <p>Für Patienten mit Koronararterienbeteiligung: Aspirin, 3-5 mg/kg einmal täglich, solange Aneurysmen bestehen Dipyridamol, 1 mg/kg/Tag bei bestimmten Patienten</p> |
| <p>Mit Thrombosen: Antikoagulation und oder Fibrinolyse</p> |
| <p>Mit chron. myokardialer Ischämie:</p> |

PTCA, Bypass-Operation, HTX

Bei Relaps oder Rezidiv:
die gleiche Therapie wie bei Ersterkrankung

Prognose

Die Letalität des MCLS wurde ursprünglich mit 1-2% angegeben, beträgt zur Zeit in Japan aber nur noch 0,4%. Die glücklicherweise seltenen Riesenkoronararterienaneurysmen mit einem DM von > als 9 mm (1% aller Patienten) haben nach wie vor eine ernste Prognose. Von diesen Patienten entwickeln fast die Hälfte eine Stenose oder komplette Obstruktion. 2/3 der Patienten mit Stenose entwickeln einen Herzinfarkt. Im Gegensatz zu Riesenaneurysmen bilden sich kleine oder mittlere Aneurysmen größtenteils wieder vollständig zurück, wobei die Sorge besteht, ob diese Koronararterien nicht auch nach der Aneurysma-Rückbildung abnormal bleiben.

Suzuki et al. untersuchten 23 Patienten in einem Follow-up mit wiederholten Angiographien und intravaskulärem Ultraschall, um die Dicke der Intima und Media der Arterienwand zu messen.

Eine signifikante Verdickung der Intima und Media wurde sowohl im Bereich von Aneurysmen als auch von zurückgebildeten Aneurysmen gefunden.

Ebenso war die Reaktivität der Koronararterien auf Nitroglyzerin oder Dipyridamol im Bereich bestehender wie ehemaliger Aneurysmen reduziert. Solche Ergebnisse führen zu Überlegungen, ob diese verdickten und wenig reagiblen Arterien nicht gefährdet sein könnten, später eine Arteriosklerose mit allen Spätfolgen zu entwickeln. Welche Frage zu klären einer zukünftigen verstärkten Zusammenarbeit zwischen Pädiatern und Internisten überlassen bleibt.

Literatur:

1. Nelson: "Textbook of Pediatrics." 15th Edition, W.B. Saunders Company, 1996.
2. Wahn U., Wahn V, Seger R.: "Pädiatrische Allergologie und Immunologie." 3. Auflage, Urban & Fischer.
3. Stiehm E.R.: "Immunologic Disorders in Infants & Children." 4th Edition, WB. Saunders Company.
4. Bradley J., McCluskey J.: "Clinical Immunology." Oxford University Press, 1997.
5. Love P.E., Shores E.W.: "Antigen Receptor Signalling in T Cell Development and Selection." Seminars in Immunology, Academic Press, Volume 11, Issue4 (Aug 1999) 11-4.
6. Pamer E.G.: "Antigen Presentation in the Immune Response to Infectious Diseases" Clinical Infectious Diseases 28 (1999) 714-6.

7. Leung D.Y.M., Schlievertand P.M., Meissner H.C.: "The Immunopathogenesis and Management of Kawasaki Syndrome." *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 4, No.9, Sept. (1998) 1538-1547.
8. Curtis N., Levin M.: Kawasaki disease thirty years on." *Current Opinion in Pediatrics* 10 (1998) 24-33.
9. Mason WH., Takahashi M.: "Kawasaki Syndrome." *Clinical Infectious Diseases* 28 (1999) 169-87.
10. Koyanagi H., Nakamura Y., Yanagawa H.: "Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease." *Acta. Paediatr.* 87 (1998) 32-6.
11. Suzuki Y., Iijima M., Sasaki H., Muto T., Tanaka H., Kaneko K., Yamashiro Y.: "Tachycardia as a potential risk indicator for coronary arteriallesions in Kawasaki disease." *Eur. J. Pediatr.* 158 (1999) 207-209.
12. Zhang T., Yanagawa H., Oki I., Nakamura Y., Yashiro M., Ojima T., Tanihara S.: "Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease." *Eur. J. Pediatr.* 158 (1999) 694-697.
13. Schiller B., Elinder G.: "Inflammatory parameters andsoluble cell adhesion molecules in Swedish children with Kawasaki disease : relationship to cardiac lesions and intravenous immunoglobulin treatment." *Acta. Pediatr.* 88 (1999) 844-8.
14. Bums J.C., Capparelli E. V, Brown J.A., Newburger J.W., Glode M.P.: "Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease." *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17, Vol. 17, No. 12 (1998) 1144-8.
15. Newburger J.W.: "Treatment of Kawasaki disease." *Lancet* 347 (1996) 1128.
16. Kato H., Sugimura T., Akagi T.: "Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21- year follow-up study of 594 patients." *Circulation* 94(1996) 1379-1385.
17. Wann E.R., Fehringer A.P., Ezepchuk Y. V, Schlievert P.M., Bina P., Reiser R.F., Höök M.M., Leung D.Y.M.: "Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Kawasaki Disease Express High Levels of Protein A." *Infection and Immunity*, Vol. 67, No.9 (1999) 4737-4743.
18. Juvonen T., Juvonen J., Savolainen M.J.: "Is vasculitis a significant component of athero-sclerosis? *Current Opinion in Rheumatology* 11 (1999) 3-10.

Anschrift des Verfassers:

Dr. W. Formanek

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital
A-1171 Wien, Montleartstraße 37

[zurück zum Inhalt](#)

Neues vom Helicobacter

Christa Kuderna

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital der Stadt Wien
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Götz)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Mikrobiologische Eigenschaften

Epidemiologie

Klinische Manifestationen der HP-Infektion

Nachweismethoden einer HP-Infektion

Endoskopie

Nicht invasive Diagnostik

Therapie

Indikationen zur Therapie

Literatur

Schlüsselwörter:

HP-Infektion im Kindes- und Jugendalter, Therapieindikation

Zusammenfassung

Infektionen mit HP (*Helicobacter pylori*) gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen. Jede HP-Infektion führt zur Ausbildung einer chronischen Gastritis. Ob es zu weiteren Folgeerkrankungen kommt, hängt von verschiedenen exogenen und endogenen Faktoren ab. In vielen Fällen bleibt die Erkrankung asymptomatisch, die Patienten sind beschwerdefrei. Da kein gesicherter Zusammenhang zwischen abdominellen Beschwerden und HP-Infektion besteht und europaweit ein deutlicher Anstieg der Resistenzrate gegen Antibiotika, die zur Eradikation herangezogen werden, beobachtet wird, sollte nicht unkritisch behandelt werden.

Eine wesentliche Indikation zur Therapie ist die chronische Ulkuserkrankung auf dem Boden einer HP-Infektion, die durch erfolgreiche Eradikation geheilt werden kann. Da das Risiko einer malignen Erkrankung bei HP-Gastritis nicht signifikant höher ist als ohne Infektion und Magenkarzinom im Kindesalter praktisch nicht vorkommt, ist eine Therapie als Karzinomprophylaxe nicht gerechtfertigt.

Key-words:

Infection with HP in childhood, eradication of HP in childhood

Summary

Infections with HP (*Helicobacter pylori*) are one of the most prevalent diseases world wide. Each infection with HP leads to chronic gastritis. Exogene and endogene factors determine if this infection has further diseases as a consequence. In many cases patients remain asymptomatic. There is no proven causal relationship between abdominal symptoms and disease. All over Europe a trend of increasing resistance to antibiotics used in eradication therapy can be observed. Therefore uncritical use of antibiotic therapy is not recommended. An important indication for eradication is chronic ulcer disease caused by HP-infection which can be treated by eradication. The risk of malignant disease is not significantly different between HP-gastritis and gastritis not caused by HP. Since carcinoma of stomach in childhood are extremely rare, prophylactic antibiotic therapy seems not justified.

Einleitung

Ca. 10-15% aller Kinder und Jugendlichen leiden unter chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen. Bei 58% der Patienten, die sich wegen ihrer Beschwerden einer Gastroskopie unterzogen, wurde die Diagnose *Helicobacter pylori*-(HP-)Gastritis gestellt. Die Erkenntnis, daß rezidivierende Oberbauchschmerzen häufig mit HP assoziiert werden konnten, war äußerst willkommen, da es den Anschein hatte, ein großes therapeutisches Problem gelöst zu haben. Dennoch zeigt sich jetzt in klinischen Nachuntersuchungen, daß bei Patienten mit rezidivierenden Bauchschmerzen und HP-Infektion manchmal trotz erfolgreicher Therapie die Beschwerden weiter bestehen oder aber nach mißglückter Eradikation die Symptome spontan sistieren. Gleichzeitig ergaben Studien in Deutschland, daß es keine spezifische Symptomatik gibt, die auf das Vorhandensein einer HP-Gastritis schließen läßt [6]. Zusätzlich ergibt sich das Problem der deutlichen Zunahme der Resistenzentwicklung bei Antibiotika, die für die Eradikation zur Verfügung stehen.

Auf Grund dieser Erfahrungen stellt sich nun die Frage, ob die Eradikationsindikationen bei Infektionen mit HP nicht neu diskutiert werden sollten.

Mikrobiologische Eigenschaften

Helicobacter pylori ist ein spiralförmiges, gramnegatives Bakterium mit glatter Oberfläche und mehreren Flagellen, die alle an einem Pol entspringen (Abb. 1).

Abbildung 1: *Helicobacter pylori*



Die Virulenz des Keimes hängt vor allem von einigen seiner mikrobiologischen Eigenschaften ab:

- **Motilität:** Durch die 2-6 Flagellen wird eine hohe Motilität erreicht, so daß die Keime mit raschen, schraubenförmigen Bewegungen durch die Mucusschicht des Magens gleiten

können.

Dies ist von Bedeutung, da sich der Keim nur in neutralem Milieu (pH 7,0- 8,0) vermehren kann.

- **Urease:** Um sich vor dem sauren Milieu des Magenlumens zu schützen, produziert das Bakterium durch Spaltung von Harnstoff mit Hilfe des Enzyms Urease große Mengen an Ammoniak, die eine schützende Wolke um den Keim bilden, womit eine Infektion erst ermöglicht wird.

- **Phospholipidasen:** Diese Enzyme greifen die Phospholipidschicht des Magenschleims an, um die Keimbesiedelung zu erleichtern.

- **Blockierung der Protonenpumpe:** Im Rahmen der Erstinfektion kommt es durch Blockierung der Protonenpumpen vorübergehend zu einer Anazidität des Magens.

- **Zytotoxine:** Durch Einwirkung von Zytotoxinen auf die Magenschleimhaut kommt es zu einer Schädigung der Mikrovilli und damit zu einer Schwellung der Epithelzelle und vermehrter Durchlässigkeit der Tight-junctions. Es gibt eine große genetische Variabilität bei HP, deren Virulenz bezüglich der Entstehung von Ulzera unterschiedlich ist. In diesem Zusammenhang wird besonders das cytotoxinassoziierte Gen A (cag-Gen) genannt, das durch vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-8 und TNF-alpha eine stärkere Schädigung an der Magenschleimhaut verursacht [2]. Klinisch findet man bei Infektionen mit HP cagA positiv einen höheren Entzündungsgrad der chronischen Gastritis und häufiger Ulzera als bei HP cagA negativ [3].

Epidemiologie

Infektionen mit HP werden fast ausschließlich im Kindes- und Jugendalter erworben und bestehen ein Leben lang. Auf Grund serologischer Untersuchungen wird vermutet, daß der Altersgipfel der Erstinfektion um 5 Jahre liegt [4]. Etwa 50% der Gesamtbevölkerung ist mit HP infiziert, in Deutschland beträgt die Durchseuchungsrate etwa 4-5% [6], in Entwicklungsländern ist sie deutlich höher und wird mit bis zu 75% bei Kinder bis zum zehnten Lebensjahr angegeben [4].

Die genauen Ansteckungsmechanismen von HP sind noch nicht bekannt. Man vermutet neben der direkten Übertragung (oro-oral, gastro-oral, fäco-oral) auch indirekte Übertragungswege wie verseuchtes Wasser, Haustiere und mangelhaft desinfizierte Endoskope. Die Infektion findet sich gehäuft in Familien mit niedrigem sozioökonomischem Standard. Spontaneradikationen sind sehr selten, die Reinfektionsrate nach erfolgreicher Eradikation bei Kindern über 5 Jahre ist sehr gering. Das Zusammenleben mit HP-infizierten Eltern und Geschwistern bei niedrigem sozioökonomischem Standard ist kein Risikofaktor für Reinfektion [5].

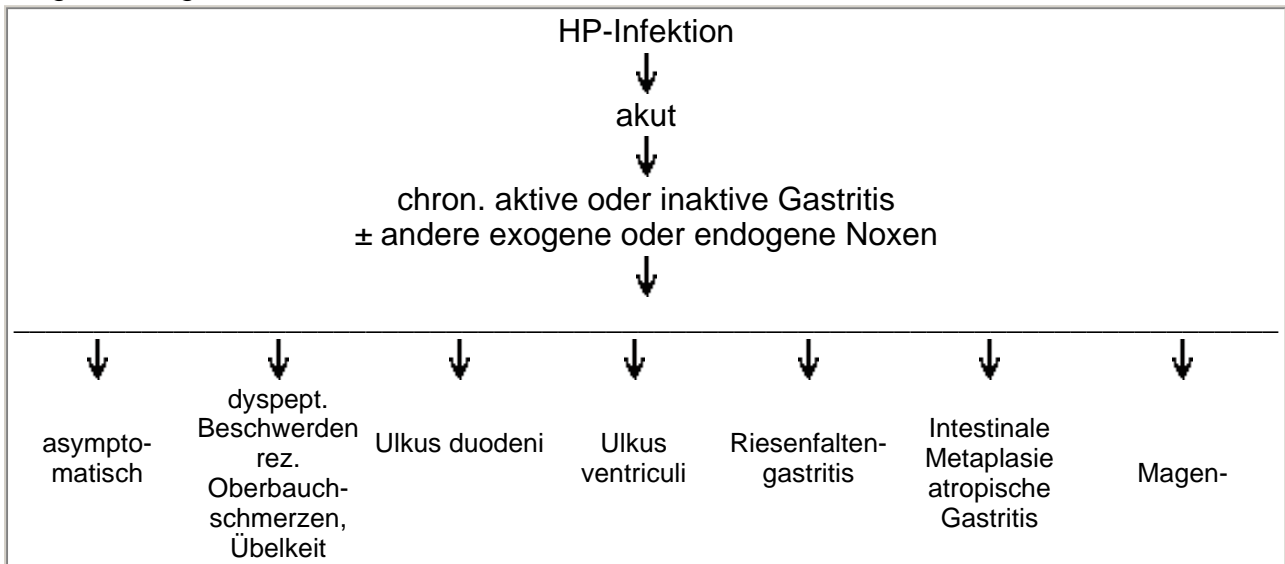
Klinische Manifestationen der HP-Infektion

Die Erstinfektion mit HP ist von einer unspezifischen Gastroenteritis nicht zu unterscheiden. Nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen treten Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auf. Vorübergehend kommt es zum Anstieg des pH im Magenlumen auf 7, die Schleimhaut bleibt jedoch vorerst intakt. Nach einigen Tagen beginnt der Übergang in das

chronische Stadium.

Eine Infektion mit HP verursacht immer eine chronische Gastritis. Ob es nach Erstinfektion zum Auftreten einer chronisch aktiven Gastritis bzw. zur Ausbildung von Folgeerkrankungen wie Ulkuskrankheit, Magenkarzinom und MALT-Lymphom kommt, hängt in erster Linie von der Interaktion Wirt-Keim und von Einwirkung exogener Noxen ab (Tab. 1). Oft bleibt die Erkrankung auch lebenslang asymptomatisch und unerkant.

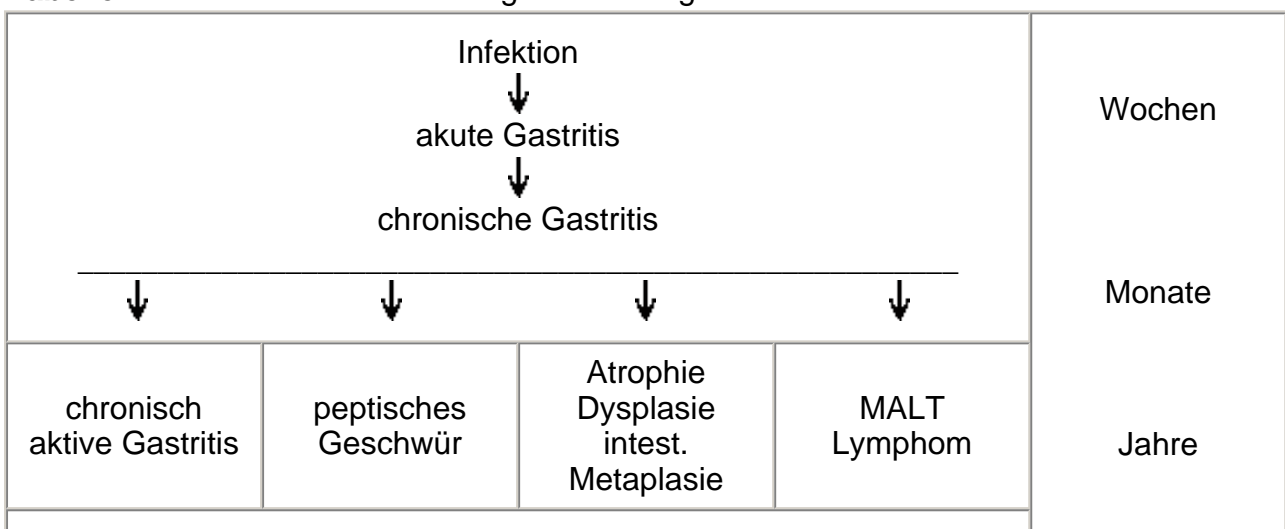
Tabelle 1: Folgen der Einwirkung exogener Noxen auf eine durch HP-Infektion vorgeschädigte Schleimhaut modifiziert nach der Monatsschrift für KHK



Da das Karzinomrisiko bei HP-Gastritis um 0,1-3% erhöht ist, hat die WHO den Keim als Karzinogen der Klasse 1 klassifiziert.

Peptische Ulzera entstehen bedeutend häufiger im Erwachsenenalter als bei Kindern und Jugendlichen [6]. Die Wahrscheinlichkeit, durch eine Infektion mit HP im Laufe des Lebens an einem Ulkus ventriculi oder Ulkus duodeni zu erkranken, ist 15% höher als ohne HP-Infektion. Magenkarzinom kommt im Kindesalter praktisch nicht vor, und weltweit gibt es nur 10 veröffentlichte Fälle von Kindern mit MALT- Lymphom [7]. Daher spielt der zeitliche Ablauf für die Entwicklung von Folgeerkrankungen eine wichtige Rolle für das diagnostische und therapeutische Vorgehen (Tab. 2).

Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der Folgeerkrankungen einer HP-Gastritis



Nachweismethoden einer HP-Infektion

Keines der zahlreich zur Verfügung stehenden Testverfahren erfüllt den Goldstandard, mit dem alle sicher infizierten und alle sicher nicht infizierten Personen erfaßt werden (Sensitivität und Spezifität). Zur Diagnostik sollten daher immer mehrere Methoden verwendet werden.

Endoskopie

Schon makroskopisch fällt eine sichtbare Nodularität der kindlichen Magenschleimhaut auf ("Gänsehautmagen") (Abb. 2).

Diese Veränderungen finden sich bei infizierten Kindern unabhängig davon, ob sie Symptome bieten oder nicht.

Abbildung 2:
Gänsehautmagen



- **Histologie und Zytologie:** Durch je 2 Biopsien aus Antrum und Korpus wird das Ausmaß der akuten und chronischen Entzündung und das Vorhandensein von HP erfaßt.
- **Ureaseschnelltest:** Ein einfaches und preiswertes Testverfahren, bei dem Gewebeproben in harnstoffhaltige Testlösung gebracht werden, wobei es bei Anwesenheit von HP zur Spaltung des Harnstoffes und zu Farbumschlag kommt.
- **Kultur:** Der Keim ist gegen Austrocknen und hohe Sauerstoffkonzentration sehr empfindlich. Vorteil ist die eindeutige Identifikation des Keimes und dessen Resistenzbestimmung und damit die Resistenzprüfung auf verschiedene Antibiotika. Das Anlegen einer Kultur ist aber sehr teuer und aufwendig und wird nicht routinemäßig durchgeführt.
- **PCR:** Hohes Risiko für falsch positive Ergebnisse durch Kontamination am Endoskop.

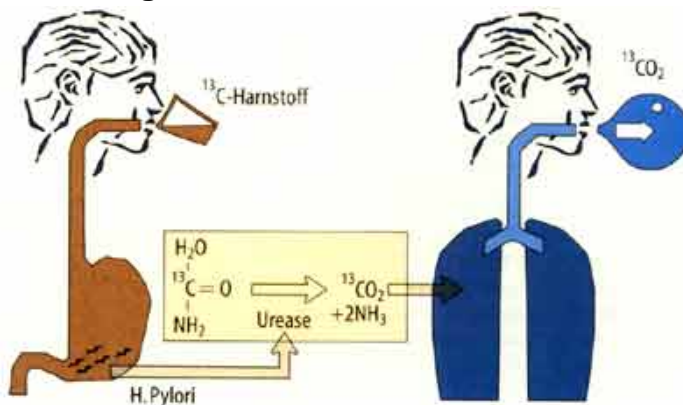
Nicht invasive Diagnostik

- **Serologie:** Es werden IgG und IgA gemessen. Quantitative Messungen geben besser Auskunft über die Schwere der Infektion. Schnelltests aus Fingerbeere und

Speichel sind sehr unzuverlässig. Es besteht keine Möglichkeit, zwischen einer bestehenden und ausgeheilten Infektion zu unterscheiden. Insgesamt geben serologische Testverfahren keine Aussage über die aktuelle Infektion und sollen nie als alleinige Diagnostik verwendet werden.

- **¹³C-Harnstoff-Atemtest:** Mit Hilfe der Ureaseaktivität des HP wird nach Einnahme von ¹³C markiertem Harnstoff im Falle einer Infektion der Harnstoff in Ammoniak und ¹³CO₂ gespalten. Nach Resorption kann mit Hilfe eines Isotopenmassenspektrometers ein Anstieg der ¹³CO₂-Konzentration in der Atemluft nachgewiesen werden (Abb. 3).

Abbildung 3: ¹³C-Harnstoff-Atemtest



Der Atemtest erfasst die akute Infektion und hat den Vorteil, daß die gesamte Magenschleimhaut auf Vorhandensein des Bakteriums getestet wird. Der Test gibt keinen Aufschluß über den Zustand der Magenschleimhaut. Der besondere Vorteil liegt daher in der Eradikationskontrolle. Ursachen von falsch negativen Ergebnissen können vorangegangene Antibiotikatherapie und Nahrungsreste sein.

Therapie

Bisher hat sich in der Eradikation des HP die sogenannte französische Tripeltherapie, bestehend aus einer Kombination von Protonenpumpenhemmer, Amoxicillin und Clarithromycin durchgesetzt (Tab. 3).

Tabelle 3: Französische Tripeltherapie

| |
|---|
| <p>Protonenpumpenhemmer: Dosierung 1 mg/kg/KG in 2 Tagesdosen (max. 40 mg)</p> |
| <p>Amoxicillin: Dosierung 50 mg/kg/KG in 2 Tagesdosen (max. 2 g)</p> |
| <p>Clarithromycin: 20 mg/kg/KG in 2 Tagesdosen (max. 1 g)</p> |

Weiters stehen Metronidazol und Wismutpräparate zur Verfügung. Wismut weist eine hohe Nebenwirkungsrate auf. Als problematisch erweist sich die rasante Zunahme der Resistenzentwicklung bei Metronidazol (20%-30%) und Clarithromycin. In Deutschland ist die Resistenzrate bei Clarithromycin derzeit noch eher gering (2%), es kommt jedoch zu einer deutlichen Resistenzentwicklung unter Therapie. Aus Frankreich werden Resistenzentwicklungen unter Therapie bis zu 69% berichtet [6]. Bisher wurde keine Resistenz bei Amoxicillin beobachtet. Die häufigsten Therapieversager resultieren aus Non-Compliance und Resistenz auf Antibiotika [7].

Indikationen zur Therapie

Vor Einleitung von diagnostischen Schritten muß in erster Linie eine genaue Anamnese durchgeführt werden. Oft ergibt sich aus den Ernährungsgewohnheiten mancher Kinder eine mögliche Ursache von immer wiederkehrenden Bauchschmerzen. Weiters ist es wichtig, die Häufigkeit und Intensität der Schmerzen zu beobachten und mit Hilfe eines Symptom-Tagebuches, in dem genaue Aufzeichnungen von Lokalisation, Dauer, Intensität und Häufigkeit gemacht werden, zu objektivieren. Die Lokalisation der Bauchschmerzen und deren Intensität können Hinweise auf Vorhandensein von Ulkus duodeni oder ventrikuli sein. Kinder, die an Ulkus leiden, haben signifikant stärkere Schmerzen als Kinder mit sogenannten funktionellen Bauchschmerzen. Die Schmerzen werden immer im Epigastrium lokalisiert [6].

Europaweit wird ein deutlicher Anstieg der Resistenzrate gegen Antibiotika, die zur Eradikation herangezogen werden, beobachtet. Das um 0,1-3% erhöhte Risiko für Magenkarzinom rechtfertigt keine Eradikation bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen, es sollte auch keine Therapie als Ulkusprophylaxe durchgeführt werden. Wenn allerdings bereits ein Ulkus vorhanden ist, führt die Eradikation von HP zu rascherem Abheilen der Läsionen und verhindert in bis zu 90% der Erkrankten die Ausbildung eines Rezidivulkus [8].

Deshalb sollte die Indikation zur Therapie streng gestellt werden. Da die einzige absolute Indikation zur Therapie im Kindes- und Jugendalter das Ulkus duodeni und Ulkus ventrikuli ist, wird empfohlen, zur Diagnosesicherung die Gastroskopie heranzuziehen (Tab. 4). Ob der alleinige Nachweis der aktuellen Infektion mittels ¹³C-Atemtest berechtigt, eine Eradikation einzuleiten, wird kontroversiell diskutiert.

Tabelle 4: Indikationen zur Eradikation

| | |
|-----------------------|---|
| absolute Indikationen | <ul style="list-style-type: none">- Ulkus ventrikuli- Ulkus duodeni- MALT-Lymphom- Riesenfaltengastritis |
| relative Indikation | <ul style="list-style-type: none">- dyspeptische Beschwerden- Magenkarzinom in der Familienanamnese- vor Langzeittherapie mit NSAR- atrophische Schleimhaut- erosive, HP-positive Gastritis- Dysplasien der Magenschleimhaut |
| keine Indikation | <ul style="list-style-type: none">- Magenkarzinomprophylaxe- Ulkusprophylaxe- Mitbehandlung asymptomatischer Familienmitglieder |

Literatur:

1. Wilson K., Fantry G.: "Pathogenesis of Helicobacter Pylori Infection." Current opinion in Gastroenterology 15 (1999) 66-71.
2. Lizza F., Contaldo A., Imeneo M., Mancuso M., Pensabene L., Giancotti L., La Vecchia A.M., Costa M.C., Strisciuglio P., Docimo C., Pallone F., Guandalini S.: "Testing for Serum

Antibodies to Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Protein Detects Children with Higher Grades of Gastric Inflammation." J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 29(3) Sept. (1999) 302-7.

3. Rowland M., Imrie C., Bourke B., Drumm B.: "How should Helicobacter infected children be managed." GUT 45 Suppl. 1 (1999) 136-39.

4. Roxland M., Kumar D., Daly L., O'Connor P., Vaughan D., Drumm B.: "Low Rates of Helicobacter pylori Reinfection in Children." Gastroenterology 117 (2) Aug (1999).

5. Rowland M., Drumm B.: "Clinical Significance of Helicobacter Infection in Children." Br. med. bull. 54 (1998) 95-103.

6. Mondseer Gespräche 1999.

7. Dore M., Osato M., Kwon D., Graham D., El-Zaatari F.: "Demonstration of Unexpected Antibiotika Resistance of Genotypically Identical Helicobacter Pylori Isolates."

8. Suzuki J., Mine T., Kobayasi I., Fujita T.: "Relationship Between the Eradiktion of Helicobacter Pylori and the Healing Pattern of Peptic Ulcer." J. Clin. Gastroenterol. 27. (1998) 159-162.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Christa Kuderna

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital
A-1171 Wien, Montleartstraße 37

[zurück zum Inhalt](#)

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* und hämolytisch-urämisches Syndrom

H. Fischer¹, H.M. Verwyen², L.B. Zimmerhackl², P. König³,
P.A. Kyrle⁴, Katharina Grif⁵, R. Allerberger⁵

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck

² Universitäts-Kinderklinik, Freiburg

³ Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

⁴ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie, Wien

⁵ Institut für Hygiene und Bundesstaatliche bakt.-serol. Untersuchungsanstalt, Innsbruck

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Epidemiologie

Diagnostik

Therapie

Prävention

Literatur

Schlüsselwörter:

enterohämorrhagische *E. coli*, EHEC, hämolytisch-urämisches Syndrom, HUS, Shiga-Toxin

Zusammenfassung

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EBEC) sind in Österreich die dritthäufigsten bakteriellen Durchfallerreger. Als postinfektiöse lebensbedrohliche Komplikation kommt es bei 5-10% der Erkrankten zu dem Vollbild des hämolytisch-urämischen Syndroms (BUS). Für Österreich errechnet sich aus den kulturell oder serologisch verifizierten BUS-Fällen des Jahres 1998 eine Inzidenz von 0,65 EBEC-assoziierten BUS-Fällen per 100.000 Kindern im Alter von 0-14 Jahren (8x O157, 1 x O26). Es dominieren die EBEC-Serotypen O157:H7 und O157:H-. Da außer der Produktion von Shiga-Toxinen keine verlässlichen phänotypischen Marker für EBEC bekannt sind, die eine Isolierung der verschiedenen EBEC-Serovare aus der Stuhlflora ermöglichen, sollte die diagnostische Strategie auf den Nachweis der Shiga-Toxine oder der Shiga-Toxingene ausgerichtet sein und unbedingt die Erregerisolierung anstreben. Serologisch kann der Nachweis von Antikörpern gegen Lipopolysaccharide von *E. coli* O157 diagnostisch genutzt werden. Eine kausale Therapie steht für EHEC-Infektionen bislang nicht zur Verfügung. Im Vordergrund stehen eine symptomatische Behandlung der Diarrhoe und gegebenenfalls der akuten Niereninsuffizienz sowie prophylaktische Maßnahmen.

Key-words:

enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC, hemolytic uremic syndrome, HUS, Shiga toxin

Summary

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) have been identified as a worldwide cause of serious human gastrointestinal disease and the life-threatening hemolytic uremic syndrome (HUS). The most common serotype implicated is *E. coli* O157:H7, but infections involving various non-O157 serotypes have been found with increasing frequency in many countries. At the end of 1998 the cumulative number of culture confirmed EHEC O157 infections totaled 69, including 9 (14%) cases with HUS. A lethal course was observed in 1997 in Salzburg (10 year old boy). Kidney transplantation was performed on a 3 year old girl suffering from an EHEC O26:H- infection in the Tyrol in 1998. The incidence of HUS (due to EHEC as confirmed by culture or serology) in 1998 was 0.65 HUS-cases per 100,000 children of age 0-14 years (8x O157, 1x O26) and 0.04 HUS-cases per 100,000 in the age group 15-59 years (2x O157). Typing results show a wide distribution of strains, which argues against any epidemic in the classical sense.

The elimination of EHEC O157 from cattle is considered impractical, therefore preventive measures must be taken to reduce the risk of infection. Public health authorities are focusing attention on decreasing faecal contamination of beef cattle before and at slaughter. In addition, the risk of cross contamination from raw meats to cooked foods must be minimised. Safety for the consumer (especially for preschool aged children) lies in following well known rules of good hygiene:

- pasteurise all milk before drinking;
 - cook minced beef thoroughly before eating;
 - wash hands properly after using the toilet and before eating;
 - avoid contact between healthy children with those with diarrhoea
-

Einleitung

Escherichia coli-Stämme, die unter Bildung von Shiga-Toxinen eine hämorrhagische Kolitis und/oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) verursachen können, werden auch als enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) bezeichnet. Die Shiga-Toxine wurden auch als Shiga-like Toxine (SLT) oder Verotoxine (VT) bezeichnet. Sie werden heute aufgrund ihrer Verwandtschaft zum Shiga-Toxin von *Shigella dysenteriae* Typ 1 als Shiga-Toxin 1 und Shiga-Toxin 2 bezeichnet. Bei der Mehrzahl der klinischen Isolate sind außer den Shiga-Toxinen noch andere Pathogenitätsfaktoren nachweisbar. Im Jahre 1982 wurde die humanpathogene Bedeutung von enterohämorrhagischen *E. coli* O157 (O als Abkürzung für "Ohne Hauch", da die Lipopolysaccharid-Oberflächenantigene initial bei nicht-schwärmenden Stämmen von *Proteus sp.* beschrieben wurden) im Rahmen des epidemischen Auftretens von hämorrhagischen Kolitiden nach Genuß ungenügend erhitzter "Hamburger" erstmalig in den USA erkannt. Dieser Erreger wurde bei Rindern vor 1982 nur in einem einzigen Fall dokumentiert [1]. Mittels immunomagnetischer Anreicherungstechniken lassen sich heute EHEC O157 als Bestandteil der Fäkalflora bei circa 8% der Rinder nachweisen [2]. Aus einem im Jahr 1955 erstmals beschriebenen Syndrom, dem HUS, wurde mittlerweile ein relevantes Public Health Problem (Abb. 1,2,3).

Abbildung 1: Originalmanuskript der Erstbeschreibung des hämolytisch urämischen Syndroms

Abbildung 2: Zeitungsbericht im Gefolge eines EHEC-Ausbruches 1991 in England

Aus der Universitätskinderklinik (Direktor: Prof. G. Fanconi) und dem pathologisch-anatomischen Institut (Direktor Prof. E. Uehlinger) Zürich

**Hämolytisch-urämische Syndrome:
Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten
erworbenen hämolytischen Anämien**

Von C. Gasser, E. Gautier und Annemarie Steck (klinischer Teil) und R.E. Siebenmann und R. Oechslin (pathologisch-anatomischer Teil)

Hierzu 4 Abbildungen Seite 929

Aus einer Gruppe von 10 letal verlaufenen Krankheitsbildern, die mit Urämie und hämolytischer Anämie einhergingen, werden fünf akute Fälle beschrieben, die charakterisiert sind durch eine aus unbekannter Ursache plötzlich einsetzende akute intravasale Hämolyse.

1955 Schweizerische Medizinische Wochenschrift Nr. 38/39



Abbildung 3: Zeitungsbericht im Gefolge eines EHEC-Ausbruches 1995/96 in Bayern



Krankheitsbild

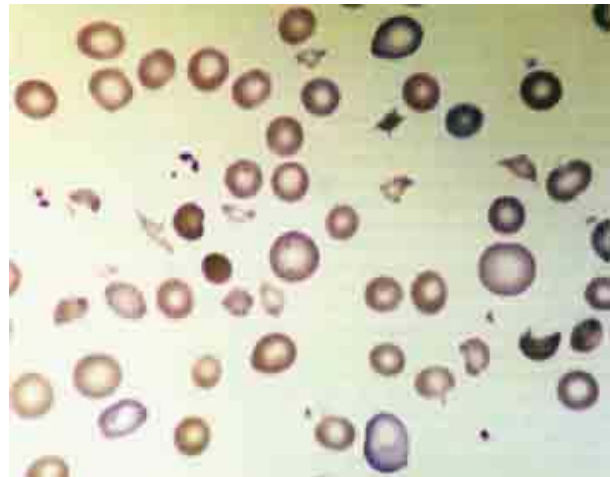
Die meisten Darmerkrankungen durch EHEC bei Kindern unterscheiden sich in ihrem Verlauf nicht von anderen bakteriellen oder viralen Ursachen. In einer prospektiven Studie konnten wir zeigen, daß das durchschnittliche Alter der Kinder mit EHEC-Infektionen mit 27,6 Monaten deutlich unter dem der Kinder mit Salmonelleninfektionen (38,8 Monate) lag [3]. EHEC erwiesen sich nach *Salmonella enteritidis* und *Campylobacter jejuni* als dritthäufigste bakterielle Enteritiserreger [3]. Nur bei etwa der Hälfte der Fälle traten neben dem Durchfall auch Fieber und Erbrechen auf [3]. Der zunächst wäßrige Durchfall geht bei 15-20% der Erkrankten in eine profuse hämorrhagische Diarrhoe über. Blutige Durchfälle sind ein Hinweis für eine besonders schwere Infektion, die einen Risikofaktor für das Auftreten eines HUS darstellt. So haben 70% der HUS-Patienten vorher blutige Durchfälle.

Das klassische HUS ist die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens im Kindesalter und durch einen

Abbildung 4: Blutausstrich (Giemsa-Färbung) eines 4jährigen Mädchens mit HUS mit charakteristischen Fragmentozyten

biphasischen Verlauf gekennzeichnet. Auf eine enterale Symptomatik folgen nach kurzem Intervall die charakteristischen hämatologischen und nephrologischen Veränderungen. Die mikroangiopathische Hämolyse mit Fragmentation der Erythrozyten (Abb. 4) und akutem Hämoglobinabfall, massiver Laktatdehydrogenase-Erhöhung, Haptoglobinverbrauch und dem Thrombozytensturz im peripheren Blut als Folge der Bildung intravaskulärer Mikrothromben wird pathogenetisch auf die Läsion kapillärer Endothelzellen zurückgeführt.

(kleine, unregelmäßig geformte Erythrozyten und Erythrozytenbruchstücke).



Die glomeruläre Nierenschädigung führt oft zur Einschränkung der Nierenfunktion, mit oder ohne Anurie, sowie zu Elektrolytentgleisungen und Überwässerung. Häufige extrarenale Komplikationen sind zerebrale Krampfanfälle, Koma und Hirnödem. Auch eine Invagination mit mechanischem Ileus, akutes Lungenversagen, eine Pankreatitis mit Bildung eines Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, oder eine Schädigung des Myokard wurden beschrieben [4]. Diese Komplikationen können in bis zu 10% der Fälle zum Tode im akuten Stadium führen. Der bislang einzige amtlich gemeldete Todesfall durch EHEC in Österreich betraf 1997 einen 10jährigen Salzburger (mögliche Infektionsquelle: unbekannt). Auch nach Überstehen der akuten Symptomatik, oft unter Intensivtherapie mit Hämodialyse, können schwere bleibende Schäden auftreten, wie eine arterielle Hypertonie oder eine chronische Niereninsuffizienz, die eine ambulante Hämodialyse/Peritonealdialyse bzw. eine Nierentransplantation notwendig machen kann [5,6,7,8,9, 10, 11, 12, 13, 14]. Ein 3jähriges Tiroler Mädchen mit HUS nach *E. coli* O26:H- Infektion im Juli 1998 erhielt nach 5monatigem stationären Krankenhausaufenthalt die erste EHEC-assoziierte Nierentransplantation Österreichs (wahrscheinliche Infektionsquelle: Konsum unpasteurisierter Kuhmilch).

Epidemiologie

Mit Jahresende 1998 wurden bislang 69 humane EHEC-O157-Infektionen kulturell nachgewiesen, davon 9 (14 %) mit HUS (Abb. 5).

Abbildung 5: Anzahl der am nationalen Referenzlabor für enterohämorrhagische *Escherichia coli* (Bundesst. bakt.-serol. Untersuchungsanstalt in Innsbruck) verifizierten EHEC-Isolate der Serogruppe O157



bitte hier klicken...

Der Anstieg der Diagnosen von EHEC-Infektionen spiegelt zum Teil nur die gestiegenen laboridiagnostischen Bemühungen wider. HUS-Surveillance eignet sich wesentlich besser zur Beurteilung der Häufigkeit dieser neuen Infektionskrankheit. In Österreich wurde 1994 ein auf freiwilliger Mitarbeit von Internisten und Pädiatern basierendes Surveillancesystem etabliert [15]. Aus den kulturell oder serologisch verifizierten EHEC-assoziierten HUS-Fällen des Jahres 1998 errechnet sich eine Inzidenz von 0,65 HUS-Fällen per 100.000

Kindern im Alter von 0-14 Jahren (8x O157, 1x O26) und von 0,04 HUS-Fällen per 100.000 Einwohnern im Alter von 15-59 Jahren (2x O157); in der Altersgruppe > 60 Jahre fand sich in Österreich im Jahr 1998 kein kulturell/serologisch verifizierter HUS-Fall (Tab. 1). Für das Nord/Süd-Gefälle der Häufigkeit von HUS in Europa gibt es bislang keine Erklärung (Tab. 2).

Tabelle 1: Im Rahmen des HUS-Surveillance-Projekts gemeldete Fälle von hämolytisch-urämischem Syndrom in Österreich sowie Anzahl der am nationalen Referenzlabor für enterohämorrhagische *Escherichia coli* kulturell oder serologisch verifizierten HUS-Fälle (m = Monate, a = Jahre).

| HUS-Fälle | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 |
|--|-------------|-----------|------------|---------------------|---------------------|
| gemeldet: | 10 | 6 | 7 | 11 | 13 |
| Kinder | 5 (5m-10a) | 5 (2a-3a) | 6 (17m-8a) | 7 (5m-12a) | 9 (12m-8a) |
| Erwachsene | 5 (40a-50a) | 1 (38a) | 1 (17a) | 4 (18a-65a) | 4 (20a-42a) |
| kulturell bestätigt: | 0 | 4 (O157) | 1 (O157) | 3 (O157 2x, O26 1x) | 3 (O157 2x, O26 1x) |
| Bestätigung lediglich durch O157 Serologie: | 8 | | | 0 | 1 |

Tabelle 2: Inzidenzen von HUS in Österreich und anderen europäischen Staaten (per 100.000 Einwohner im Alter von 0 bis 15 Jahren) (Vergleichszahlen von A. Caprioli [Istituto Superiore di Sanità, Rom] und H.R. Smith [Public Health Laboratory Service, London]).

| Land | Jahr | HUS-Inzidenz |
|---------------------------|-------------|--------------|
| Schottland | 1990-1996 | 5,2 |
| England | 1990-1996 | 1,5 |
| Bayern | 1996-1997 | 1,9 |
| Niederlande | 1996 | 1,5 |
| Schweiz | 1996 | 1,5 |
| Belgien | 1996 | 1,4 |
| Deutschland (ohne Bayern) | 1986-1991 | 1,0 |
| Frankreich | 1996 | 0,7 |
| Österreich | 1998 | 0,65 |
| Italien | 1988-1993 | 0,2 |
| Malta | 1995 | 0 |

Diagnostik

Verbindliche Untersuchungsverfahren für Laboruntersuchungen auf EHEC- Infektionen liegen bisher nicht vor. Grundsätzlich wird der kulturelle Nachweis von EHEC erschwert durch die biochemische Ähnlichkeit dieser Erreger mit den Kommensalen der Darmflora und durch die relativ geringe Anzahl im Vergleich zur physiologischen Flora, die auch bei EHEC-Patienten kaum unterdrückt ist. Nicht selten findet sich nur ein EHEC auf 200-300 *E. coli* der physiologischen Flora. Erschwerend kommt die große Anzahl an *E. coli*-Serovaren, die zur Shiga-Toxin-Bildung befähigt sind (bisher 160 beim Menschen), hinzu. Daher sollte die diagnostische Strategie auf den Nachweis der Toxine und/oder der Toxingene ausgerichtet sein. Zudem sollte die Erregerisolierung und Subdifferenzierung

angestrebt werden, damit epidemiologische Zusammenhänge aufgedeckt werden können.

HUS-Patienten bilden regelmäßig Antikörper gegen das Zellwandantigen Lipopolysaccharid (LPS), die im indirekten Hämagglutinationstest oder im Immunoblot nachgewiesen werden können. Diese Tests stehen kommerziell noch nicht zur Verfügung und sind deshalb Speziallaboratorien vorbehalten.

Therapie

Die bakterielle Ursache der EHEC-Enterokolitis als zugrundeliegender Faktor eines EHEC-assoziierten HUS legt den frühzeitigen Einsatz von Antibiotika nahe. Jedoch zeigten Untersuchungen an hospitalisierten Patienten eher einen ungünstigen Effekt, wenn Antibiotika in der frühen Phase einer *E. coli* O157-assoziierten Enterokolitis eingesetzt wurden (erhöhte Inzidenz und Letalität von HUS) [16]. Wenn auch in manchen Studien kein negativer Einfluß einer antibiotischen Therapie auf die Progression der EHEC-Enterokolitis zu HUS beobachtet wurde, sind positive Auswirkungen einer antibiotischen Therapie selten beschrieben. Die Interpretation solcher Studienergebnisse ist schwierig, da sie retrospektiv erhoben, die Patientenkollektive heterogen und die eingesetzten antibiotischen Regimes vielfältig sind. Zudem ist denkbar, daß eher Patienten mit schweren Krankheitsverläufen einer antibiotischen Therapie zugeführt werden. Die einzige vorliegende prospektive Studie an 47 Kindern mit kulturell nachgewiesener *E. coli* O157-Enteritis zeigte keinen positiven Effekt einer Antibiotikatherapie auf den klinischen Verlauf [17]. Die ungünstige Antibiotikawirkung kommt möglicherweise durch verstärkte Freisetzung von Shiga-Toxinen durch Bakterienlyse zustande. Außerdem können subinhibitorische Konzentrationen diverser Antibiotika die Produktion von Stx *in vitro* beeinflussen [18]. Generell sind Antibiotika in der Therapie von EHEC-Erkrankungen oder EHEC-assoziiertem HUS nach dem jetzigen wissenschaftlichen Stand nicht indiziert.

Mögliche zukünftige Therapiestrategien zielen auf die rasche Inaktivierung freien Shiga-Toxins noch im Gastrointestinaltrakt, bevor die systemische Toxizitätswirkung an den Endothelzellen eintreten kann. Ein Kandidat für eine solche Therapie ist an Kieselerde gebundener synthetischer Shiga-Toxin Pk-Trisaccharid-Rezeptor (Synsorb-PK), der spezifisch an Stx 1 und in geringerem Maße an Stx 2 bindet. In einer kanadischen plazebokontrollierten Doppelblind-Phase-1-Studie an gesunden Probanden wurde oral verabreichtes Synsorb-PK gut vertragen. Stuhlproben der Probanden am 3. bzw. 9. Tag nach oraler Einnahme zeigten eine 99% Neutralisationskapazität gegen Stx1. Der Zusatz des Präparates zum Stuhl von Kindern mit unkomplizierter EHEC-Enterokolitis bewirkte eine 30%-100%-Bindung von Stx [19]. Ob therapeutisch ausreichende Synsorb-Pk-Spiegel im Stuhl auch bei Durchfall erreicht werden können und somit die Möglichkeit einer effektiven Toxinabsorption bei enterohämorrhagischer Kolitis und HUS besteht, gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Ein ähnlicher experimenteller Therapieansatz zur Toxinelimination ist die Gabe von bovinem Kolostrum. Lactoglobulin ist ein standardisiertes Immunglobulinpräparat, das aus Kolostrum nicht-immunisierter Kühe hergestellt wird. Es enthielt in einer Untersuchung von Lissner et al. ausreichend hohe Titer von spezifischen Antikörpern gegen EHEC-Bestandteile, um den zytotoxischen Effekt sowohl von Stx 1 als auch von Stx 2 auf Verotoxine sowie den zytolytischen Effekt von EHEC-Hämolysin auf Erythrozyten zu hemmen [20]. Aufgrund dieser breiten Wirkung auf die wichtigsten Virulenzfaktoren von EHEC O157 erhoffen die Autoren in der frühzeitigen klinischen Anwendung eine günstige

Beeinflussung des Verlaufs von EHEC-Infektionen sowie die Verhinderung der Progression zum HUS.

Bei manifestem HUS haben verschiedenste Therapieversuche mit dem Ziel der Wiederherstellung der Balance zwischen Endothelzelle und Gerinnungssystem sich als nicht effizient erwiesen. Der in Einzelberichten dargestellte günstige Effekt von Antikoagulantien (Heparin) und Thrombozytenaggregationshemmern (Dipyridamol) war in kontrollierten Studien nicht nachzuvollziehen. Über Acetylsalicylsäure liegen nur anekdotische Berichte vor. Fibrinolytika (Streptokinase, Urokinase) waren entweder wirkungslos oder mit Blutungskomplikationen verbunden. Prostazyklininfusionen haben sich ebenfalls als nicht-effektiv erwiesen [21].

Kontrovers beurteilt wird auch die Gabe von Frischplasmainfusionen. Diese zeigten in mehreren kontrollierten Studien keinen günstigen Effekt. Günstige Verläufe hingegen wurden von einer belgischen Arbeitsgruppe in einer nicht-kontrollierten Studie nach Einsatz von Frischplasma bei 33 Kindern mit HUS berichtet [22]. Unterschiedlich eingesetzt wird heute die frühzeitige Plasmapherese. Sie wird bei Erwachsenen im Akutstadium des komplizierten HUS und der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura verwendet. Rationell begründbar ist der Einsatz beim Fehlen von Von Willebrand Factor-Cleaving Protease [23]. Bei einer pädiatrischen Patientenpopulation wies Fitzpatrick eine Senkung der Letalität durch Plasmapherese beim atypischen HUS nach [24]. Ergebnisse kontrollierter Studien wurden bislang jedoch nicht publiziert.

Wenig überzeugend waren Therapieversuche mit intravenösen Immunglobulininfusionen. Auch die Hoffnungen auf einen therapeutischen Effekt von Vitamin E beim HUS durch seine antioxidierende und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung wurden nicht erfüllt.

Wichtig ist die frühzeitige Erkennung eines beginnenden HUS. In der ersten Woche nach Beginn einer dokumentierten EHEC-Infektion ist auf Zeichen wie Blässe und Oligurie zu achten. Bei Kindern unter 5 Jahren und älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, ein HUS zu entwickeln, weswegen Blutbild- und Harnanalysen zu empfehlen sind. Die Supportivmaßnahmen eines HUS (Therapie von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Ernährung etc.) hängen ab vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und vom Schweregrad der assoziierten Organmanifestationen. Bei Versagen dieser Maßnahmen ist der Einsatz einer Nierenersatztherapie erforderlich. Die Wahl des Dialyseverfahrens, Hämo- oder Peritonealdialyse, hat dabei keinen Einfluß auf den klinischen Verlauf. In der Pädiatrie wird die Peritonealdialyse aufgrund der einfacheren und bei Kleinkindern schonenderen Anwendbarkeit bevorzugt. Klinische Kriterien zum Dialysebeginn sind Anstieg des Harnstoffes über 150 mg/dl, Hyperkaliämie, Azidose und Überwässerung. Unspezifische medikamentöse Interventionen umfassen die Senkung erhöhter arterieller Blutdruckwerte und die Behandlung zerebraler Krampfanfälle. Letztere sind meist generalisiert und treten gehäuft bei Hyponatriämie, Überwässerung oder arterieller Hypertonie auf. Bei Patienten mit therapieresistenten Krampfanfällen oder einer Bewußtseinsstörung mit einem Glasgow Coma Scale < 8 ist die Intubation und maschinelle Beatmung indiziert.

Erythrozytentransfusionen sind bei ausgeprägter Hämolyse und Abfall des Hämoglobins auf Werte von 50-70 g/l erforderlich. Die Behandlung einer Thrombopenie durch Thrombozytenkonzentrate birgt die Gefahr der Bildung weiterer intravasaler Mikrothromben; Thrombozytenkonzentrate sind daher nur bei klinisch manifester Blutung oder bei geplanten invasiven Maßnahmen (z.B. Anlage von Venenkathetern, Peritonealkathetern) indiziert. Der Einsatz von Darmmotilitätshemmern kann schwere Verläufe an EHEC-Infektionen und die Entwicklung eines HUS begünstigen und ist daher

kontraindiziert.

Mangels einer verfügbaren etablierten Kausaltherapie steht heute die rasche Diagnosestellung sowie der frühzeitige Einsatz unspezifischer supportiver Maßnahmen im Mittelpunkt der medizinischen Versorgung eines HUS. Die Prognose des EHEC-assoziierten HUS ist günstiger als die der atypischen HUS-Formen. Die Spontanheilungsrate beträgt > 50%. In nur weniger als 5% der Fälle kommt es zur Ausbildung eines chronischen, dialysepflichtigen Nierenversagens. Ziel der zur Verfügung stehenden symptomatischen Maßnahmen ist daher, die Phase bis zur Spontanheilung zu überbrücken sowie Komplikationen zu vermeiden oder zu vermindern.

Prävention

Eine Sanierung der Viehbestände wird von der WHO einstweilen als nicht realisierbar angesehen [25, 26, 27]. Daher müssen derzeit Präventivmaßnahmen ausreichen, um diesen schweren Infektionen vorzubeugen. Die Saniätsbehörden richten ihr Hauptaugenmerk auf die Verringerung der fäkalen Kontamination von Rinderfleisch (Abb. 6).

Abbildung 6: Als Folge eines EHEC-Ausbruches in Schottland mit 18 Todesfällen im November 1996 wurde vom MEAT HYGIENE SERVICE im August 1997 für Großbritannien eine Clean Livestock Policy eingeführt, die auf Schlachthöfen ein Zurückweisen von übermäßig kotverschmierten Rindern (überlange Tiertransportdauer!) gestattet.



bitte hier klicken...



bitte hier klicken...

Für den Verbraucher (insbesondere für Kinder im Vorschulalter!) gelten unverändert jahrzehntealte Hygieneregeln: rohe Milch vor Verzehr abkochen, Rinderhackfleisch vor Verzehr gut durchbraten, und - wegen der Gefahr von Schmierinfektionen - Händewaschen nach Toilettenbesuch und vor dem Essen sowie Kontakte von Kindern mit Durchfall zu gesunden Kindern vermeiden.

Die Bedeutung der Etablierung und Betreibung eines HUS-Surveillance-Systems liegt in der frühen Erkennung etwaiger Ausbrüche als Voraussetzung für gezielte interventionsepidemiologische Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektketten. Der Beitrag des einzelnen Arztes bei der jährlichen HUS-Fragebögen-Aktion ist der wesentliche Baustein für dieses präventivmedizinische Sicherheitsnetz.

Literatur:

1. Oskov F., Orskov I., Villar J.A.: "Cattle as a reservoir of verotoxin-producing Escherichia coli 0157:H7." Lancet ii: (1987) 276.
2. Chapman P.A., Wright D.J., Siddons C.A.: "A comparison of immunomagnetic

separation and direct culture for the isolation of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* 0157 from bovine faeces." *J. Med. Microbiol.* 40 (1994) 424-427.

3. Allerberger F., Rossboth D., Dierich M.P., et al.: "Prevalence and clinical manifestations of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Austrian children." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15 (1996) 545-550.

4. Kaper B.J., O'Brien A.D.: "*Escherichia coli* 0157:H7 and Other Shiga Toxin-Producing *E. coli* Strains." ASM Press, Washington, D.C., 1998.

5. Siegler R.I., Pavia A. T., Christofferson R.D.: "A 20 year population-based study of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah." *Pediatrics* 94 (1994) 35-40.

6. Keles A., Van Dyck M., Proesmanns W: "Childhood hemolytic uremic syndrome: long-term outcome and prognostic features." *Eur. J. Pediatr.* 153 (1994) 38-42.

7. Siegler R.L., Milligan M.K., Burningham T.H., Christofferson R.D., Chang S.Y., Jorde L.B.: "Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome." *J. Pediatr.* 118 (1991) 195-200.

8. Tönshoff B., Sammet A., Sanden I., Mehls O., Waldherr R., Schäfer K.: "Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children." *Nephron.* 68 (1994) 63-70.

9. Gianantonio C.A., Vitacco M., Mendilaharsu F., Gallo G .E., Sojo E. T. : " The hemolytic-uremic syndrome." *Nephron. II* (1973) 174-192.

10. Fitzpatrick M.M., Shah v., Trompeter R.S., Dillon M.J., Barratt T.M.: "Long term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome." *Br. Med. J.* 303 (1991) 489-492.

11. Gagnadoux M.F., Habib R., Gubler M.C., Bacri J.L., Broyer M.: "Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome." *Clin. Nephrol.* 46 (1996) 39-41.

12. De Jong M., Monnens L.: "Hemolytic-uremic syndrome: a 10 year follow-up study of 73 patients." *NDT* 3 (1988) 379-382.

13. Van Dyck M., Proesmans WD., Depraetere M.: "Hemolytic uremic syndrome in childhood: renal function ten years later." *Clin. Nephrol.* 29 (1988) 109-112.

14. Trompeter R., Schwartz R., Chantier C., Dillon M., Haycock G., Kay R., Barratt T.: "Hemolytic-uremic syndrome: an analysis of prognostic features." *Arch. Dis. Child.* 58 (1983) 101-105. 15. Allerberger F., Sölder B., König P., Karch H.: "Hemolytic uremic syndrome surveillance to monitor trends in infection with *Escherichia coli* 0157 and non-0157 EHEC." *Acta Clinica. Belgica.* 54 (1999) 36.

16. Ryan C.A., Tauxe R.V., Hisek G.: "*Escherichia coli* 0157:H7 diarrhea in a nursing home: clinical, epidemiological, and pathological finding." *J. Infect. Dis.* 154 (1986) 631-638.

17. Arenson E.B., August C.S.: "Preliminary report: treatment of the hemolytic-uremic syndrome with aspirin and dipyridamole." *J. Pediatr.* 86 (1975) 957-961.

18. Grif K., Karch H., Dierich M.P., et al.: "Strain-specific differences in the amount of

Shiga toxin released from enterohemorrhagic Escherichia coli 0157 following exposure to sub-inhibitory concentrations of antimicrobial agents." Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 17 (1998) 761-766.

19. Armstrong G.D., Rowe P.C., Goodyer P., et al.: "A phase I study of chemically synthesized verotoxin (Shiga-like toxin) Pk-trisaccharide receptors attached to chromosorb for preventing hemolytic-uremic syndrome." J. Infect. Dis. 171 (1995) 1042-1054.

20. Lissner R., Schmidt H., Karch H.: "A standard immunoglobulin preparation produced from bovine colostrum shows reactivity and neutralization activity against Shiga-like toxins and EHEC- hemolysin of Escherichia coli 0157:H7." Infection 24 (1996) 378-383.

21. Taylor C.M., Lote C.J.: "Prostacyclin in diarrhoea-associated hemolytic uremic syndrome." Peiatr. Nephrol. 7 (1993) 515-519.

22. Brichard B., Vermeylen C., Heremans M. T., et al.: "Plasma infusions as treatment for 33 children with hemolytic uremic syndrome: a good therapy?" Acta Clin. Belg. 48 (1993) 156-163.

23. Furlan M., Robles R., Galbusera M., Remuzzi G., Kyrle P.A., Brenner B., Krause M., Scharrer I., Aumann V., Mittler U., Solenthaler M., Lammle B.: "Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome." New Eng. J. Med. 339 (1998) 1578-1584.

24. Fitzpatrick M.M., Walters M.D.S., Trompeter R.S., et al.: "Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood." J. Pediatr. 122 (1993) 532-537.

25. Karch H., Bielaszewska M., Bitzan M., Schmidt H.: "Epidemiology and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections." Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 34 (1999) 229-43.

26. Health and Safety Executive. Avoiding ill health at open farms-advice to farmers (with teachers' supplement). London: HSE Agriculture Information Sheet, 23.03.1998.

27. Reilly A. : "Prevention and control of entero- hemorrhagic Escherichia coli (EHEC) infections: memorandum from a WHO meeting." Bull World Health Organ 76 (1998) 245-55.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. F. Allerberger

Institut für Hygiene und Bundesstaatliche bakt.-serol. Untersuchungsanstalt Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41

[zurück zum Inhalt](#)