

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Herting**

**Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) an der
Universitätskinderklinik Göttingen in den Jahren 2002 – 2005.
Risikoprofil, Symptome, Interventionen und Verlauf von stationär
behandelten Patienten.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Sebastian Pfeffer
aus Sigmaringen
Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Egbert Herting
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Schaaf

Tag der mündlichen Prüfung 27.05.2014

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.05.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Das Respiratory Syncytial Virus	1
1.2 Epidemiologie und Pathogenese	3
1.3 Immunantwort	7
1.4 Klinische Symptome	9
1.5 Diagnostik	10
1.6 Therapie und Prävention	11
2 ZIEL DER ARBEIT	14
3 MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 Patientenrekrutierung	15
3.2 Methoden und Testverfahren	16
3.3 Erfassung der Risikoprofile	17
3.4 Erfassung klinischer Daten	18
3.5 Labordiagnostik	20
3.6 Statistische Methoden	21

3.7 Ethikantrag	21
4 ERGEBNISSE	22
4.1 Allgemeine Diagnostik	22
4.1.1 Gesamtzahlen aller Tests 2002-2005	22
4.1.2 Gesamtzahlen nach Labor	24
4.2 Demographische Daten	25
4.2.1 Saisonale Verteilung der RSV-Fälle	25
4.2.2 Altersverteilung	26
4.2.3 Anzahl RSV positiver Kinder im Bezug auf Frühgeburtlichkeit und BPD	27
4.2.4 Klinische Untersuchungsbefunde	30
4.2.5 Intensiv- und beatmungspflichtige Kinder	30
4.2.6 Therapeutische Interventionen	33
4.2.6.1 Systemische Behandlung	33
4.2.6.2 Inhalative Behandlung	33
4.2.6.3 Antibiotikatherapie	33
4.3 Komplikationen der RSV-Erkrankungen 2002-2005	34
4.4 Nosokomiale RSV-Infektionen	35
4.4.1 Anzahl aller nosokomialen RSV-Infektionen an der Gesamtpopulation	35
4.4.2 Geburtsalter und BPD bei den nosokomialen Infektionen	36
4.5 Entlassdiagnosen 2002-2005	36
5 DISKUSSION	39
6 ZUSAMMENFASSUNG	52
7 LITERATURVERZEICHNIS	54
8 DANKSAGUNG	63
9 CURRICULUM VITAE	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des RS-Virus.....	2
Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme des RS-Virus.....	3
Abbildung 3: Schematische Darstellung des EIA, BD Directigen™ RSV.....	17
Abbildung 4: Auszug aus dem Erfassungsbogen klinischer Daten.....	19
Abbildung 5: Rekrutierungsverlauf der RSV-Studie.....	23
Abbildung 6: Fallmaximum der jeweiligen Saison.....	25
Abbildung 7: Altersverteilung.....	26
Abbildung 8: Verhältnis Geburtsalter und BPD.....	27
Abbildung 9: Häufigkeit abgefragter bekannter Risikofaktoren.....	29
Abbildung 10: Beatmungspatienten.....	32
Abbildung 11: Nosokomiale RSV-Infektionen.....	35
Abbildung 12: Entlassdiagnosen 2002-2005.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer RSV-Infektion	6
Tabelle 2: Referenzwerte für Atemfrequenz.....	20
Tabelle 3: Referenzwerte Leukozyten	20
Tabelle 4: Anzahl der RSV-Tests 2002-2005	22
Tabelle 5: Testorte.....	24
Tabelle 6: Geschlechterverhältnis der RSV-Erkrankungen	27
Tabelle 7: Risikoprofil der Patientenpopulation 2002-2005.....	28
Tabelle 8: Klinischer Untersuchungsbefund bei Aufnahme	30
Tabelle 9: Intensivpflichtige Kinder.....	30
Tabelle 10: Beatmungspflichtige Kinder.....	31
Tabelle 11: Systemische Behandlung.....	33
Tabelle 12: Inhalative Behandlung.....	33
Tabelle 13: Antibiotikatherapie 2002-2005.....	33
Tabelle 14: Komplikationen 2002-2005	34
Tabelle 15: Unterteilung der nosokomialen RSV-Infektionen nach Geburtsalter	35
Tabelle 16: Relation Geburtsalter und BPD bei nosokomialen Infektionen.....	36
Tabelle 17: Entlassungsdiagnose versus Behandlung	37
Tabelle 18: Wiederaufnahmen innerhalb einer RSV-Saison	38

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPD plus	Bronchopulmonale Dysplasie mit Sauerstoff- / Medikamententherapie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EIA	Enzym Immunassay
Ig	Immunglobulin
PCR	Polymerase Chain Reaction
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SSW	Schwangerschaftswochen

1 Einleitung

1.1 Das Respiratory Syncytial Virus

Das *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) ist weltweit die häufigste bekannte Ursache für eine Infektion der unteren Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Atemwegsinfektion stellt den häufigsten Grund für eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus in dieser Altersgruppe dar (Simoes und Groothuis 2002). Die Erstbeschreibung der Atemwegsinfektion, die später als das RSV oder im deutschen als *Humanes Respiratorisches Synzytial Virus* bezeichnet werden sollte, fand vor über 70 Jahren statt (Adams 1941). Die erste Isolierung des RSV gelang aus einer Gruppe Laborschimpansen, die an Erkältung litten (Morris et al. 1956). Daraufhin wurde das Virus zum damaligen Zeitpunkt unter dem Namen *Chimpanzee coryza* bekannt. Kurze Zeit später isolierte eine Gruppe um Chanock von Kindern mit Pneumonie und Krupp ein identisches Virus (Chanock et al. 1957). Es stellte sich heraus, daß es die bedeutendste Ursache für Atemwegserkrankungen im Säuglings- und frühen Kindesalter ist. Den Namen erhielt das Virus aufgrund seiner Affinität für das respiratorische Epithel und seines charakteristischen zytopathogenen Effekts, der die Bildung von Synzytien induziert. In der elektronenmikroskopischen Darstellung erscheinen RS-Viren filamentös oder pleomorph mit einem Durchmesser von 150-300 nm. Das Nukleokapsid besitzt eine symmetrische Helixstruktur. Nach abgeschlossener Replikation in der Wirtszelle stülpt sich das Nukleokapsid durch die Plasmamembran. Dadurch erhält es eine doppelschichtige Lipidhülle. Diese Lipidmembran des neu entstandenen Virions enthält die transmembranen Glycoproteine F und G, welche als zwölf Nanometer große Erhebungen an der Virusoberfläche erkennbar sind (Collins et al. 1996). Das F-Protein (68 Kilodalton) unterteilt sich in zwei Teilstücke (F1 48 Kilodalton und F2 20 Kilodalton), die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Es ist das Fusionsprotein und ermöglicht das Eindringen des Virus in die Wirtszelle und somit das Ausbreiten der Infektion von Zelle zu Zelle (Gruber und Levine 1983). Das G-Protein hat ein Molekulargewicht von 90 Kilodalton und vermittelt die Bindung des Virus an einen noch unbekanntem Rezeptor auf der Membran der Wirtszelle (Levine et al. 1987). Die Erbinformation des RSV liegt als einsträngige unsegmentierte RNA mit negativer Polarität vor, die sich aus $15,2 \times 10^3$ Nukleotiden zusammensetzt und für acht virale Strukturproteine sowie zwei Nichtstrukturproteine kodiert. Das RSV wird in der Familie der *Paramyxoviridae* dem Genus des *Pneumovirus* zugeordnet, ist aber der einzige Stamm, der die zwei Nichtstrukturproteine NS1 und NS2 enthält. Diese Proteine verhindern die Induktion von Interferon α und β und werden in großer Menge in den RSV-infizierten

Zellen transkribiert und verhindern dadurch letztendlich eine effiziente Immunreaktion gegen das RSV (Young et al. 2000).

Der RNA-abhängige RNA-Polymerase-Komplex, der für die Transkription und Replikation verantwortlich ist, setzt sich aus dem N-(Nukleokapsid), dem L-(large polymerase) und dem P-(phospho) Protein sowie dem RNA-bindenden und transkriptionsfördernden Faktor M2-1 und dem Faktor M2-2, der der Replikation und der Transkription als Regulator dient, zusammen (Collins et al. 2001, Bermingham und Collins 1999).

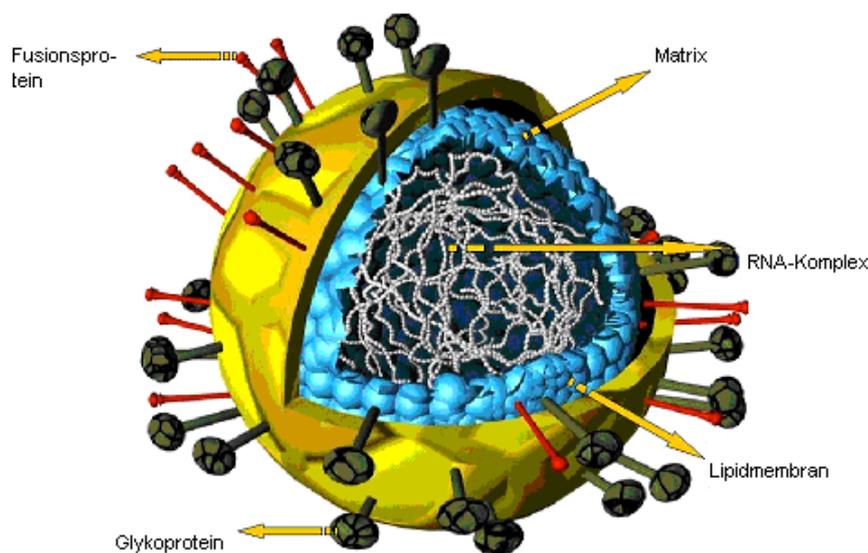


Abbildung 1: Schematische Darstellung des RS-Virus, University of Warwick, Pneumovirus Laboratory, United Kingdom

Serologisch lassen sich, nach ihrer Reaktion mit monoklonalen Antikörpern und polyklonalen Antisera, zwei Hauptgruppen von RS-Viren unterscheiden: Hauptgruppe A und Hauptgruppe B. Die Differenz besteht vorwiegend aus einer Variation der Aminosäuren und des Antigenverhaltens des G-Glycoprotein (Anderson et al. 1985). Die Homologie der Aminosäuren für das G-Protein zwischen den beiden Hauptgruppen beträgt 55 %, die Antigenverwandschaft aber nur fünf Prozent. Die Homologie der Aminosäuren für das F-Protein dagegen beträgt 92 % und ist somit weitgehend stabil (Cane und Pringle 1995). Jede Saison treten verschiedene Genotypen beider Hauptgruppen auf. Mittels Sequenzanalysen der variablen Region des G-Proteins ließen sich in einer zweijährigen Beobachtungszeit 137 Subtypen der Hauptgruppe A und 84 Subtypen der Hauptgruppe B isolieren (Martinello et al.

2002). Die Dominanz der beiden Hauptgruppen variiert von Saison zu Saison (Peret et al. 1998).

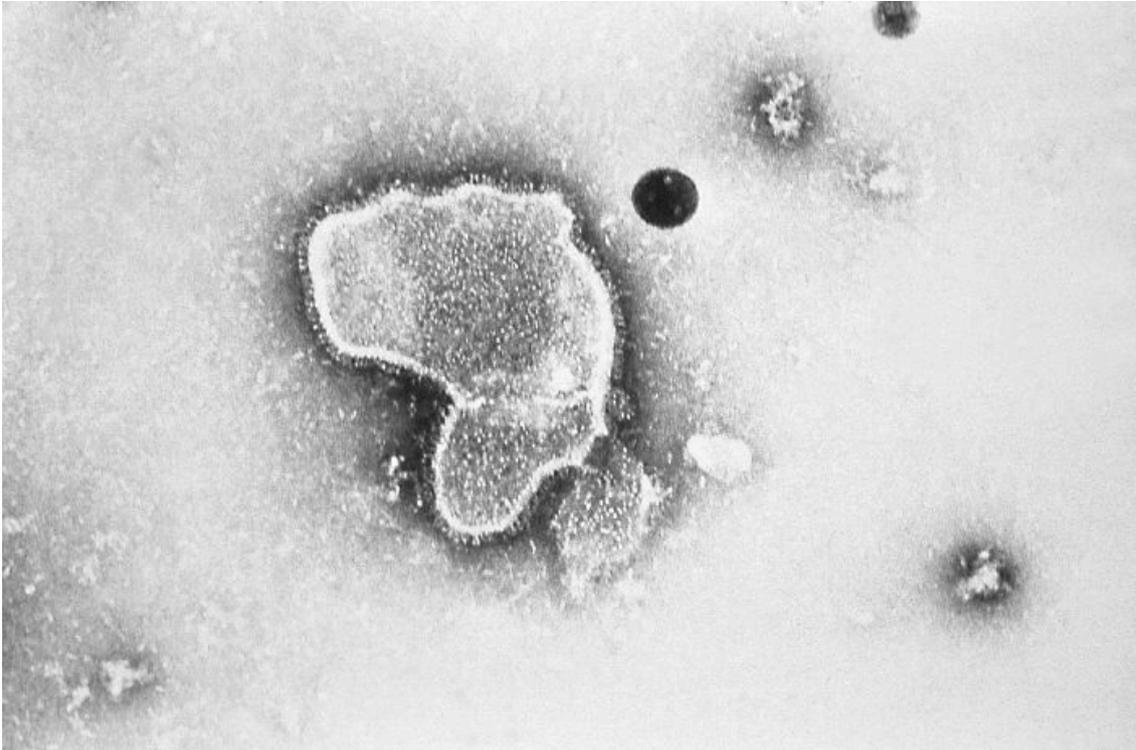


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme des RS-Virus, Durchmesser zwischen 120-300 nm, United States Department of Health and Human Services, Washington D.C., USA

1.2 Epidemiologie und Pathogenese

Das RSV ist weltweit verbreitet. Es tritt vorwiegend saisonal von November bis April in den gemäßigten Klimazonen und während der Regenzeit in den tropischen Gebieten auf (Chew et al. 1998). Im ersten Lebensjahr infizieren sich 60-80 % aller Neugeborenen mit dem RS-Virus (Parrott et al. 1973). Im Alter von zwei Jahren kann man bei über 90 % der Kinder serologisch eine durchgemachte RSV Infektion feststellen (Parrott et al. 1974). Das RSV ist in 50-90 % der Fälle verantwortlich für stationäre Behandlungen mit der Diagnose Bronchiolitis und in 20-50 % der Fälle mit der Diagnose Pneumonie (Hall 1992). Ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV Infektion haben Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen (SSW), Kinder mit einer chronischen Lungenerkrankung, einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder mit einem angeborenen

Herzfehler (Carbonell-Estrany et al. 2000, Aujard und Fauroux 2002). Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko für Kinder, die an Mukoviszidose leiden (Hiatt et al. 1999) sowie Patienten mit Hypoventilation und Sekretretention aufgrund einer neuromuskulären Grunderkrankung bzw. einer Störung der mukoziliären Clearance (Arnold et al. 1999). Studien, die sich mit dem Schweregrad der Erkrankung bei einer Infektion mit einem Erreger der Hauptgruppe A oder B befasst haben, konnten keine signifikanten Unterschiede in Klinik und Verlauf feststellen (Walsh et al. 1997). Die Morbiditätsrate bei immunsupprimierten Patienten unterscheidet sich nicht vom jahreszeitlichen Auftreten, jedoch aber im Vergleich zu immunkompetenten Patienten (Knight 1973). Ob bestimmte Subtypen innerhalb einer Hauptgruppe Einfluss auf die Schwere der Erkrankung haben, bleibt unklar. Zusammenhänge hinsichtlich dieses Aspektes werden in der Literatur aber beschrieben (Fletcher et al. 1997). Es gibt Hinweise darauf, dass verschiedene Subtypen innerhalb der Hauptgruppe A mit einem schwereren Verlauf korrelieren (Martinello et al. 2002).

Die Rate nosokomialer Infektionen wird mit 20-40 % angegeben. Die Erstbeschreibung der nosokomialen Infektion fand bereits in den vierziger Jahren statt, bei der eine Epidemie von Pneumonien auf den Pflegestationen zweier Krankenhäuser in Minneapolis festgestellt wurde (Adams 1941).

Im Säuglingsalter stehen bei einer unteren Atemwegserkrankung die Krankheitsbilder der Pneumonie, der obstruktiven Bronchitis und der Bronchiolitis im Vordergrund, da es aufgrund des geringen Durchmessers der Atemwege im Infektionsfall rasch zu einer Verlegung kommt. Die Symptome sind häufig unspezifisch und manifestieren sich als Apnoen, Bradykardien und Nahrungsverweigerung der Kinder. Im Kindes- und Erwachsenenalter präsentiert sich häufig eine Rhinitis oder Otitis media. Eine bedeutende Rolle für die nosokomiale Verbreitung von RSV hat das medizinische Personal der Stationen, bei denen eine Infektion eben häufig als milde Erkältung abläuft. Mehr als die Hälfte des Personals auf pädiatrischen Stationen wurde während einer RSV-Saison positiv getestet (Hall 2000). Doch ist die nosokomiale Infektion nicht nur auf Kleinkinder und Neugeborene beschränkt, sondern es sind auch schwere Verläufe bei älteren Menschen bekannt, die an einer Herz- und Lungenerkrankung oder einer Immundefizienz leiden (Falsey et al. 1995, Couch et al. 1997). Das RSV hat eine Inkubationszeit von zwei bis acht Tagen; im Mittel vier Tage bis zur pulmonalen Erkrankung. Die Ansteckungsfähigkeit besteht in der Regel zwischen einem und fünf Tagen, erreicht ihren Höhepunkt während der ersten Tage und klingt bei immunkompetenten Patienten meist innerhalb einer Woche ab. Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, hatten keinen schwereren Verlauf der Erkrankung, aber eine wesentlich längere Virusausscheidung, die bis zu drei Wochen andauerte (Hall et al.

1986). In Fällen mit ausgeprägter Immunsuppression wurde festgestellt, dass noch größere Mengen an Viren über einen Zeitraum von bis zu 47 Tagen ausgeschieden wurden. Die Gefahr bei diesen Patienten besteht darin, dass Viren ausgeschieden werden, obwohl keine Symptome vorliegen. Dies stellt vor allem auf Stationen, auf denen organtransplantierte Patienten behandelt werden, ein Problem dar. Dort wird die Morbiditätsrate zwischen 55-83 % und die Mortalitätsrate mit 20-100 % angegeben (Couch et al. 1997).

Das RSV kann über mehrere Mechanismen übertragen werden. Ein Infektionsweg stellt die Übertragung durch kleine Partikel (kleiner als zehn Mikrometer), die durch Husten oder Niesen in die Luft gelangen und so eine Distanz von bis zu zwei Meter überwinden können dar. Eine weitere Möglichkeit ist die Übertragung durch größere Aerosolpartikel, die über einen engen Personenkontakt (unter einem Meter) stattfindet. Ein möglicher dritter Weg ist die Schmierinfektion durch Kontamination der Hände mit infektiösen Sekreten und das Berühren infektiöser Oberflächen. Über Selbstinokulation durch das Berühren von Auge und Nase tritt das Virus hierbei über die Schleimhäute in den Wirtsorganismus ein. Letztendlich spielen die Übertragungswege durch kleine Partikel und durch die Schmierinfektion die größte Rolle (Hall und Douglas 1981, Hall et al. 1981, Aintablian et al. 1998).

Um eine nosokomiale Verbreitung von RSV zu verhindern, ist es wichtig, dass das Personal der Stationen und die Eltern der infizierten Kinder die Notwendigkeit verstehen, die Verbreitung des Virus zu verhindern. Das RSV kann in respiratorischem Sekret 20 Minuten auf nicht desinfizierten oder ungewaschenen Händen überleben, weswegen das Waschen der Hände mit Seife bzw. das Desinfizieren mit einer alkoholischen Lösung eine der effektivsten Maßnahmen zur Prävention darstellt (Garner 1996). Das Tragen von Handschuhen ist ebenfalls eine Maßnahme, die dazu beiträgt, die nosokomiale Verbreitung von RSV zu verhindern. Doch müssen die Handschuhe nach jedem Patientenkontakt gewechselt werden, da das Virus bis zu fünf Stunden auf Einmalhandschuhen überleben kann (Leclair et al. 1987). Das Tragen von Schutzkitteln ist vor allem bei dem Personal, das mit infektiösen Sekreten des Patienten in Kontakt kommt, in Erwägung zu ziehen, denn das RSV überlebt ungefähr 45 Minuten auf Baumwollkitteln (Hall et al. 1980). Es kann aber darauf beschränkt werden, dass nur diejenigen Schutzkittel tragen sollen, die in engem Kontakt mit dem Kind stehen, da die Übertragung durch Aerosole eine untergeordnete Rolle spielt. Das Tragen eines Mundschutzes ohne Schutzbrille konnte bisher in keiner Studie überzeugen, da weiterhin der Infektionsweg über die Schleimhäute der Augen bleibt. Das zusätzliche Tragen einer Schutzbrille erwies sich als sinnvoll, doch fehlt es hier an Akzeptanz. Die Unterbringung von RSV-infizierten Kindern in Einzelzimmern bleibt umstritten. Patienten, die in einem

Mehrbettzimmer mit einem RSV-Infizierten lagen, hatten lediglich eine prozentuale Wahrscheinlichkeit von drei Prozent, an dem Virus zu erkranken (Wenzel et al. 1977).

Tabelle 1: Mögliche Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer RSV-Infektion

Händedesinfektion
Tragen von Schutzkitteln
Tragen von Mundschutz
Tragen von Schutzbrillen
Kohortenisolation
Stillen

Die Vermehrung des RSV erfolgt auf den Schleimhäuten der Atemwege, deren zilienträgendes Epithel durch die Synzytienbildung und körpereigene Immunreaktion vorübergehend zerstört wird. Histopathologisch finden sich peribronchiolär lymphozytäre Infiltrationen, Plasmazellen, Makrophagen und eine ödematöse Schwellung von Submukosa und Adventitia, die bis zur Nekrose und Abstoßung des Flimmerepithels fortschreiten kann. Ödematöse Schwellung, entzündliches Exsudat und vermehrte Schleimsekretion verursachen eine Obstruktion. Ist das Bronchiallumen inkomplett verschlossen, entsteht ein Ventilmechanismus, durch den die kleinen Atemwege überbläht werden. Kommt es zu einer kompletten Blockade des Luftstromes, wird die Luft in den kleinen Atemwegen absorbiert und es entstehen multifokal Atelektasen. Diese Veränderungen persistieren mehrere Wochen. Das regenerierte Epithel trägt zunächst noch keine Zilien, so dass die mukoziliäre Clearance gestört ist. Nach etwa zwei Wochen bilden sich diese wieder aus.

Das RSV persistiert zwischen den Epidemien vermutlich in den Monozyten des Blutkreislaufs von Patienten nach durchgemachter RSV-Infektion. Dort ließen sich eine genomische RSV-Ribonukleinsäure und eine RSV-messenger-Desoxyribonukleinsäure nachweisen, die auf eine Virusvermehrung hindeutet (Yui et al. 2003). Heutzutage wird die Viruspersistenz vorwiegend über eine PCR ermittelt. Ein Versuch mit Mäusen zeigte, dass der Nachweis lebender RS-Viren mit einer langfristigen hyperreagiblen Reaktion des Bronchialsystems einhergeht. In der Kontrollgruppe der Mäuse, bei denen in der PCR keine lebenden RS-Viren nachgewiesen werden konnten, zeigte sich keine Beeinträchtigung des Bronchialsystems (Estripeaut et al. 2007).

Die Letalität von RSV-Infektionen ist in den industriell entwickelten Ländern gering. Vorwiegend sind Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 35 Schwangerschaftswochen

und mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g betroffen. In ungefähr 25 % der Todesfälle waren Kinder betroffen, die an einem angeborenen Herzfehler oder an einer chronischen Lungenerkrankung litten (Leader und Kohlhase 2003).

1.3 Immunantwort

Die Immunabwehr dient dem Schutz und der Genesung einer RSV-Infektion. Sie wird durch spezifische Antikörper der Ig-Klasse A, Serumantikörper, zytotoxische T-Lymphozyten und bei Säuglingen durch maternale Serumantikörper vom Typ IgG gebildet. Infektionen mit RSV treten schon in den ersten Lebenswochen auf. Schwere Krankheitsverläufe, die einer stationären Behandlung bedürfen, zeigen jedoch ein Häufigkeitsmaximum im zweiten Lebensmonat. Der zunächst gute Schutz des Neugeborenen durch maternale Antikörper nimmt schnell ab. Transplazentar übertragene IgG-Antikörper schützen das Neugeborene und den Säugling aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nur für etwa vier Wochen. Die über die Muttermilch übertragenen IgA-Antikörper geben dem Neugeborenen einen gewissen Schutz vor einer Infektion der unteren Atemwege (Golding et al. 1997). Durch das Stillen in den ersten sechs Lebensmonaten wird die Infektionsrate im Vergleich zur Aufzucht mit Flaschenmilch aber signifikant gesenkt (Quigley et al. 2007).

Die Kinder sind zunächst nicht in der Lage, Antikörper gegen die glycosilierten Epitope zu bilden. Reinfektionen treten während des gesamten Lebens auf, verlaufen aber generell milder als in den ersten Lebensjahren, z.B. als Infekt der oberen Atemwege oder als Bronchitis.

Eine in den 60er Jahren durchgeführte Impfung mit einer durch Formaldehyd inaktivierten Viruspräparation führte nicht zu einem Schutz der Impflinge, sondern in 70 % der Fälle erkrankten die geimpften Kinder an einer Pneumonie und hatten länger Fieber als die Kinder der Kontrollgruppe nach der Infektion mit einem RSV-Wildtyp (Kapikian et al. 1969). Aus diesen Beobachtungen lassen sich zwei Schlüsse ziehen, nämlich, dass eine Primärinfektion und häufige Reinfektionen mit RSV keinen ausreichenden Immunschutz hinterlassen und dass die Immunantwort partiell zur Pathogenese der Erkrankung beiträgt (Streckert et al. 1993).

Eine RSV-Infektion aktiviert sowohl das unspezifische als auch das spezifische Abwehrsystem.

Das Surfactant der Lunge stellt die erste Abwehrlinie der unspezifischen Immunität dar. Es ließen sich erhöhte Konzentrationen der Surfactant Proteine-A, -B und -D aus dem Sekret einer bronchoalveolären Lavage, RSV-infizierter, beatmeter Kinder sicherstellen (Kerr et Paton 1999). Das Surfactant Protein A inaktiviert das RSV durch Bindung an das F-Protein. Eine Bindung an das Protein G erfolgt aber nicht (Ghildyal et al. 1999). Das Surfactant Protein D scheint die Immunreaktion günstig zu beeinflussen und somit den Krankheitsverlauf milder zu gestalten (Vos et al. 1996). Das F-Protein des Virus aktiviert die angeborene Immunität via CD 14 und Toll-like Rezeptor 4 im Monozyten, der als Wirtszelle benutzt wird (Kurt-Jones et al. 2000). Die angeborene Immunität gegen RSV besteht hauptsächlich aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und NK-Zellen sowie den maternalen Immunglobulinen. Die Rolle der eosinophilen Granulozyten bleibt noch umstritten. Studiengruppen tendieren jedoch dazu, dass die eosinophilen Granulozyten für eine lang anhaltende inflammatorische Reaktion nach einer durchgemachten RSV-Bronchiolitis der unteren Atemwege stehen (Smyth et al. 1997, Renzi et al. 1997).

Die spezifische Immunantwort wird innerhalb weniger Tage über Antikörper der Klasse IgM induziert und persistiert ca. ein bis zwei Wochen. Virusspezifische IgG-Antikörper werden innerhalb der zweiten Woche nach Infektion gebildet und erreichen die höchsten Titer ungefähr in der dritten und vierten Woche und fallen innerhalb von ein bis zwei Monaten wieder ab. IgA-Antikörper lassen sich bei Kindern nicht immer nachweisen. Findet eine Reinfektion statt, steigen die Titer aller drei Klassen wieder an. Sekretorische Antikörper der Klassen IgA sowie Antikörper der Gruppen IgM, IgG und IgE können im Nasensekret nachgewiesen werden und sind gegen die Oberflächenglycoproteine F und G gerichtet (Piedra et al. 1997). RSV-neutralisierende Antikörper scheinen einen schützenden Effekt zu haben, denn Kinder mit hohem Titer erkranken seltener an einer Bronchiolitis als Kinder mit einem niedrigen Titer. Junge Säuglinge bilden weniger sekretorische und Serumantikörper als Ältere. Diese verminderte Antwort resultiert entweder aus der immunologischen Unreife oder der Immunsuppression durch die mütterlichen Antikörper oder aus beidem (Hendry 1992). Die Produktion von virusspezifischen IgE-Antikörpern besitzt möglicherweise Einfluss auf den Schweregrad der RSV-Erkrankung. IgE-Antikörper binden sich über Rezeptoren an Mukosamastzellen. Sie bewirken deren Degranulation und damit die Freisetzung potenter Entzündungsmediatoren.

Die zelluläre Immunantwort einer RSV-Infektion ist beim Menschen bisher unvollständig geklärt. Sie wird unterteilt in CD8⁺ zytotoxische Lymphozyten und CD4⁺ T-Helferzellen. Die CD4⁺ T-Helferzellen unterteilen sich noch aufgrund ihrer unterschiedlichen Zytokinsekretion in die beiden Gruppen Th1- und Th2-Lymphozyten. Die Frage hinsichtlich einer Th1- oder

Th2-Immunantwort bei einer RSV-Erkrankung konnte bislang ebenfalls nicht vollständig geklärt werden. Für das Vorliegen einer Th2-Antwort würde das nach einer überstandenen Bronchiolitis wiederkehrende Giemen sprechen (Stein et al. 1999). So löste die Impfung mit einer Vakzine, die das F-Protein exprimiert, eine Th1-CD4+-T-Zell Reaktion aus und die G-Protein induzierende Vakzine eine Th2-CD4+-Antwort. Dies induzierte in der Lunge im Fall einer folgenden RSV-Infektion die Bildung eosinophiler Infiltrate mit einem schweren klinischen Verlauf (Peebles et al. 2000).

1.4 Klinische Symptome

Eine RSV-Infektion ist eine akute Erkrankung der Atemwege einhergehend mit Rhinitis, Pharyngitis, Tracheobronchitis und Bronchiolitis. Bei der Mehrheit der Kinder manifestiert sich eine Infektion als Erkrankung der oberen Atemwege, mit den typischen Symptomen Husten und Schnupfen. Bei einem Drittel der Kinder kann man zusätzlich eine akute Otitis media feststellen. Fieber bleibt eher niedriggradig und geht nur in 20 % der Fälle über 39 °C. Für gewöhnlich ist die obere Atemwegserkrankung der Vorbote für eine untere Atemwegserkrankung, die ein paar Tage später folgt. Dyspnoe, Stridor, subcostale Einziehungen und Ernährungsschwierigkeiten charakterisieren die untere Atemwegserkrankung. Das klinische Bild der Bronchiolitis, die in 50-90 % der stationär behandelten Fälle die Hauptdiagnose darstellt, ist durch das Alter (zwischen drei Monaten und zwei Jahren), einen reduzierten Allgemeinzustand, Tachypnoe und schlechter peripherer Kreislaufperfusion, während das expiratorische Giemen im Vordergrund steht, definiert. Letztendlich bleibt die Bronchiolitis aber eine klinische Diagnose, die oft unterschiedlich charakterisiert ist (American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis 2006). Durch Einengung der kleinen Atemwege mit zusätzlichem Bronchospasmus kann es zur respiratorischen Insuffizienz, Hypoxämie und Kohlendioxid-Anstieg kommen. In 20-50 % der Fälle stellt die Pneumonie eine Komplikation der stationär behandelten Kinder dar (Hall 1992).

Bei Früh- und Neugeborenen sind die Symptome aufgrund der immunologischen Unreife häufig unspezifisch und reichen von Lethargie, Nahrungsverweigerung bis hin zu Apnoe, Krampfanfall und Bradykardie. Letztere können im Verlauf als Komplikationen auftreten, sind aber letztlich selbstlimitierend und Langzeitschäden sind insgesamt selten (Bruhn et al. 1977).

Eine häufige Spätfolge nach RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege in früher Kindheit ist die für längere Zeit bestehende pulmonale Dysfunktion, die allerdings von bestehenden Vorerkrankungen und Faktoren beeinflusst wird (Dezateux et al. 1997). Bei Kindern mit einem zyanotischen Vitium cordis sowie bei einer BPD schreiten die Symptome oft sehr rasch voran und die Letalität ist deutlich erhöht (Groothuis et al. 1988). Kinder mit zystischer Fibrose besitzen ebenfalls ein signifikant höheres Risiko schwerer zu erkranken und eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu erleiden, die über Monate nach einer akuten Infektion anhalten kann (Hiatt et al. 1999). Bakterielle Superinfektionen sind eine seltene Komplikation (Hall et al. 1988). Sehr selten treten im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion Affektionen des zentralen Nervensystems in Form von Enzephalitis, Meningitis, Myelitis, Ataxie, Hemiplegie oder Fazialisparese auf (Hirayama et al. 1999). In diesem Zusammenhang stehen auch die Apnoeattacken, die als Frühzeichen einer RSV-Infektion auftreten können (Rayyan et al. 2004).

Beim Erwachsenen verläuft eine RSV-Infektion meist asymptomatisch oder die Symptome sind meist auf die oberen Atemwege beschränkt und manifestieren sich mit den „klassischen“ Erkältungssymptomen wie Schnupfen, Husten, Pharyngitis, Kopfschmerz, Müdigkeit und Fieber. Eine große Bedeutung als Ursache für Pneumonien bis zur Entwicklung eines Acute Respiratory Distress Syndrome besitzt das RSV bei älteren Menschen (Mlinaric-Galinovic et al. 1996). Offenbar ist das Absinken der Titer neutralisierender Serumantikörper im Alter eine Ursache, an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken (Falsey und Walsh 1998).

Im Röntgenbild zeigen sich häufig unauffällige Thoraxaufnahmen, gefolgt von zentralen Pneumonien oder Peribronchitiden. Seltener zeigen sich Emphyseme, Infiltrationen der Pleura, Lobär- oder Bronchopneumonien und Atelektasen (Kern et al. 2001).

1.5 Diagnostik

Zum Nachweis einer RSV-Infektion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Beim Antigennachweis werden die in den Sekreten des Nasen-Rachen-Raums freien Viren sowie virusinfizierte Zellen des Respirationstraktes bestimmt. Schnelle Testmethoden basieren meist auf dem Prinzip des Enzym-Immunoassay. Eine höhere Sensitivität besitzen dagegen direkte und indirekte Immunfluoreszenztests. Die Polymerasekettenreaktion sowie die Elektronenmikroskopie werden meist nur in der Forschung eingesetzt. Radioimmunoassays werden kaum eingesetzt (Sarkkinen et al. 1981). Die serologische Diagnostik über den Nachweis des Anstieges der Antikörpertiter in Serumpaaren, ist zur Akutdiagnostik bei RSV-

Infektionen nicht geeignet. Die Serokonversion findet frühestens nach zwei Wochen statt und ist über vier bis sechs Wochen nachweisbar. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die serologische Antwort sehr gering ausgeprägt und in manchen Tests nicht nachweisbar oder sie wird von den mütterlichen Antikörpern überlagert (Hall 1995). Verschiedene weitere serologische Tests wie Komplementbindungsreaktion, Enzyme-linked immunosorbent assay, Neutralisationstests, Mikroneutralisationstest, Plaquereduktionstest, Capture Immunassay, Radioimmuno-Präzipitationstest und Western Blot Analyse stehen zur Verfügung (Piedra et al. 1997).

Eine zeitaufwendige Methode ist die Isolierung des Virus in der Zellkultur. Problematisch sind dabei folgende Tatsachen: Das RSV ist ein labiles Virus, das Einfrieren und Auftauen nur schlecht verträgt. Wird virushaltiges Material in einem Zellkulturmedium bei 37 °C aufbewahrt, bestehen nach 24 Stunden lediglich noch zehn Prozent der Infektiosität. Bei vier Grad Celsius hingegen ist der Verlust der Infektiosität über zwei bis drei Tage nur gering (Hall 1995). Daher muss zur erfolgreichen Virusisolierung das Probenmaterial sofort nach der Entnahme bei vier Grad Celsius gekühlt einer raschen Weiterverarbeitung zugeführt werden. Die besten Untersuchungsergebnisse werden auf humanen heteroploiden Zellen wie Hep2- und HeLa-Zellen erreicht. Der zytopathische Effekt zeigt sich auf diesen Zellen durch Ausbildung von Synzytien. Die Sensitivität der Zelllinien für RSV kann variieren und sollte deshalb ständig überwacht werden (Willers 1995). Um infektionseindämmende Maßnahmen ergreifen zu können und potentielle Hochrisikopatienten vor einer nosokomialen RSV-Infektion zu schützen bzw. um die Indikation für eine antivirale Therapie mit Ribavirin zu stellen, ist in der klinischen Praxis der schnelle und sichere Nachweis einer RSV-Infektion von außerordentlich großer Bedeutung.

1.6 Therapie und Prävention

Im Allgemeinen verläuft die Erkrankung bei Erwachsenen und auch bei Kindern eher milde ab, so dass eine ambulante Behandlung ausreichend ist. Schwer erkrankte Kinder sowie Hochrisikopatienten, die an einer Infektion der unteren Atemwege leiden, sollten stationär behandelt werden. Die größte Bedeutung hat hierbei die supportive Therapie. Sie sollte sich an der Symptomatik des Patienten orientieren. Ermöglichung der Nasenatmung sowie Sauerstoffgabe stehen mit im Vordergrund. Bei vorhandener obstruktiver Komponente, können Inhalationen mit Beta-Sympathomimetika kombiniert mit Muskarinrezeptor-Antagonisten bzw. Adrenalin sehr vorteilhaft sein. Der Einsatz von Steroiden bleibt

umstritten. Intensivmedizinische Maßnahmen können von einer Continuous Positive Airway Pressure Beatmung bis zu im Einzelfall notwendiger Intubation und Beatmung gehen.

Ein Nutzen des Einsatzes von Ribavirin ist bis heute umstritten. Ribavirin gehört zur Wirkstoffklasse der Virustatika. Innerhalb dieser Wirkstoffgruppe handelt es sich um einen Desoxyribonucleinsäure-Polymerase-Inhibitor. Es wurde 1970 synthetisiert. Eine inhalative Ribavirin-behandlung kann unter bestimmten Voraussetzungen (nur auf Intensivstationen mit entsprechend ausgebildetem Personal) in Erwägung gezogen werden. Der Nachweis einer Wirkung liegt jedoch nur *in vitro* vor. In placebokontrollierten Studien wurde bisher kein Einfluss auf Verlauf und Schwere der Infektion nachgewiesen. Außerdem ist der toxische bzw. teratogene Effekt auf das betreuende Personal zu beachten (Wohl 2003). Insbesondere konnte ein positiver Langzeiteffekt durch eine verbesserte Lungenfunktion nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund und in Anbetracht der hohen Kosten der Ribavirintherapie änderte die American Academy of Pediatrics, Committee on infectious diseases, die frühere Empfehlung zum Einsatz von Ribavirin von „sollte genutzt werden“ in „kann in Betracht gezogen werden“. In Deutschland wurde Ribavirin 1992 zur Behandlung schwerer Infektionen der unteren Atemwege durch das RSV zugelassen. Es wird als Aerosol, das von einem small particle aerosol generator vernebelt wird, verabreicht. Die zweiprozentige Ribavirinlösung wird in der Regel täglich für 12-18 Stunden über drei bis fünf Tage appliziert (gemäß Herstellerempfehlung).

Der Versuch der aktiven Immunisierung Mitte der 60er Jahre endete verhängnisvoll. Obwohl hohe Titer von Serumantikörpern gebildet wurden, erkrankten geimpfte Kinder unter zwei Jahren, die sich nachfolgend mit dem Wildvirus infizierten, schwerer als Kinder der Vergleichsgruppe, die den Impfstoff nicht erhalten hatten (Kapikian et al. 1969). Eine zweite Studie beschreibt einen ähnlichen Verlauf mit tödlichem Ausgang in zwei Fällen (Kim et al. 1969). Gegenwärtig gibt es weitere Versuche Vakzine zu entwickeln. Ein Lebendimpfstoff mit attenuierten Erregern zeigte im Vergleich zu den formalininaktivierten Vakzinen der 60er Jahre keinen schwereren Erkrankungsverlauf, jedoch auch keinen ausreichenden Schutz gegen eine Erkrankung mit dem Virus. Außerdem ging von den Geimpften ein erhöhtes Risiko aus, Nicht-geimpfte anzustecken (Karron et al. 1997). Ein anderer Ansatz einer Vakzine basiert auf der Herstellung mit gereinigten F- und G-Proteinen. Hier liegen noch keine endgültigen Studienergebnisse vor, doch in ersten Ansätzen zeigte sich, dass es hierbei für bestimmte Hochrisikogruppen um eine Möglichkeit der aktiven Immunisierung handeln könnte (Simoes et al. 2001). In der Erforschung befindet sich zurzeit noch eine gentechnisch hergestellte Variante, die direkt in die mütterliche Brustmuskulatur appliziert wird und nach einigen Monaten ihre Wirkung entfaltet (Li et al. 1998). 1996 wurde von der US Food and

Drug Administration das Immunglobulin RSV-IGIV oder RespiGam bei Frühgeborenen und Kindern mit BPD, die jünger als 24 Monate sind zugelassen. In mehreren Studien konnte bewiesen werden, dass diese Risikogruppe nach Erhalt der Impfung, eine signifikant niedrigere Rate schwerwiegender Infektionen der unteren Atemwege und Fieber hatte sowie weniger intensivmedizinische Behandlung und antivirale Medikation (Ribavirin) benötigte. Jedoch gab es hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Relation und den unpraktikablen langen und großvolumigen Infusionsmengen zu bedenken, dass es bei Kindern mit kardiopulmonaler Vorschädigung zu Volumenüberladungen kommen kann (Groothuis et al. 1993, The PREVENT Study Group 1997).

Zum Schutz von Hochrisikopatienten steht die passive Immunisierung mit dem gegen das F-Protein gerichteten monoklonalen Antikörper der IgG1-Subklasse (Palivizumab) zur Verfügung und ist seit 1999 bei Frühgeborenen unter der 35. SSW im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit BPD zugelassen. Palivizumab wird rekombinant hergestellt. Die Zulassung gründet sich im Wesentlichen auf eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie bei Frühgeborenen (Impact-Studie), die 1998 publiziert wurde (The impact study group 1998). In Folge einer weiteren Studie bei Kindern mit kongenitaler Herzerkrankung wurde die Zulassung 2003 erweitert. Eine dementsprechende Anwendungsempfehlung hat die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie herausgegeben (Feltz et al. 2003, Schmaltz 2006). Zur Prophylaxe ist Palivizumab für fünf intramuskuläre Injektionen im Abstand von einem Monat während einer RSV-Saison zugelassen. Der Beginn der Prophylaxe sowie das Ende sollten an die aktuelle epidemiologische Situation angepasst werden, d.h. je nachdem ob eine frühe oder späte RSV-Saison (Oktober / November – März/April) vorliegt (Forster et al. 2012).

2 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen hinsichtlich von Kindern mit stationärer Behandlung bei einer akuten RSV-Infektion erörtert werden.

Erstens, wie sahen die demographischen Daten der RSV-positiven Patienten, die an der Universitäts-Kinderklinik Göttingen stationär behandelt wurden, in den Jahren 2002-2005 aus?

Zweitens, wie ist die RSV-positive Population hinsichtlich der in der Literatur beschriebenen Ätiologie für RSV Erkrankungen, z.B. Frühgeburtlichkeit, konnatale Herzerkrankungen und Immunsuppression charakterisiert?

Drittens, wie präsentierte sich das klinische Bild?

Viertens, wie erfolgte die Behandlung?

Fünftens, wie häufig traten im klinischen Verlauf Komplikationen auf?

Sechstens, wie hoch war die Rate der nosokomialen Infektionen?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenrekrutierung

Zur Untersuchung von ambulant und nosokomial erworbenen RSV-Infektionen fand in den Jahren 2002-2005 von der Universitätskinderklinik in Bonn, unter Leitung von Dr. A. Simon eine deutschlandweite Datenerfassung (DSM-RSV-Päd) statt, die die demographischen Daten dieser Patientengruppe erfassen sollte. Aufbauend auf Auszügen der Ergebnisse dieser Studie wurden die zukünftigen Impfscheidungen mit dem monoklonalen Antikörper Synagis® erstellt.

Die Kinderklinik der Universität Göttingen ist das einzige regionale Zentrum der Maximalversorgung im Bereich Südniedersachsens. Die nächste Kinderklinik in nördlicher Richtung befindet sich in fast 90 Kilometer Entfernung in Hildesheim. In der ungefähr gleichen Entfernung befindet sich östlich die Kinderklinik in Nordhausen. Südlich bzw. südwestlich befinden sich die Kinderkliniken in Kassel und Fulda in 50 bzw. 150 Kilometer Entfernung. Der Einzugsbereich der Kinderklinik Göttingen ist die Stadt sowie die nähere Umgebung Göttingens. Bei allen RSV-Verdachtsfällen wurde ein Test durchgeführt. In der Regel erfolgte dies nicht im Vorfeld durch die niedergelassenen Kinderärzte. Alle Patienten, die mittels Antigen-Antikörper-Test eine bestätigte RSV-Infektion hatten und sich mindestens über 24 Stunden in stationärer Behandlung der Kinderklinik befanden, wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Ausprägung des Krankheitsbildes oder einer bereits anderweitigen bestehenden Behandlung (nosokomiale Infektion) sowie Vorerkrankungen in die Studie aufgenommen. Die Entscheidung für eine stationäre Behandlung wurde in der Regel vom diensthabenden Arzt der Kinderpoliklinik gestellt. Entscheidungskriterien hierfür waren die Ausprägung des klinischen Bildes, des Allgemeinzustands, der Labordiagnostik und die Vitalparameter. Der Erfassungszeitraum einer jeweiligen Saison war vom 01.11 bis zum 31.10 des folgenden Jahres. Der Zeitraum der Studie belief sich von November 2002 bis November 2005. Die Patientenrekrutierung erfolgte im Rahmen der Hauptstudie.

Die Datenerfassung beinhaltete ca. 85 Klinik- und Laborparameter. Der Verlauf der negativ getesteten Patienten wurde nicht weiter verfolgt. Bei einer Rehospitalisierung erfolgte eine Wiederholung des Testverfahrens und bei positivem Nachweis die erneute Aufnahme in die Studie. Patienten, die bereits bei Aufnahme positiv getestet wurden und im stationären Verlauf einen erneuten RSV-Antigennachweis hatten, wurden nicht doppelt in der Studie gezählt.

3.2 Methoden und Testverfahren

RSV-Schnelltestverfahren wurden von der Firma Abbott (Wiesbaden) zur Verfügung gestellt. Je nach Verfügbarkeit kamen im Erfassungsraum 2002-2005 drei verschiedene Test-Kits zur Anwendung. Das Testverfahren selbst war Routinediagnostik und somit als Aufnahmekriterium in die prospektive Studie zu werten. Die Testung erfolgte größtenteils in den Laboratorien der Universitätskinderklinik Göttingen. In Einzelfällen sowie als Parallel-Test bei Einführung eines neuen Test-Kits erfolgten die Testungen auch in den Laboratorien der Mikrobiologie der Universität Göttingen.

In der Saison 2002/2003 erfolgte das Testverfahren mittels dem Testpack® RSV der Firma Abbott. In der Saison 2004/2005 wurde das Testkit Directigen® RSV der Firma Becton, Dickinson and Company (Heidelberg) verwendet. Im letzten Erfassungszeitraum 2004/2005 das Now® RSV Test Kit der Firma Binax (Bedford, Großbritannien), Inc. Die Test-Kits wiesen geringe Unterschiede zwischen Sensitivität und Spezifität auf. Den niedrigsten Wert für die Sensitivität hatte das Now® RSV Kit der Firma Binax mit 89 %, den höchsten das Testpack® der Firma Abbott mit 94 %. Hinsichtlich der Spezifität lagen die Werte zwischen 90 % (Directigen®RSV der Firma Becton, Dickinson and Company) und 100 % (Now® RSV Test Kit der Firma Binax). Als Untersuchungsmaterial diente Nasen-Rachen-Aspirat und in wenigen Fällen Trachealsekret. Als Transportmedium wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet.

Zur Durchführung der RSV-Diagnostik benötigt man lebende Zellen des Atemwegsepithels. Die Probengewinnung erfolgte, indem man einen passenden Absaugkatheter tief in den Nasopharynx vorschob und dort etwas Sekret absaugte. Das gewonnene Aspirat wurde nun mittels physiologischer Kochsalzlösung (ca. 3-5 ml) in ein steriles Transportgefäß gespült, bei Raumtemperatur rasch ins Labor transportiert und dort bis zur Bearbeitung bei vier Grad Celsius gelagert.

Hier eine kurze Beschreibung der einzelnen Testverfahren.

Der Directigen® RSV ist ein EIA. Bei der Passage der Probe durch die Membran wird das RSV-Antigen an die Membranoberfläche gebunden. Mit Nachweiszym konjugierte, für das RSV-Nukleoprotein und Fusions-Protein spezifische monoklonale Antikörper werden hinzugegeben und an das membranheftende Antigen gebunden. Ist der Test positiv, erscheint auf der Membran ein violettes Dreieck.

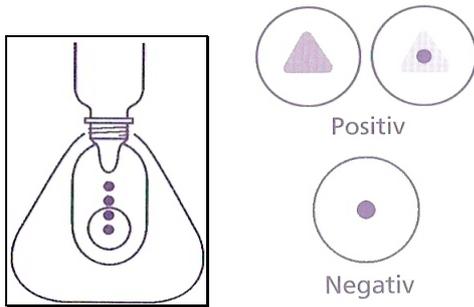


Abbildung 3: Schematische Darstellung des EIA, BD Directigen™ RSV

Das Now® RSV Kit ist ein immunchromatographischer Membrantest zum Nachweis des RSV-Fusionsprotein-Antigens in Sekretproben. Zur Durchführung des Tests wird die zu prüfende Probe auf das Probekissen aufgetragen und die Testkarte geschlossen. Das in der Probe vorliegende RSV-Antigen bindet an den konjugierten Anti-RSV-Antikörper. Die hierbei entstehenden Antigen-Konjugat-Komplexe werden vom fixierten Anti-RSV-Antikörper eingefangen und bilden die Probenlinie. Die Interpretation des Testes basiert auf Vorhandensein oder Abwesenheit von sichtbar werdenden rosa- bis violettfarbenen Linien. Das Ergebnis ist positiv, wenn nach 15 Minuten sowohl eine Linie für die Probe als auch eine Linie für die Kontrolle vorhanden sind. Erscheint die Kontrolllinie nicht oder bleibt sie blau, so ist der Test ungültig.

Das Testpack® RSV der Firma Abbott ist wiederum ein EIA. Dem Aspirat aus dem Nasopharyngealraum wird ein Probenverdünnungspuffer zugegeben, wobei Virusantigen freigesetzt wird. Enthält die Probe RSV, so bildet sich ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Die Lösung wird dann auf die Reaktionsplatte übertragen. Dort werden enzymaktivierte Antikörper, Spülflüssigkeit und Substrat nacheinander zugegeben. Enthält die Probe RSV, erscheint ein violettfarbenes Pluszeichen (+), enthält die Probe kein RSV erscheint ein Minuszeichen (-).

3.3 Erfassung der Risikoprofile

Es wurde primär eine Erfassung des Risikoprofils des jeweiligen Patienten durchgeführt, wobei bestimmte ätiologische Faktoren, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV Erkrankung darstellen, abgefragt wurden (Sommer et al. 2011). Nach dem

Geburtsgewicht wurden die Kinder in Gruppen mit normalem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile, nach Very Low Birthweight < 1500 Gramm und Extreme Low Birthweight < 1000 Gramm klassifiziert. Ein Kind galt als frühgeboren, sofern es vor der 37. SSW geboren worden war.

Im familiären Umfeld galten Mehrlingsgeburten, Geschwisterkinder sowie Raucher im Haushalt als Risikofaktoren. Beim Aspekt der pulmonalen Vorschädigung wurde zwischen Asthma bronchiale, cystischer Fibrose, einer Fehlbildung mit erhöhtem Pneumonierisiko, zurückliegender Beatmung, BPD und sonstiger Lungenerkrankungen unterschieden.

Bei den kardiologischen Faktoren wurde zwischen angeborenen und zyanotischen Vitien oder dem Cor pulmonale unterschieden.

Als immunologische Faktoren galten Neutropenie, Immunglobulinmangel, zellulärer Immundefekt, eine immunsuppressive Therapie oder eine Zytostatikabehandlung.

Weiterhin wurden die perinatale Asphyxie sowie eine mögliche Organtransplantation erfasst.

3.4 Erfassung klinischer Daten

Primär wurde der Beginn der Symptome mit dem Datum der stationären Aufnahme verglichen. Lag der Beginn der Symptomatik vor dem Tag der stationären Aufnahme, so ging man von einer ambulant erworbenen Infektion aus. Zeigten sich klinische Zeichen einer respiratorischen Infektion frühestens ab dem fünften Tag nach stationärer Aufnahme, so handelte es sich um eine „sicher“ nosokomiale Infektion. Zeigten sich die Symptome zwischen dem dritten und fünften Tag sprach man von einer „wahrscheinlich“ nosokomialen Infektion. Die Einteilung der nosokomialen Infektionen erfolgte anhand der Literaturangaben von Dr. J. Forster (Freiburg). Zusätzlich wurde der Tag der RSV-Testung und somit der Diagnosestellung im Bogen erfasst.

DSM-RSV-Päd (RSV-Saison 2004/2005)		
Erfassungsbogen für die Surveillance am Krankenbett		
Name	Vorname	
Geschlecht m / w	Geburtsdatum:	
Stationär von	bis	Symptome seit:
Diagnose der RSV-Infektion am:		
Nachweisverfahren: Antigentest	<input type="radio"/>	Zellkultur <input type="radio"/>
		PCR <input type="radio"/>
<u>Aufnahmebefund (bzw. Status bei Diagnose der RSV-Infektion)</u>		
Allgemeinzustand:	gut / reduziert / unverändert	
Temperatur . °C	Atemfrequenz (AF)	/min.
Sauerstoffsättigung bei Raumluft:	% (Pulsoximetrie)	
Husten	<input type="radio"/>	
Einziehungen	<input type="radio"/>	
Stridor	<input type="radio"/>	
Giemen	<input type="radio"/>	
Ernährungsschwierigkeiten	<input type="radio"/>	
Krampfanfall	<input type="radio"/>	
Arrhythmie	<input type="radio"/>	
Akute Otitis media	<input type="radio"/> (nur ausgeprägter Befund)	
Apnoe / Bradycardie Syndrom	<input type="radio"/>	
Patient bei Aufnahme bzw. Diagnose bereits intubiert und beatmet	<input type="radio"/>	
<u>Wichtige Anmerkungen zum Patienten, zum respiratorischen Befund (etc.):</u>		

Abbildung 4: Auszug aus dem Erfassungsbogen klinischer Daten

Beim klinischen Aufnahmebefund erfolgte die Einteilung des Allgemeinzustandes nach dem subjektiven Eindruck des aufnehmenden Arztes in den drei Kategorien „gut“, „unverändert“ und „reduziert“. Mittels Pulsoximeter wurde die transcutane Sauerstoffsättigung unter Raumluft gemessen und bei einem Wert unter 90 % als „Hypoxämie“ gewertet. Weiterhin wurde vom aufnehmenden Arzt die Atemfrequenz erhoben. Die Klassifikation als „Tachypnoe“ orientierte sich wie in Tabelle 1 beschrieben, an den jeweiligen altersspezifischen Richtwerten.

Tabelle 2: Referenzwerte für Atemfrequenz, Behrmann et al. 1999

Lebensalter	Atemfrequenz pro Minute
Frühgeborenes	> 70/min
Neugeborenes bis 3. Monat	> 60/min
3.-6. Monat	> 45/min
6.-12. Monat	> 40/min
1-3 Jahre	> 30/min
3-6 Jahre	> 25/min
6-12 Jahre	> 22/min

Die Körpertemperatur wurde in die Kategorien „kein Fieber“ (< 38,5 °C), „Fieber“ (>38,5 °C) eingeteilt.

Als weiteres wurde das klinische Bild einer Infektion der unteren Atemwege mit den folgenden Symptomen erfasst: Husten, Einziehungen, Stridor, Giemen und Ernährungsschwierigkeiten. Als Komplikationen galten Krampfanfälle, Arrhythmien, die akute Otitis media und das Apnoe-Bradycardie-Syndrom.

3.5 Labordiagnostik

Die hämatologischen Untersuchungen wurden im Labor der Universitätskinderklinik Göttingen durchgeführt.

Für das Blutbild wurden abhängig vom Lebensalter nachfolgend aufgeführte Referenzwerte verwendet (Tab. 3). Eine Leukozytose lag vor, wenn der obere Leukozytenreferenzwert überschritten war.

Tabelle 3: Referenzwerte Leukozyten nach Illing und Classen, Klinikleitfaden Pädiatrie, 6. Auflage

Lebensalter	Leukozytenzahl / μ l
Säuglinge	9.000-15.000
Kinder	8.000-12.000
Erwachsene	4.000-9.000

Im Differentialblutbild wurde eine Linksverschiebung angenommen, wenn der Anteil der stabkernigen neutrophilen Granulozyten fünf Prozent überschritt. Neben dem Differentialblutbild wurde auch der Wert für das C-reaktive Protein erfasst. Dies sollte als Hilfestellung zum identifizieren einer möglichen bakteriellen Superinfektion dienen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgte keine Datenerfassung bzw. Dokumentation des Krankheitsverlaufs bei den negativ getesteten Patienten. Zwischen möglichen Erregern wurde nicht differenziert, da es zum einen keine einheitlichen Tests hierfür gibt und außerdem sind die Komplikationen, die in dieser Studie beobachtet wurden, weitestgehend für das RSV typisch.

3.6 Statistische Methoden

Die Erfassung der erhobenen Daten, deren statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel® (Microsoft GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Der Vergleich einer statistischen Signifikanz hinsichtlich der Altersverteilung und der intensivpflichtiger Kinder, zur Ermittlung einer Homogenität, erfolgte mittels des Fisher-Chi-Quadrat-Tests. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf fünf Prozent festgelegt, d.h. es besteht ein signifikanter Unterschied, wenn $p < 0,05$ ist.

3.7 Ethikantrag

Die Studie an der Kinderklinik Göttingen ist von der Universität Bonn genehmigt. Der Ethikantrag hatte durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn im Rahmen der DSM-RSV-Päd® Studie („Multizentrische Surveillance-Studie zur Beschreibung des Risikoprofils, der Symptomatik, der therapeutischen Interventionen und des Verlaufes bei stationär behandelten pädiatrischen Patienten mit Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion“) am 29.09.2000 mit der laufenden Nummer 159/00 Zustimmung gefunden. Die Studie erfolgte gemäß der Fragebögen der DSM-Studie der Kinderklinik der Universität Bonn. Gemäß dem Ethikantrag wurden die Eltern über die Studie aufgeklärt und mussten schriftlich ihre Einverständniserklärung geben.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Diagnostik

4.1.1 Gesamtzahlen aller Tests 2002-2005

Tabelle 4: Anzahl der RSV-Tests 2002-2005

	Positiv	Negativ	Gesamt
2002/2003	54	84	138
2003/2004	37	78	115
2004/2005	69	116	185

Im Zeitraum vom 01.11.2002 bis 01.11.2005 wurden im Labor der Pädiatrie I sowie im Hygieneinstitut der Universität Göttingen 438 Sekretproben von 413 Patienten mit dem Verdacht auf eine Infektion mit dem RSV untersucht. Bei 25 Patienten wurde das Testverfahren mehrfach durchgeführt. Gründe hierfür waren eine initial nicht zu verwertende Probe oder ein nicht interpretierbares Testergebnis. Weiter erfolgten innerhalb eines stationären Aufenthaltes Verlaufskontrollen bei primär positiv getesteten Patienten oder negativ getesteten Patienten mit noch bestehenden Symptomen. Eine erneute Aufnahme in die Datenerfassung erfolgte im Falle einer Rehospitalisierung, nachdem der entsprechende Patient bei abklingenden Symptomen entlassen worden war oder nachdem der Antigentest bei Aufnahme initial negativ gewesen war. Bei initial negativem Test, aber Bestätigung im Verlauf, wurde der Patient aber nicht als nosokomial gewertet, denn ausschlaggebend ist nicht das Datum der positiven Testung, sondern der Beginn der Symptomatik. Diese Konstellation ergab sich aber in keinem Fall. Letztlich erfolgte bei ca. einem Drittel der getesteten Proben der RSV-Nachweis. In der Saison 2002/2003 wurden von insgesamt 138 getesteten Patientenproben 54 für RSV positiv befunden. Dies entspricht einem Anteil von 39,1 %. In der darauf folgenden Saison lag bei 37 positiven Fällen der Prozentsatz bei 32,2 % und in 2004/2005 bei 37,3 % bei insgesamt 69 nachgewiesenen RSV-Infektionen.

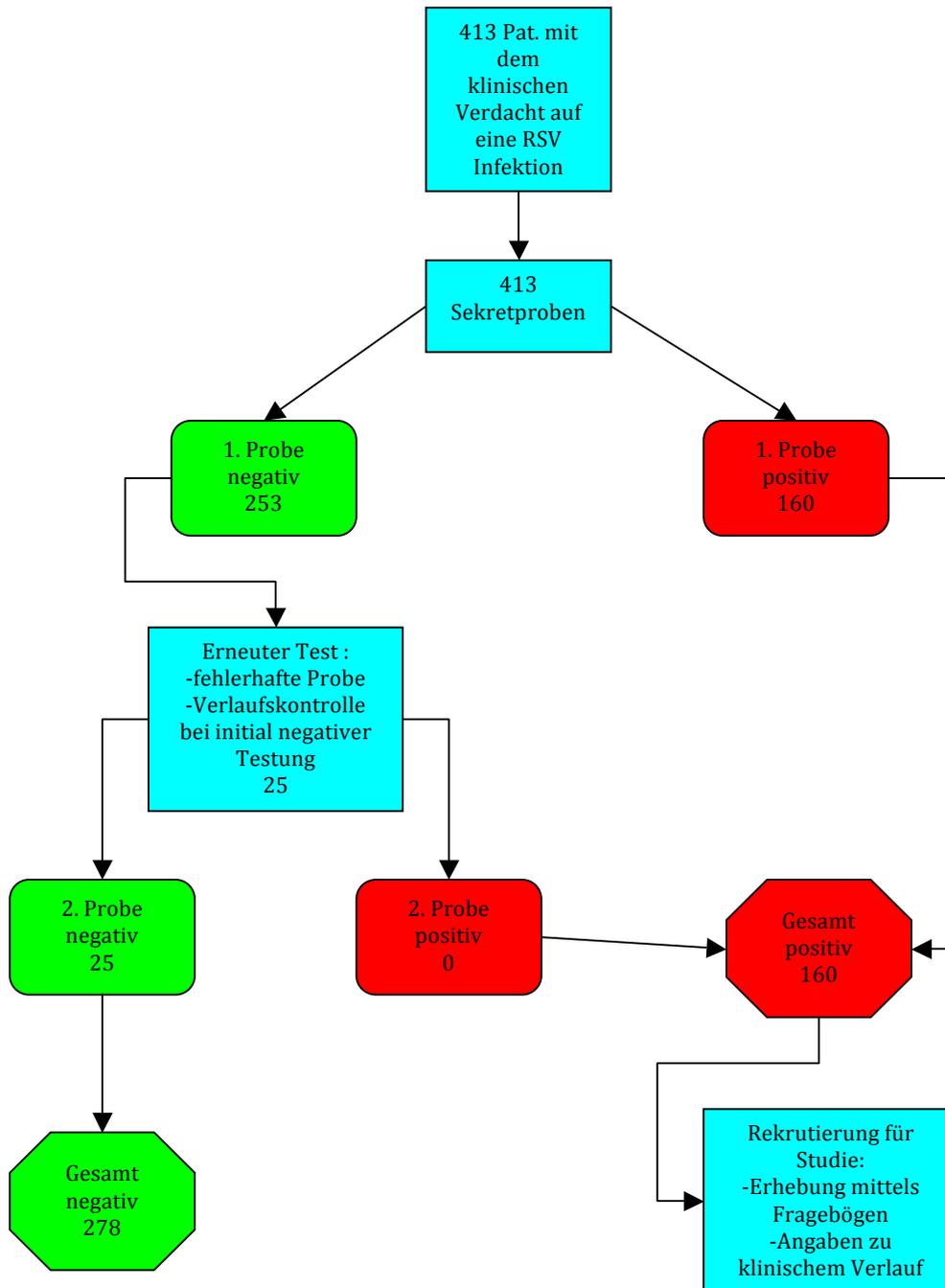


Abbildung 5: Rekrutierungsverlauf der RSV-Studie

4.1.2 Gesamtzahlen nach Labor

Tabelle 5: Testorte

	Pädiatrie Labor	Hygieneinstitut
2002/2003	74 (28 positiv)	64 (26)
2003/2004	86 (34)	29 (3)
2004/2005	155 (69)	30 (0)

Die Zahlen beziehen sich auf den jeweiligen Testort. Sekretproben, die im Pädiatrielabor I getestet wurden, wurden meist innerhalb weniger Stunden durchgeführt, teilweise während die Kinder sich noch in der Poliklinik befanden, sodass der Patient bereits mit einem endgültigen Testergebnis auf Station aufgenommen werden konnte. Dies stellte sich als äußerst praktikabel heraus, da Patienten mit positivem Testergebnis sofort isoliert werden konnten. Proben, die in das Hygieneinstitut versendet wurden, benötigten meist einen Tag, bis das entsprechende Ergebnis vorlag. Auch hier wurde ein Antigen-Antikörper-Test verwendet. Spezifität und Sensitivität waren den Testverfahren, die im Pädiatrielabor angewendet wurden ähnlich. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen im Antigen-Antikörper-Verfahren wurde ein Immunfluoreszenztest durchgeführt.

4.2 Demographische Daten

4.2.1 Saisonale Verteilung der RSV-Fälle

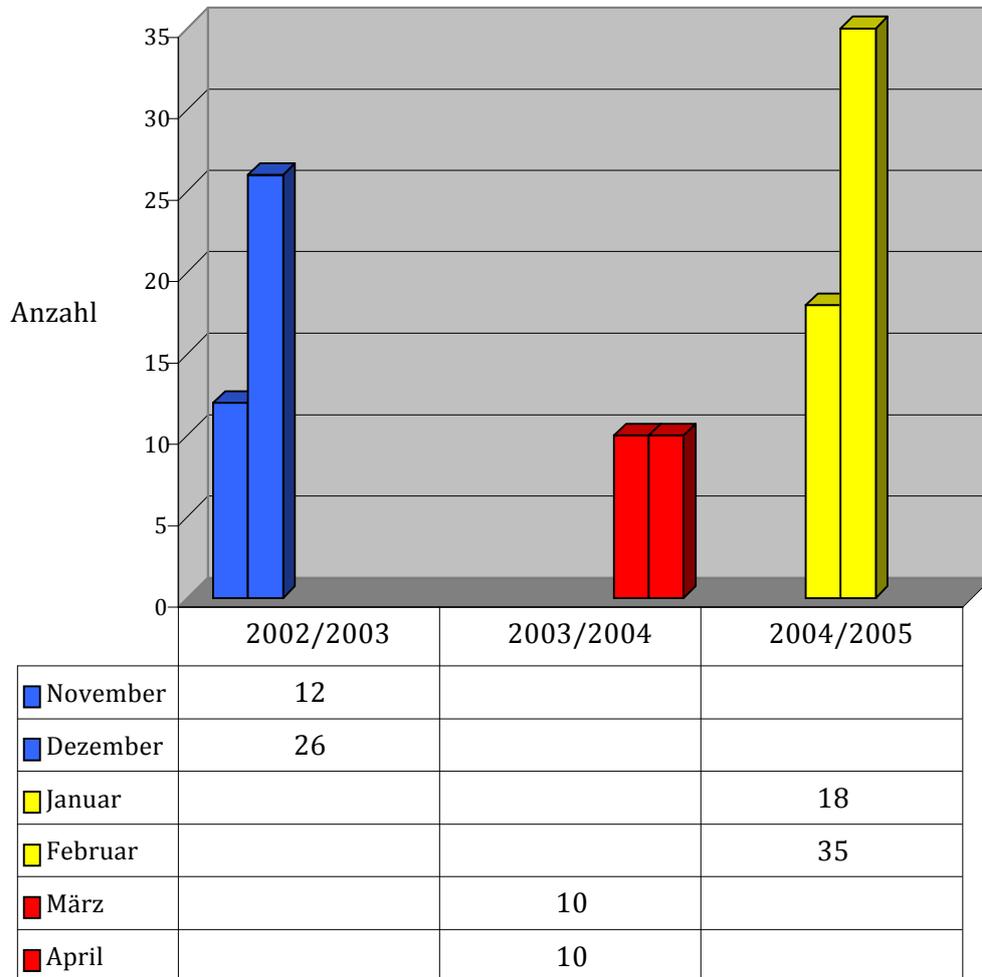


Abbildung 6: Fallmaximum der jeweiligen Saison

In Abbildung 6 ist die zeitliche Verteilung der Monate mit den meisten Fällen des jeweiligen Jahres (1.11-31.10) dargestellt.

In der Saison 2002/2003 zeichnete sich eine Saison mit Beginn der Erkrankungen im November und dem fallstärksten Monat Dezember ab, während in der Saison 2003/2004 die fallstärksten Monate März und April waren. Im Jahr 2004/2005 bot sich eine Saison mit den meisten Infektionen im Januar und Februar.

4.2.2 Altersverteilung

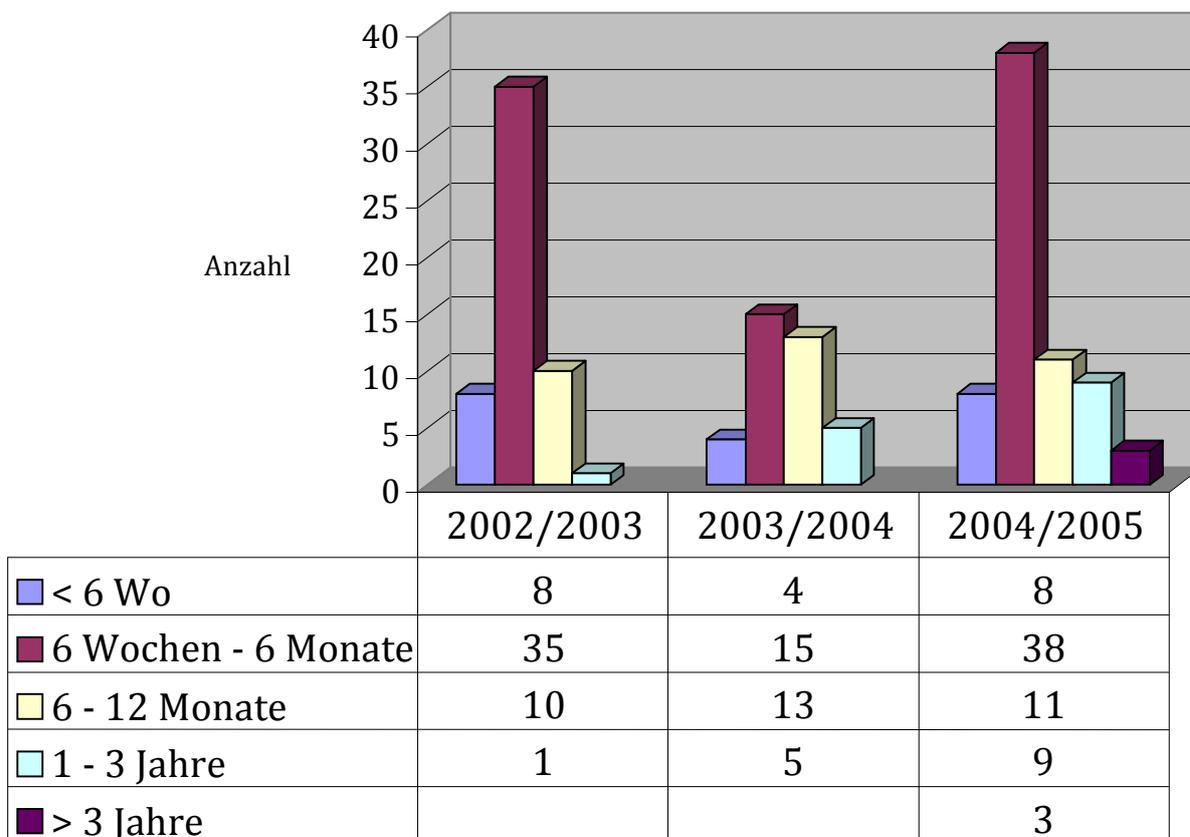


Abbildung 7: Altersverteilung

Aus der Grafik lässt sich die Altersverteilung der RSV-Erkrankungen ersehen. In allen drei Jahren war die Gruppe der Säuglinge mit einem Lebensalter zwischen sechs Wochen bis zu sechs Monaten am größten, gefolgt von den Säuglingen mit dem Lebensalter von sechs bis zwölf Monaten. Die Altersverteilung in den drei beobachteten Saisons zeigt im Fisher - Chi - Quadrat - Test eine inhomogene Verteilung mit dem Ergebnis $p < 0,05$.

In der Altersgruppe sechs Wochen bis sechs Monate lag der Prozentsatz in der Saison 02/03 bei 64,8 %, in 03/04 bei 40,5 % und 04/05 bei 55,1 %. Im Vergleich hierzu war die prozentuale Verteilung in der Altersgruppe sechs bis zwölf Monate bei 18,5 % in 02/03, bei 35,1 % in 03/04 und in 04/05 bei 15,9 %. Hinsichtlich des Lebensalters bei RSV-Infektion waren der jüngste Patient eine Woche und der älteste 1544 Wochen alt. Beide Fälle wurden in der Saison 04/04 erfasst. In 02/03 entsprechend zwei Wochen und 65 Wochen und in

03/04 lag das Erkrankungsalter bei drei für den Jüngsten und 141 Wochen für den Ältesten Patienten.

Tabelle 6: Geschlechterverhältnis der RSV-Erkrankungen

Männlich	85
Weiblich	75

4.2.3 Anzahl RSV positiver Kinder im Bezug auf Frühgeburtlichkeit und BPD

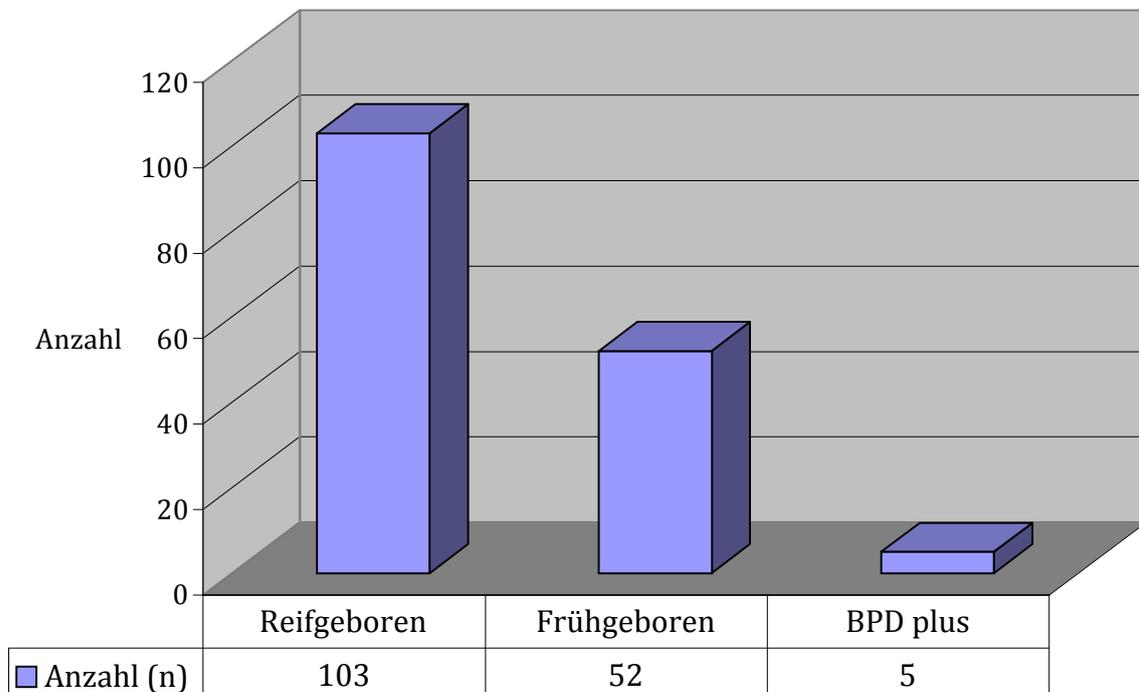


Abbildung 8: Verhältnis Geburtsalter und BPD

In drei Prozent (n=5) der Fälle waren die Patienten frühgeboren, litten an einer BPD und erhielten zudem eine Sauerstofftherapie oder eine dauerhafte Medikation zum Zeitpunkt der Infektion. Bei n=160 RSV-Fällen waren 64 % (n=103) Reifgeborene, 33 % (n=52) waren Frühgeborene.

Tabelle 7: Anamnese und deskriptive Charakteristika der Patientenpopulation 2002-2005

Patientengruppe	Anzahl (n=160)	Anteil (%)
Geschwister	87	54,4
SSW < 37	57	35,6
Gewicht < 2500 gr.	42	26,3
Ohne weitere Angaben	30	18,8
Rauchexposition durch Eltern	18	11,3
Z.n. Beatmung	17	10,6
Angeborene Herzerkrankung	15	9,4
Mehrlingsgeburt	14	8,8
Angeborene Fehlbildung mit erhöhtem Pneumonierisiko	12	7,5
BPD	5	3,1
Very Low Birthweight	8	5
Immunsuppressive Therapie	6	3,8
Extreme Low Birthweight	4	2,5
Zyanotisches Vitium	3	1,9
Zellulärer Immundefekt	1	0,6
Behandlung mit Zytostatika	1	0,6
sonstige Erkrankungen*		

*...Asthma bronchiale, cystische Fibrose, sonstige Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, perinatale Asphyxie, Neutropenie, Immunglobulinmangel, Organtransplantation, Z.n. autologer Stammzelltransplantation, Z.n. allogener Knochenmarktransplantation

Die wichtigsten gefundenen anamnestischen Charakteristika laut Fragebogen waren Geschwisterkinder, Frühgeburt, Geburtsgewicht unter 2500 g, während 19 % der RSV positiven Patienten keine der abgefragten Punkte beantworteten. 54,4 % der Befragten hatten ein Geschwisterkind angegeben. Der RSV-Status des Geschwisterkindes, eine anderweitige Infektion zu diesem Zeitpunkt oder das Alter wurden nicht erfragt.

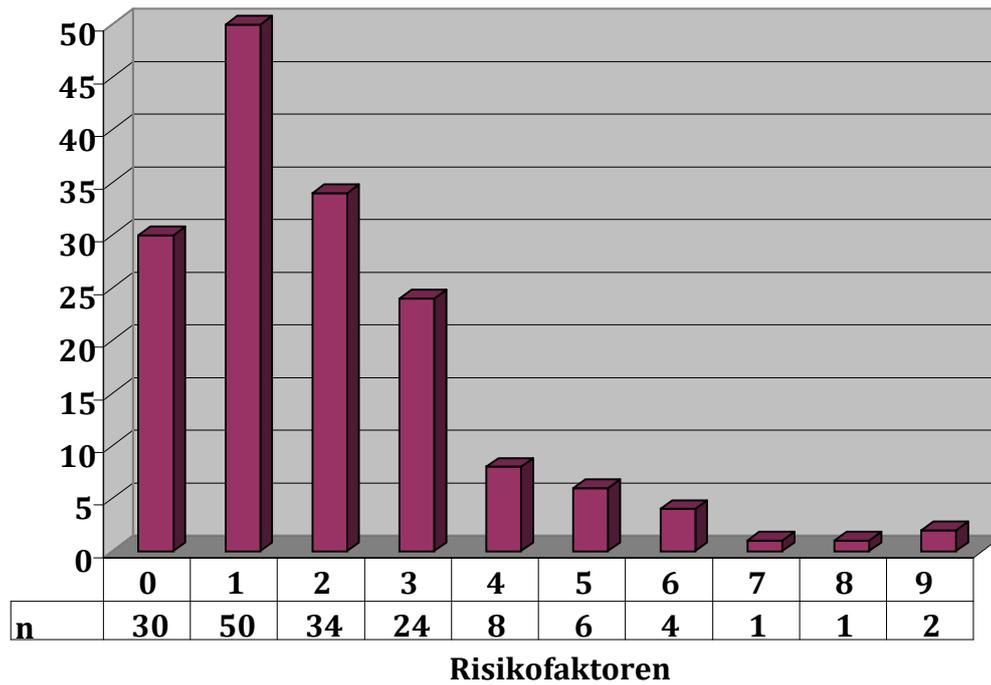


Abbildung 9: Häufigkeit abgefragter bekannter Risikofaktoren

Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der anamnestic bekannter Risikofaktoren pro Kind. Bei 31 % (n=50) lag mindestens eine ätiologische Angabe für ein hohes Risiko für eine schwere RSV Infektion bei stationärer Aufnahme vor, bei 21 % (n=34) zwei, bei 15 % (n=24) drei und bei fünf Prozent (n=8) vier.

4.2.4 Klinische Untersuchungsbefunde

Tabelle 8: Häufigkeit klinischer Untersuchungsbefunde bei Aufnahme

	2002 - 2005
Husten	156 (98 %)
Reduzierter Allgemeinzustand	130 (81 %)
Giemen	94 (59 %)
Tachypnoe	84 (53 %)
Intercostale Einziehungen	59 (37 %)
Hypoxämie	53 (33 %)
Fieber	32 (20 %)
Expiratorischer Stridor	16 (10 %)
Apnoe	6 (4 %)

Die Tabelle 8 zeigt nach Häufigkeit geordnet die klinischen Untersuchungsbefunde bei der stationären Aufnahme.

Eine Leukozytose mit Linksverschiebung konnte bei 9,3 % der RSV-Patienten labordiagnostisch nachgewiesen werden. Bei 3,3 % zusätzlich ein erhöhtes C-reaktives Protein (> 2 mg/dl). Bei 13,8 % war das C-reaktive Protein erhöht, die Leukozyten aber normwertig.

4.2.5 Intensiv- und beatmungspflichtige Kinder

Tabelle 9: Intensivpflichtige Kinder

	Normalstation	Intensivstation
2002 / 2003 (n=54)	49 (91 %)	5 (9 %)
2003 / 2004 (n=37)	28 (76 %)	9 (24 %)
2004 / 2005 (n=69)	63 (91 %)	6 (9 %)

Bei (n=20) 13 % trat ein schwerer Verlauf der RSV-Erkrankung mit Aufnahme auf die Intensivstation ein.

Es fällt auf, dass in der Saison 03/04 der Anteil der Intensivbehandlungen mit +25 % deutlich höher lag als in den beiden anderen Saisons mit jeweils ~9 % ($p < 0,05$).

Das mittlere Lebensalter während der Intensivbehandlungen lag bei 29,5 Wochen.

Tabelle 10: Beatmungspflichtige Kinder

	Konventionell	CPAP	HFO	ECMO
2002 - 2005	6	5	1	1

Von insgesamt 160 mit dem RSV infizierten Kindern wurden sechs Fälle konventionell beatmet, fünf Fälle mit Continuous Positive Airway Pressure Beatmung (CPAP) behandelt und ein Fall mit einer hochfrequenzoszillations Beatmung (HFO) beatmet. Bei einem dieser Fälle verschlechterte sich die Beatmungssituation gravierend, sodass eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zum Einsatz kam. Hierfür wurde das Kind in die Universitätsklinik nach Mannheim verlegt.

Anzahl prädisponierender Faktoren (n)

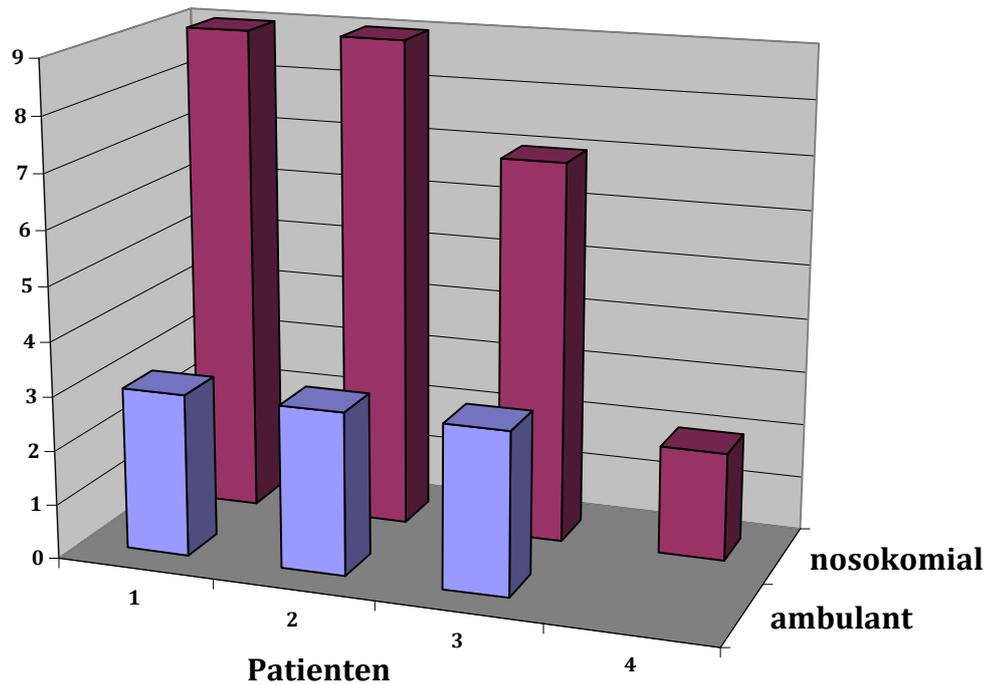


Abbildung 10: Beatmungspatienten

Abbildung 10 stellt die Anzahl der prädisponierenden Faktoren (siehe Tabelle 7) in Bezug auf die beatmungspflichtigen Verläufe und Infektionswege (nosokomial versus ambulant) dar. Von den insgesamt sieben beatmungspflichtigen Patienten litt mehr als die Hälfte an einer nosokomialen Infektion und wiesen im Vergleich zu den beatmeten Patienten mit einer ambulant erworbenen Infektion, bis zu dreimal so viele Erkrankungskriterien auf.

Eine der nosokomialen Infektionen ereignete sich unter bereits bestehender maschineller Beatmung. Dies entspricht einem Prozentsatz von 8 %.

4.2.6 Therapeutische Interventionen

4.2.6.1 Systemische Behandlung

Tabelle 11: Systemische Behandlung

	i.v.-Flüssigkeit	Kortikoide
2002 - 2005 (n=160)	141	73

Bei der systemischen Behandlung erhielten 88 % eine Infusionstherapie, 46 % systemische Kortikosteroide.

4.2.6.2 Inhalative Behandlung

Tabelle 12: Inhalative Behandlung

	Sauerstoff	Salbutamol	Ipratropiumbromid	Kortikoide	Epinephrin
2002-2005	118	143	142	18	13

Bei 74 % der Erkrankten erfolgte eine supportive inhalative Therapie, die aus Sauerstoffgabe, der Vernebelung von Betamimetika (Salbutamol) und Anticholinergika (Atrovent) bestand. Ribavirin kam lediglich bei einem Kind zur Anwendung. 11 % erhielten Glukokortikoide und 8 % Adrenalinvernebelungen.

4.2.6.3 Antibiotikatherapie

Tabelle 13: Antibiotikatherapie 2002-2005

Keine Antibiotika	primär i.v.-Gabe	primär orale Gabe	Umstellung i.v.-oral
41	59	15	45

In 37 % der RSV-Behandlungen erfolgte die Antibiotikatherapie nur intravenös. Bei 28 % der Patienten erfolgte die primäre Behandlung mittels i.v.-Gabe und wurde während des stationären Aufenthaltes auf oral umgestellt. Insgesamt wurde der überwiegende Teil (74 %) der stationär aufgenommenen RSV-positiven Patienten mit Antibiotika behandelt.

4.3 Komplikationen der RSV-Erkrankungen 2002-2005

Tabelle 14: Komplikationen 2002-2005

Komplikation	Anzahl (n=160)	Anteil (%)
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	7	4,4
Zunahme des Sauerstoffbedarfs im Rahmen der RSV-Infektion bei bestehender O ₂ -Dauertherapie	6	3,8
Intubation/Beatmung*	6	3,8
Verschlechterung der initialen Beatmungsparameter im Verlauf um mindestens 20 %	3	1,9
Arrhythmie	1	0,6
Krampfanfall / Tod	0	0,0

* CPAP, HFO und ECMO wurden prozentual nicht gesondert miteinberechnet, da diese Patienten primär konventionell intubiert und beatmet waren.

Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom trat bei sieben Patienten auf. Die Altersspanne lag hier zwischen zwei und neun Wochen, im Mittel bei 5,4 Wochen.

Bei insgesamt 3 Fällen trat während der Beatmung eine Verschlechterung der bestehenden Parameter (Frequenz, Peak Inspiratory Pressure, Positive Endexpiratory Pressure, inspiratorische Sauerstoffkonzentration) um mindestens 20 % ein. Die Intubation erfolgte aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz bei akuter RSV-Infektion.

4.4 Nosokomiale RSV-Infektionen

4.4.1 Anzahl aller nosokomialen RSV-Infektionen an der Gesamtpopulation

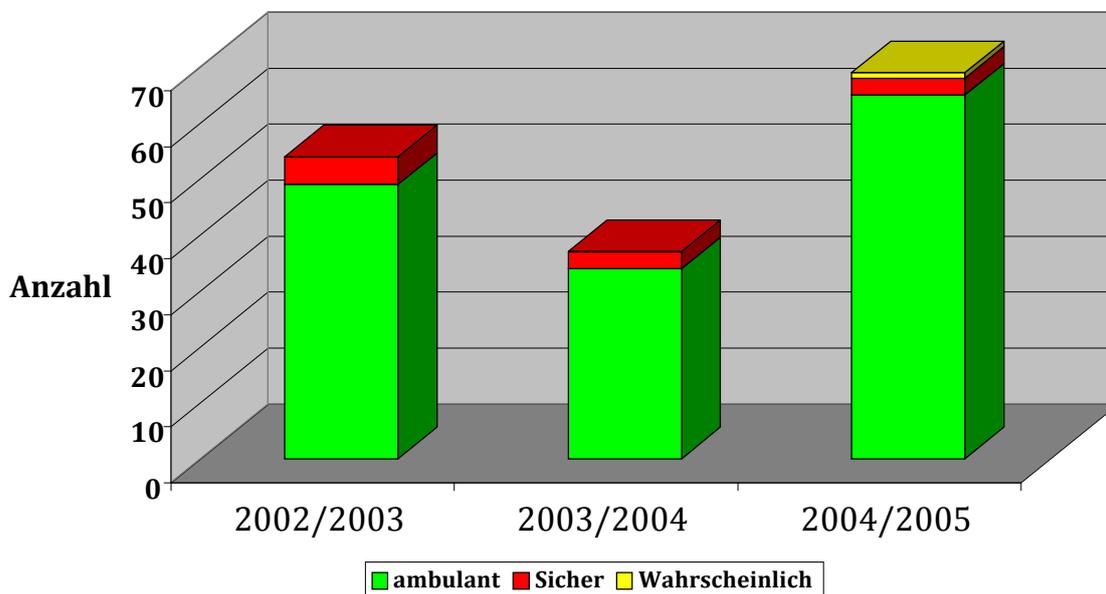


Abbildung 11: Nosokomiale RSV-Infektionen

Falls der Patient bereits bei stationärer Aufnahme oder innerhalb der ersten drei Tage die Symptome einer Infektion mit dem RSV aufwies, galt dies als „ambulant“ erworbene Infektion. Zeigten sich Symptome zwischen dem dritten und fünften Tag des stationären Aufenthaltes so wurde dies als „wahrscheinlich nosokomial“ klassifiziert. Eine Symptomatik nach dem fünften Tag wurde als „sicher nosokomial“ eingestuft (gemäß Prof. Dr. J. Forster, Freiburg).

Tabelle 15: Unterteilung der nosokomialen RSV-Infektionen nach Geburtsalter

2002 - 2005	Reifgeboren	Frühgeboren
n=12	6 (50 %)	6 (50 %)

4.4.2 Geburtsalter und BPD bei den nosokomialen Infektionen

Tabelle 16: Relation Geburtsalter und BPD bei nosokomialen Infektionen

Alter / BPD	Reif, BPDplus	Reif	Frühgeboren	Früh, BPD	Früh, BPDplus
Anzahl n	1	3	4	1	3

Das „plus“ steht für eine BPD mit dauerhafter Medikation bzw. Sauerstofftherapie. Bei n=12 waren lediglich drei Patienten (25 %) reifgeboren und ohne BPD. Die übrigen neun Fälle (75 %) waren entweder frühgeboren oder litten zudem an einer BPD bzw. einer BPD plus.

4.5 Entlassdiagnosen 2002-2005

Über den Erfassungszeitraum stellte die häufigste Entlassdiagnose im Rahmen einer nachgewiesenen RSV-Infektion die Bronchitis mit 51 % gefolgt von der Pneumonie mit 33,1 % der Fälle dar. Eine Bronchiolitis lag in zwölf Prozent der Fälle vor. Die restlichen Fälle stellten die Bronchopneumonie (ein Prozent) und sonstige (drei Prozent) dar. Auffällig häufig wurde in der Saison 04/05 eine Bronchitis diagnostiziert. 64 % (n=44) vs. 46 % (n=17) in 03/04 bzw. 38 % (n=21) in 02/03

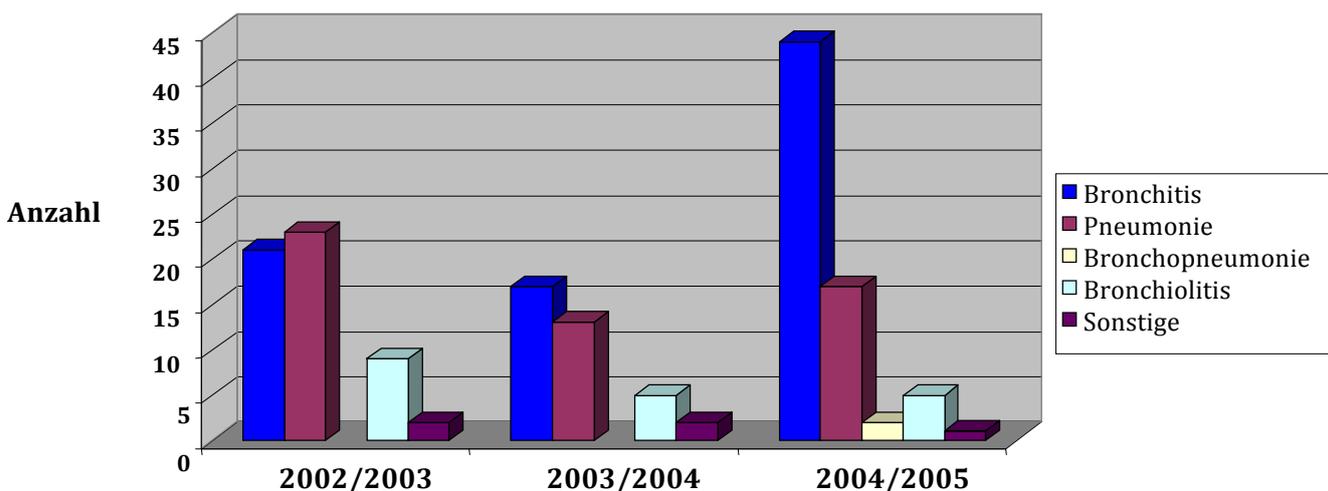


Abbildung 12: Entlassdiagnosen 2002-2005

Tabelle 17: Entlassungsdiagnose versus Behandlung

I Inhalative Therapie

Diagnose	O ₂	Betamimetika- Inhalation	Ipratropium- Inhalation	Suprarenin- Inhalation
Bronchitis	58 (70,7%)	75 (91,5%)	75 (91,5%)	3 (3,7%)
Bronchiolitis	16 (84,2%)	16 (84,2%)	16 (84,2%)	2 (10,5%)
Pneumonie	38 (71,7%)	47 (88,7%)	46 (86,8%)	7 (13,2%)
Bronchopn.	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Infektion o. Atemwege	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Sonstige	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0

II Systemische Therapie (i.v. + oral)

Diagnose	i.v.- Flüssigkeit	Kortison i.v.	Antibiotika i.v.	Antibiotika oral	Kortison oral
Bronchitis	70 (85,4%)	34 (41,5%)	51 (62,2%)	27 (32,9%)	9 (11%)
Bronchiolitis	15 (78,9%)	6 (31,6%)	12 (63,2%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)
Pneumonie	50 (94,3%)	28 (52,8%)	37 (69,8%)	25 (47,2%)	5 (9,4%)
Bronchopn.	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Infektion o. Atemwege	3 (100%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	0
Sonstige	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0	0

Tabelle 17 stellt die jeweiligen Behandlungsformen anhand der einzelnen Entlassdiagnosen dar. Bei allen der aufgeführten Diagnosen bestand die Behandlung vorwiegend aus Sauerstoffgabe, i.v.-Flüssigkeit, Betamimetika- und Ipratropiumbromid-Inhalationen.

Inhalationen mit Suprarenin wurden eher selten durchgeführt. Das Virustatikum Ribavirin fand lediglich in einem der Fälle Anwendung.

Tabelle 18: Wiederaufnahmen innerhalb einer RSV-Saison

n=160	2002/2003	2003/2004	2004/2005
Wiederaufnahmen	0	3 (8 %)	0

Lediglich in der Saison 03/04 wurden drei Kinder wieder stationär aufgenommen, nachdem sie bereits innerhalb dieser Saison aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt wurden. Es zeigte sich ein erneuter bzw. möglicherweise bei Viruspersistenz positiver RSV-Antigentest.

5 Diskussion

Die Bronchiolitis, die definitionsgemäß bei Kindern unter zwei Jahren auftritt, ist einer der Hauptgründe für eine stationäre Aufnahme in diesem Alter. Vorwiegend ausgelöst wird diese durch Viren. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Vielzahl von Viren bekannt, die eine Atemwegsinfektion im Kindesalter hervorrufen können: Das *Respiratory syncytial*-, das *Rhino*-, das *Corona*-, das *Parainfluenza*-, das *Metapneumo*- und das vor wenigen Jahren entdeckte *Bocavirus*. Inzwischen ist es mittels einer Multiplex-PCR möglich bis zu neun Erreger zu identifizieren, die mit Atemwegsinfektionen in Verbindung gebracht werden (Puppe et al. 2004).

Die klinischen Merkmale der einzelnen Erreger sind weitestgehend gleich. Unterschiedlich ist aber ihr jeweiliges jahreszeitliches Auftreten. Während *RS*-, *Boca*- und *Metapneumovirus* vorwiegend in den Wintermonaten auftreten, zeigt das *Rhinovirus* eine ganzjährige Verteilung mit einer Häufung im Herbst (Calvo et al. 2010).

Das RSV stellt bei Säuglingen und Neugeborenen die größte Gefahr dar, an einer schweren Infektion der unteren Atemwege mit resultierender Hospitalisierung zu erkranken. Circa ein bis zwei Prozent der RSV-infizierten Kinder bedürfen einer stationären Behandlung (Weigel et al. 2001). Die Rolle des *Bocavirus* ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Neueren Studien zufolge steht es bei Kindern unter zwei Jahren hinter dem RSV und dem *Rhinovirus* an dritter Stelle, bei älteren Kindern an vierter Stelle. Hiervor stehen die *Adenoviren* (Garcia-Garcia et al. 2010). Entdeckt wurde das *Bocavirus* 2005. Es ist eine Mischart bestehend aus dem *Bovinen Parvovirus* und dem *Canines-Minute-Virus*. Somit leitet sich der Name der Gattung jeweils von den ersten beiden Anfangsbuchstaben ab. Das klinische Spektrum wird teilweise einer Infektion der oberen Atemwege zugeordnet, im Vordergrund steht jedoch die Erkrankung der unteren Atemwege. Bisher gibt es aber kein standardisiertes Testverfahren zur Identifikation des Erregers. Ebenso steht zurzeit noch keine effektive antivirale Therapie zur Verfügung, sodass hier die symptomatische Behandlung im Vordergrund steht (Arnold 2010).

Im März 2009 traten in Mexiko erstmalig Atemwegserkrankungen auf, die durch die „neue“ oder auch als „Schweinegrippe“ bezeichnete Viruserkrankung hervorgerufen wurden. Die *Influenza A H1N1* wurde bei Patienten aller Altersgruppen, mit oder ohne bestehende Vorerkrankungen nachgewiesen. Beobachtet wurden milde Erkrankungen, Pneumonien, aber auch Verläufe mit akutem respiratorischem Versagen bis hin zum Tode. Den Todesfällen lag meist ein Multiorganversagen zu Grunde. Bei RSV-Infektionen wird die Mortalitätsrate im Jahr 2005 zwischen 0,25 – 0,5 % angegeben, wobei Todesfälle zu 99 % in den

Entwicklungsländern vorkommen (Nair et al. 2010). Die Vorerkrankungen waren respiratorischer, kardiologischer und neurologischer Art, ähnlich wie bei RSV-Erkrankungen. Auch bei Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie traten schwere Krankheitsverläufe auf. Anders als bei RSV-Infektionen, bei denen man in der Anwendung von Virustatika keinen Nutzen sieht (Wohl 2003), wird bei der *Influenza A H1N1* eine antivirale Therapie bis drei Tage nach Symptombeginn initiiert. Hierfür nutzte man vorzugsweise Oseltamivir oder Zanamivir. Teilweise kamen auch Kombinationen mit Amantadin oder Rimantadin zum Einsatz (Perez-Padilla et al. 2009, Jain et al. 2009). Bei den beiden letztgenannten kommen Resistenzen vor. Die „Infectious Diseases Society of America“ hat Virustatika sowohl für Kinder als auch Erwachsene, die einer stationären Behandlung bedürfen, unabhängig von Vorerkrankungen empfohlen (Harper et al. 2009).

Bisher gibt es nur wenige prospektive, multizentrische Studien, die sich in diesem Umfang mit dem klinischen Verlauf von stationär behandelten RSV-infizierten Kindern befassen haben. Im Rahmen der DSM-RSV-Päd-Studie erfolgte die Erfassung klinischer und laborchemischer Daten über sechs aufeinander folgende RSV-Saisons, an denen deutschlandweit zwischen 1999 und 2005 insgesamt 14 Kinderkliniken teilnahmen. Die Röntgenbilder wurden von einem Kinderradiologen befundet. Die vorliegende Arbeit ist an die DSM – RSV – Päd® – Studie der Universität Bonn, die unter Leitung von A. Simon im Zeitraum von 1999 – 2005 stattfand, angelehnt. Insgesamt wurden 1568 RSV-Infektionen stationär behandelt. Davon waren 74 % reif- und 26 % frühgeboren, drei Prozent litten an einer chronischen Lungenerkrankung, von denen fast alle in den letzten sechs Monaten eine Langzeitsauerstofftherapie oder eine Diuretikabehandlung hatten (Simon et al. 2007). In der Kinderklinik der Universität Göttingen betrug der Anteil der Kinder, die an einer BPD litten und zugleich entweder eine medikamentöse oder eine Sauerstofftherapie benötigten, über den gesamten Erfassungszeitraum 3 %. Aber nicht alle dieser Kinder waren zudem auch frühgeboren. Der Anteil der Reifgeborenen war mit 64 % ähnlich zu der Gesamtstudie. Der Anteil der Frühgeborenen lag mit insgesamt 36 % aber deutlich über dem der Gesamtstudie. 4,7 % der in der DSM – RSV – Päd® – Studie erfassten Kinder hatten eine neuromuskuläre Grunderkrankung mit einem schweren Verlauf der Infektion, welcher eine stationäre Behandlung forderte (Wilkesmann et al. 2007). In Göttingen wurden in diesem Zeitraum keine Kinder mit dieser Grunderkrankung behandelt.

Über den Erfassungszeitraum wurden drei unterschiedliche Test-Kits verwendet. Es war nicht Ziel dieser Studie die Testverfahren zu vergleichen. Sie dienten lediglich als diagnostisches Werkzeug. Der Test fiel nur bei dem entsprechenden Antigennachweis in der Probe positiv aus, d.h., dass zu diesem Zeitpunkt in entsprechendem Maße RS-Viren im

respiratorischen Epithel vorhanden sein mussten. Eine chronische Antigenbesiedelung, die den Test ggf. falsch positiv hätte ausfallen lassen können, wird nicht beschrieben. Eine Viruspersistenz findet sich z.B. bei immunsupprimierten oder mit Cortison behandelten Patienten, jedoch wird diese bei nicht akut erkrankten Patienten nicht erkannt.

Im Verlauf der Studie wurden die Testungen immer mehr im Labor der Pädiatrie und immer weniger im Hygieneinstitut durchgeführt. Nach initialer Verifizierung der Schnelltest-Ergebnisse scheinen sich somit die Antigen-Antikörper-Schnellteste in der Klinik im Studienverlauf durchgesetzt zu haben, wohl auch weil der aufwendige Weg in das Hygieneinstitut wegfiel und dadurch eine frühere Einschätzung der Dignität der Erkrankung und eine frühere Kohortierung möglich war.

Auf die fallstarke Saison 2002/2003 folgte eine schwache Saison mit insgesamt 37 Fällen. 2004/2005 stieg die Fallzahl wieder auf 69 RSV-Infektionen an. In den fallstarken Saisons zeigte sich der Höhepunkt der RSV-Erkrankungen zwischen Dezember und Februar, während sich der Erkrankungsgipfel in der fallschwachen Saison mit Februar und März eher spät zeigte. Jedoch gab es in 2003/2004 die meisten Aufnahmen auf die Intensivstation. Zurückzuführen ist der zweijährliche Wechsel zwischen starker und schwacher Saison am ehesten auf die unterschiedliche Ausbildung des Immunsystems, vor allem bei werdenden Müttern. Liegt die Schwangerschaft in einer fallstarken Saison, so werden bei einem höheren Anteil von Müttern protektive IgG-Antikörper gebildet, die transplazentar auf den Fetus übertragen werden. Postpartal werden Antikörper der Klasse IgA über die Muttermilch weitergegeben. In einer fallschwachen Saison ist dieser Anteil deutlich geringer, sodass sich hierbei für die neun bis zehn Monate später geborenen Säuglinge eine erhöhte Infektionsgefahr bietet (Lyon et al. 1996, Waris 1991). Eine Erklärung hierfür ist möglicherweise, dass zum einen die pränatal transplazentar übertragenen Antikörper der Klasse IgG sowie zum anderen das Stillen des Kindes mit der in der Muttermilch übertragenen Antikörper der Klasse IgA einen gewissen Schutz vor einer schweren RSV-Infektion bieten, jedoch bleibt diese Altersgruppe die am meisten betroffene (Golding et al. 1997). Bei Schwangeren wurden im Nabelschnurblut erhöhte Titer von RSV-Antikörpern festgestellt. Dies ist auf eine während der epidemischen Phase durchgemachte RSV-Infektion zurückzuführen. Dadurch stieg der IgA-Titer deutlich an und somit profitierte das in die RSV-Saison Neugeborene von erhöhten protektiven Antikörperkonzentrationen in der Muttermilch. Im Gegensatz dazu ließen sich bei erkrankten Säuglingen im Nabelschnurblut der Mutter keine erhöhten Antikörperkonzentrationen feststellen. Somit hatten diese im Zeitraum vor der Geburt keine Infektion durchgemacht und konnten dem Neugeborenen

keinen ausreichenden Schutz über die Muttermilch bieten (Glezen et al. 1981). Nicht-gestillte Kinder benötigten häufiger Sauerstoff als die gestillten (Nishimura et al. 2009).

Sinnvoll wäre eine weitere Studie, die sich mit dem Stillen als protektiven Faktor gegen eine Erkrankung auseinandersetzt. Eine nähere Betrachtung dieser Thematik fand in der vorliegenden Studie nicht statt.

Die Dauer einer RSV-Saison hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. In dicht besiedelten Gegenden ist diese im Vergleich zu ländlichen Gegenden verlängert. Eine Rolle spielen dabei die Populationsdichte und die damit verbundene erhöhte Infektionsgefahr sowie die höhere Luftverschmutzung (Zachariah et al. 2009, Galea et al. 2005, Segala et al. 2008).

Bei der Altersverteilung zeigt sich über den gesamten Studienzeitraum ein Maximum an Erkrankungen in der Gruppe mit dem Lebensalter zwischen sechs Wochen und sechs Monaten. Dieses Ergebnis erbringen auch die Daten der Gesamtstudie. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an stationären Aufnahmen bei RSV-Erkrankung sowie der Dauer des Aufenthaltes. 53 % der erfassten Kinder in Göttingen waren männlichen Geschlechts, im Vergleich zu 58 % der 1568 Patienten der Gesamtstudie. Das Geschlechterverhältnis in Bezug zur Gesamtstudie der Universität Bonn erbrachte mit $p=,2192$ keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Erfassung des Risikoprofils fiel auf, dass das Kriterium „Geschwister“ mit 54,4 % am häufigsten auftrat und dabei der Übertragungsweg der Tröpfcheninfektion und der über infektiöse Sekrete die größte Rolle spielen könnte. Das Alter der Geschwister oder weitere Angaben zu deren Umwelt wurden aber nicht erfasst. Dennoch kommt Eltern und Geschwistern als symptomatische und asymptomatische Virusträger eine große Rolle zu, da sie in engem Kontakt zu ihren Kindern bzw. Geschwistern stehen (Hall und Douglas 1981, Hall et al. 1981, Aintablian et al. 1998). Dies unterstreicht die Bedeutung der strikten Einhaltung der Hygienemaßnahmen der Kontaktpersonen, insbesondere innerhalb eines Krankenhauses. Die Übertragung des Virus mittels Sekreten spielt hierbei die größte Rolle. Die Anzahl sicher nosokomialer Infektionen entsprach 02/03 fünf Fällen (9,3 %), 03/04 drei Fällen (8,1 %) und in der Saison 04/05 wiederum drei Fällen (4,4 %), bei einer wahrscheinlich nosokomialen Infektion (1,4 %).

In der Klinik erfolgte die Präventionsarbeit anhand von Fortbildungen des Personals.

Die Fortbildungen erfolgten im Februar sowie im November 2004, dürfen aber nicht als Studienintervention, sondern müssen als freiwillige Fortbildungsmaßnahme betrachtet werden, da sie nicht auf allen pädiatrischen Stationen und nicht mit Anwesenheitspflicht erfolgten. Den Ärzten war es beispielsweise freigestellt, daran teilzunehmen.

Folgende Inhalte wurden in der Fortbildung angesprochen.

Die Fortbildung gliederte sich in folgende Themenabschnitte:

Im ersten Abschnitt wurde auf die Bedeutung einer RSV-Erkrankung für Neugeborene und Säuglinge eingegangen:

Das RSV

ist der wichtigste Erreger der tiefen Atemwegsinfektion im Säuglings- und Kleinkindalter.

Bis zum zweiten Lebensjahr hat fast jedes Kind eine RSV-Infektion durchgemacht, doch nur ein bis zwei Prozent der Betroffenen müssen stationär aufgenommen werden.

Der zweite Abschnitt befasste sich mit der Ätiologie (Sommer et al. 2011) für einen komplizierten (d.h. mit stationärer Aufnahme) Verlauf einer RSV-Erkrankung:

Ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf haben,

Frühgeborene (vor der 32. SSW, Geburtsgewicht unter 1000 g), insbesondere wenn sie an einer chronischen Lungenerkrankung nach Beatmung in der Neonatalperiode leiden.

Kinder mit angeborenem Herzfehler.

Kinder, die an Mukoviszidose leiden.

Kinder mit einer neuromuskulären Grunderkrankung.

Kinder mit Immunschwäche oder Immunsuppression.

Es wurde auf die typischen Symptome einer RSV-Erkrankung eingegangen:

Reduzierter Allgemeinzustand.

Tachydyspnoe.

Zyanose.

Verminderte Sauerstoffsättigung.

Husten, Giemen, Brummen.

Verminderte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.

Evtl. Fieber.

Mögliche Komplikationen im Rahmen der Infektion:

(Fieber-) krampf.
Arrhythmien.
Akute Otitis media.
Apnoe-Bradycardie-Syndrom.

Des Weiteren wurde die symptomatische bzw. supportive Therapie erläutert.

I.v. Flüssigkeitsgabe.
Sauerstoffgabe.
Betamimetika-Inhalationen.
Adrenalininhalationen.
Ipratropiumbromid-Inhalationen.
Inhalationen mit NaCl 0,9 %.
Systemische Steroide.

Der Hauptinfektionsweg ist der **direkte** Kontakt und die **Selbstinokulation**, wobei die Augen- und Nasenschleimhaut die wichtigsten Eintrittspforten bilden. Die Infektion über kleine Partikel in der Luft ist eher zu vernachlässigen.

Das RSV überlebt
20 min auf nicht desinfizierten oder gewaschenen Händen.
Bis zu fünf Stunden auf Einmalhandschuhen.
Bis zu sechs Stunden auf Stethoskopen.
45 min auf Papierhandtüchern und Baumwollkitteln.
Bis zu sieben Stunden auf Kunststoffoberflächen.

Zum Ende der Fortbildung wurden die notwendigen Hygienemaßnahmen erläutert.

Prävention:

Hände waschen, denn das Virus ist labil und wird durch Alkohol- oder Seifenlösung abgetötet.

Handschuhe senken das Risiko einer nosokomialen Infektion. Nach jedem Patientenkontakt wechseln und Hände waschen.

Schutzkittel sind für das Personal, das engen Kontakt zum Kind bzw. Sekreten hat, empfohlen.

Ein Mundschutz verhindert nur den Eintrittsweg über die Nasenschleimhaut und ist nur in Kombination mit einer Schutzbrille effektiv.

Koinzidentuell zu den jährlichen Schulungen des Pflegepersonals verringerte sich die Rate an nosokomialen Erkrankungen trotz schwankender Fallzahlen von 9,3 % im Jahr 2002/2003 bis auf 5,8 % im Jahr 2004/2005, was statistisch aber nicht signifikant war. Vor allem darf dies nicht auf die jährlichen Schulungen zurückgeführt werden, da die Fortbildungsmaßnahme nicht strukturiert durchgeführt wurde (d.h. nicht monatlich und ohne Teilnahmepflicht). Eine Kausalität kann hier vermutet, aber nicht bewiesen werden. Letztlich darf aber angenommen werden, dass durch die intensive Aufklärungsarbeit bei Pflegepersonal und Eltern der Kinder eine Senkung erreicht werden kann. Somit wird in Zukunft die konsequente Hygiene weiter im Mittelpunkt stehen, z.B., dass das Pflegepersonal unbedingt eine Maske tragen muss, falls der- oder diejenige selbst zu diesem Zeitpunkt an einer Rhinitis leidet. Im Vergleich zu den hier vorgelegten Daten lag die Rate nosokomialer Infektionen in der DSM-RSV-Päd®-Studie über den gesamten Erfassungszeitraum bei der Gesamtpopulation ebenfalls bei 5,8 %. In der Literatur wird die Rate an nosokomialen Infektionen in den letzten Jahrzehnten als stetig rückläufig beschrieben. 1988 befand sich der Prozentsatz noch bei 54 % und sank bis 1992 auf neun Prozent ab. Diese signifikante Reduktion ist durch einen frühzeitigen Erregernachweis, eine strikte Einhaltung einer Kohortenisolierung und das Tragen von Schutzkitteln und Gummihandschuhen entstanden (Madge et al. 1992). Betrachtet man hierzu die aktuelle Literatur, so haben sich die Zahlen nicht gravierend weiter nach unten entwickelt, trotz das in den letzten Jahren immer mehr auf die Prävention mittels konsequenter Hygienemaßnahmen und Durchführung der Impfung mit Palivizumab geachtet wurde (Groothuis et al. 2008).

Einen sehr wichtigen Teil der Prävention nosokomialer Infektionen bildete die Aufklärung der Eltern über die RSV-Erkrankung. Während der Erstellung des Risikoprofils anhand des

Fragebogens wurde den Eltern die Pathophysiologie sowie Behandlungsmöglichkeiten und mögliche Risiken der Erkrankung erklärt. In diesem Rahmen erfolgte auch die Aufklärung über mögliche Übertragungswege und die daraus resultierenden allgemeinen Hygienemaßnahmen.

50 % (n=6) der nosokomialen Infektionen waren Frühgeborene. Vergleicht man diese Zahlen nun mit denen der DSM-RSV-Päd-Studie, lag die Rate mit 55 % ähnlich hoch. In Göttingen waren in circa 75 % der Fälle (n=9) -entweder eine BPD oder „frühgeboren“- vorhanden. In 33 % (n=4) wiesen die Kinder eine BPD auf und waren frühgeboren. Bei den nosokomialen Infektionen ist ein signifikant höherer Anteil an Patienten zu erkennen, die mindestens ein zusätzliches Kriterium haben, das typisch für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung ist, z.B. frühgeboren, chronische Lungenerkrankung, Langzeitbeatmung, angeborene Herzfehler oder eine neuromuskuläre Grunderkrankung (Simon et al. 2008). In den Zahlen der Kinderklinik Göttingen bestätigt sich diese These bei 40 % vs. 7 %; $p < 0,001$ im Vergleich „frühgeboren und BPD plus“ zu „frühgeboren“.

Bedingt ist diese hohe Rate in dieser Gruppe mitunter durch die Länge des Krankenhausaufenthaltes und dem dadurch steigenden Risiko sich nosokomial zu infizieren (Berner et al. 2001). Wobei hierzu gesagt werden sollte, dass diese Daten einer retrospektiven Studie aus den Jahren 1988 bis 1999 entstammen und die Präventionsmaßnahmen vermutlich noch nicht dem heutigen Stand entsprachen. Die Liegedauer der nosokomialen Infektionen wurde nicht dokumentiert, da diese sicherlich höher als die der ambulant erworbenen Infektionen war und somit vermutlich keinen sinnvollen Beitrag zur aktuellen Studie erbrachte.

Weiter haben Kinder, die einer Langzeitbeatmung bedürfen ein deutlich erhöhtes Risiko an einer nosokomialen Infektion zu erkranken (Renesse et al. 2009). In dem Erfassungszeitraum lag die Rate in Göttingen bei acht Prozent (n=1).

Wie bereits oben erwähnt ist die Wahrscheinlichkeit an einer RSV-Infektion zu versterben, in den westlichen Ländern als sehr gering zu bezeichnen (Leader und Kohlhasse 2003). Im Erfassungszeitraum verstarb in Göttingen kein Patient, weder bei den ambulant erworbenen, noch bei den nosokomialen Infektionen.

Im Gegensatz dazu lag die Mortalität in der DSM-Studie bei den Frühgeborenen mit einer angeborenen chronischen Lungenerkrankung in dieser Gruppe mit acht Prozent am höchsten. Signifikant erhöht ist das Risiko aber auch bei einer Immunsuppression, z.B. durch eine Chemotherapie. Die Mortalitätsrate lag in der Literatur bei 83 % (Whimbey et al. 1995). Die intensive Aufklärungsarbeit und die Einhaltung von Hygienemaßnahmen bieten sicherlich ein großes Einsparpotential. Die Gegenüberstellung der Präventionskosten für

Verwaltung, regelmäßige Schulungen des Pflegepersonals, Labortest, Kohortenisolation, Tragen von Schutzkitteln und Handschuhen im Vergleich zu den Kosten, die bei Versorgung von nosokomialen Infektionen entstehen, zeigte ein Verhältnis von eins zu sechs – hierbei hatte es sich um eine US amerikanische Kinderklinik gehandelt, die somit pro investiertem US – Dollar in das Infektionskontrollprogramm sechs Dollar durch eine verhinderte nosokomiale Infektion sparen konnte (Macartney et al. 2000). Eine ambulant erworbene RSV-Infektion verursacht in etwa Kosten von 2772 Euro (Forster et al. 2004).

In Kanada gibt es Ansätze zur Erstellung eines so genannten „risk-scoring tools“, mit dem Frühgeborene zwischen einem Gestationsalter von der 33. - 35. SSW, in einem Alter unter sechs Monaten, erfasst wurden. Erreichten die Kinder einen hohen Punktsatz und zählten zur Hochrisikogruppe, erhielten sie für die laufende Saison von November bis April die RSV-Immunprophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab. Die ersten Ergebnisse zeigten, dass ein statistisch signifikanter Anteil der geimpften Kinder mit „hohem“ Risikoprofil keiner stationären Behandlung bedurfte. Doch werden noch Studien mit größeren Fallzahlen benötigt, um zuverlässige Daten für das „risk-scoring tool“ zu erhalten (Paes et al. 2009). Ein anderer Ansatz zur Beurteilung der Schwere einer Infektion könnte die Quantifizierung der Laktat-Dehydrogenase-Konzentration im Nasenaspirat sein. Hiermit möchte man die Aufnahmeentscheidung anhand des klinischen Befundes durch den beurteilenden Arzt unterstützen. Die Laktat-Dehydrogenase wird bei diesem Verfahren als Biomarker infizierter Zellen freigesetzt. Erste Studien belegen, dass hohe Laktat-Dehydrogenase-Konzentrationen im Nasenaspirat bei Kindern mit einer Bronchiolitis für eine robuste Immunantwort stehen und eine Hospitalisierung in circa 80 % der Fälle nicht nötig wurde (Laham et al. 2010).

In Deutschland erfolgt die Entscheidung über eine RSV-Immunisierung unter anderem gemäß der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin und der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. 1999 wurde Palivizumab zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit BPD zugelassen. 2003 wurde die Leitlinie erstmalig erweitert, dass Kinder mit einer kongenitalen Herzerkrankung unter zwei Jahren ebenfalls die Impfung erhalten sollen.

In der Aktualisierung der Leitlinie von 2008 ist eine Impfung bei Kindern mit einem hohen Risiko an einer möglichen schweren RSV-Infektion (z.B. mit Hospitalisierung) zu erkranken, empfohlen worden. Diese schließt Kinder ein, die zu Beginn einer RSV-Saison ein Lebensalter unter 24 Monaten haben und wegen einer BPD oder einer anderen schweren

Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden. Diese Änderung erscheint sinnvoll, da in der DSM-Studie sowie in der vorliegenden Studie die Rate der nosokomialen Infektionen in der Gruppe der Frühgeborenen sehr hoch lag.

Weiter zählen Kinder zu der Gruppe, die zu Beginn der RSV-Saison an einem hämodynamisch relevanten Vitium leiden und ein Lebensalter unter 24 Monaten haben. In der letzten Aktualisierung von 2012 wurde dieser Punkt auf ein Alter unter 12 Monate zu Beginn der RSV-Saison korrigiert.

Bei mittlerem Risiko kann die Prophylaxe bei Kindern durchgeführt werden, die zu Beginn einer Saison ein Lebensalter unter zwölf Monaten haben und als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 SSW oder weniger geboren wurden und keine BPD aufweisen. Unter einem Alter von sechs Monaten (Frühgeborene der 29. bis 35. SSW) ist die Prophylaxe bei mindestens zwei der folgenden vorhandenen Kriterien indiziert: Entlassung aus einer neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison, Kinderkrippenbesuch bzw. Geschwister in externer Kinderbetreuung oder Vorhandensein einer schweren neurologischen Erkrankung. Weiter werden Kinder zur mittleren Risikogruppe gezählt, wenn sie zu Beginn der RSV-Saison ein Alter unter 12 Monaten haben und an einer anderen Grunderkrankung mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität oder Immundefizienz leiden und Kinder im Alter von 12 bis 24 Monaten mit einer hämodynamisch relevanten Herzerkrankung sowie schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie (Forster et al. 2008, Forster et al. 2012). Die Kosten für die Durchführung der Impfung während einer RSV-Saison werden mit circa 3800 Euro pro Kind angegeben.

Interessant für die Zukunft wären weitere Studien, die sich zum einen mit der Änderung der Impfpfählung von 2012 und den daraus vermutlich rückläufigen nosokomialen Infektionen befassen und zum anderen, ob eine Senkung der Behandlungskosten trotz vermehrter Ausgaben für Impfstoffe, erreicht werden kann. Eine Studie befasste sich mit dem Vergleich zwischen dem monoklonalen Antikörper Motavizumab und Palivizumab. Motavizumab sollte auch nach bereits erfolgter Infektion noch appliziert werden können und einen schweren Verlauf der Erkrankung mit Hospitalisierung verhindern. Hier ließen sich vergleichbare Ergebnisse zu Palivizumab aufzeigen, jedoch traten signifikant mehr Hautveränderungen unter Motavizumab auf (Feltus et al. 2011).

Jährlich entstehen in der Bundesrepublik Deutschland Kosten von ungefähr 200 Millionen Euro durch Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter zwischen 0 – 36 Lebensmonaten. Dies schließt Erkrankungen mit dem *RS*-, dem *Influenza*- und dem

Parainfluenzavirus ein. Die Summe setzt sich sowohl aus den Kosten für die ambulante als auch die stationäre Behandlung von Infektionen zusammen, aber auch durch die RSV-Erkrankung bedingten Berufsausfälle der Erziehungsberechtigten. Im ambulanten Bereich waren die Kosten für eine Infektion mit dem *Influenza-* gefolgt vom *RS*-Virus am höchsten. Im stationären Bereich war die Gewichtung umgekehrt. Zusammenfassend stiegen die Kosten in beiden Bereichen aber mit der Schwere der jeweiligen Infektion und des Verlaufs an (Ehlken et al. 2005).

Die Behandlung erfolgte vorwiegend symptomatisch mittels Sauerstoff- und intravenöser Flüssigkeitsgabe sowie bronchodilatatorischer Maßnahmen mittels Inhalationen. Teilweise erfolgten systemische Cortisongaben, jedoch nur selten über eine Vernebelung. Ribavirin fand in Göttingen im Erfassungszeitraum 2002 – 2005, vermutlich aufgrund der umstrittenen Wirkung bzw. Nutzen, keine Anwendung (Wohl 2003). Die Antibiotikagabe erfolgte bei 74 % der Gesamtpopulation. Die Gabe erfolgte initial überwiegend intravenös und wurde im Verlauf meist auf eine orale Gabe umgestellt. Die gleichzeitige Antibiotikabehandlung als Prophylaxe einer möglichen bakteriellen Koinfektion hat sich in den letzten Jahren in mehreren Studien als nicht indiziert herausgestellt. Ein Einsatz von Antibiotika erscheint bei nosokomialen Infektionen, bei beatmeten Patienten, bei Kindern mit hohem Risiko aufgrund Vorerkrankungen und bei dem dringenden Verdacht auf eine bakterielle Beteiligung, wie z.B. bei Hinweisen für eine Sepsis, sinnvoll (Bloomfield et al. 2004). Umstritten bleiben die symptomatische Therapie mit vernebeltem Adrenalin, Salbutamol, Ipratropiumbromid und die systemische Gabe von Kortikosteroiden. Circa 90 % der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus vernebeltem Atrovent® und Salbutamol. Nur 8 % erhielten eine Behandlung mit vernebeltem Suprarenin®. Die Kombination von Beta-2-Mimetika (Salbutamol) und Ipratropiumbromid (Atrovent®) scheint keinen begünstigenden Einfluss auf die Länge des stationären Aufenthaltes zu haben, führt aber zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Bildes (Chowdhury et al. 1995). Die Studienlage zu vernebeltem Adrenalin weist ähnliche Tendenzen auf. Auch hier konnte keine signifikante Verkürzung des stationären Aufenthaltes erreicht werden (Wainwright et al. 2003).

Kortikosteroide werden vor allem aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung auf die Schleimhaut der Bronchialmuskulatur eingesetzt und sollen einen Rückgang der pulmonalen Obstruktion erreichen. Eine Suppression des Immunsystems mit dadurch verlängerter Virusausscheidung wird in dem entsprechenden Fall hingenommen. Ob der Einsatz von Kortikosteroiden sinnvoll ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Möglicherweise profitieren Patienten, die einen schweren Verlauf der RSV-Infektion erleiden und letztendlich einer Beatmung bedürfen, falls sie innerhalb der ersten Tage systemisch Kortikosteroide

erhalten. Nach einer solchen Behandlung konnte im Trachealaspirat ein Rückgang der quantitativen RSV-Besiedelung nachgewiesen werden (Buckingham et al. 2002). Ob diese Erkenntnis einen positiven Einfluss auf das klinische Bild und den Krankheitsverlauf hat, ist bisher noch nicht geklärt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Kortison- und der Placebogruppe konnte hinsichtlich Beatmungsdauer, Dauer der Intensivtherapie sowie der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes nicht erkannt werden (Buckingham et al. 2002). Eine weitere Studie von Garrison und dessen Forschungsgruppe konnte aber eine Verbesserung der Klinik innerhalb von 24 Stunden nach Applikation von Kortikosteroiden zeigen und darüber hinaus eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes und der Symptombdauer. Erkrankte mit eher milder Symptomatik scheinen aber nicht von einer Kortisontherapie zu profitieren (Buckingham et al. 2002). Ebenfalls unklar ist bisher, ob eine Therapie mit Steroiden einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung einer obstruktiven Atemwegserkrankung im späteren Verlauf des Lebens hat. Sollte sich aber durch den Einsatz von Kortikoiden der Krankheitsverlauf mildern lassen, wäre dies wiederum für die Zukunft interessant, denn wie folgend beschrieben, vermutet man einen Zusammenhang zwischen einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion und einer späteren obstruktiven Atemwegserkrankung (Garrison et al. 2000). Eine Gruppe um Cade führte eine Studie mit dem vernebelten topischem Steroid Budesonid durch. Dabei konnte weder eine bedeutende klinische Verbesserung in der Akutphase der RSV-Infektion erkannt, noch eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes erreicht werden (Cade et al. 2000). Eine nähere Untersuchung der Effekte durch Steroide mittels einer Kontrollgruppe war aber nicht Bestandteil der vorliegenden Studie.

Die Rate der Wiederaufnahmen lag in der DSM- ebenso wie in der vorliegenden Studie bei zwei Prozent. Ob zwischen den stationären Aufenthalten ein negativer RSV-Status vorlag, wurde nicht erhoben.

Das Ausmaß der Spätfolgen einer schweren Infektion mit dem RSV hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Erste Beschreibungen gehen bis in die siebziger Jahre zurück. Bereits damals fand man einen Zusammenhang zwischen einer durchgemachten Bronchiolitis im Alter unter 18 Lebensmonaten und eines zehn Jahre später bestehenden erhöhten Atemwegswiderstandes als Zeichen eines Asthma bronchiales (Kattan et al. 1977). Ein Bezug zu dem RSV sah man damals aber noch nicht, was vermutlich auf die fehlenden diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen sein dürfte. Neuere Studien assoziieren einen Zusammenhang zwischen einer schweren RSV-Infektion im Kindesalter, bei der die unteren Atemwege betroffen sind und der Entwicklung eines allergischen Asthmas, einer anderweitigen obstruktiven Atemwegserkrankung oder bronchialen Hyperreagibilität bis

zum Schuleintrittsalter. Dem Virus wird hierbei ein höheres Potential zugerechnet als dem Faktor der Vererbung einer familiären Atopie (Sigurs et al. 2000). Unklar ist bisher, inwiefern sich die Lungenfunktion im Rahmen einer RSV-Infektion verändert. Man vermutet, dass sich Veränderungen im Rahmen einer Reinfektion bilden, die aber ganz entscheidend durch das Lebensalter bei der Primärinfektion geprägt sind. Im Maus-Modell konnte nach einer Primärinfektion des Neugeborenen die Ausbildung eines hyperreagiblen Bronchialsystems nach einer Reinfektion gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte man keine Hyperreagibilität der Atemwege nachweisen, sofern eine Primärinfektion nach dem Abstillen der Mäuse erfolgt war. Mitunter verantwortlich ist hierfür die Konzentration von den TH-2-Zellen exprimierten Zytokin Interleukin-13. Eine Reinfektion förderte im Maus Modell die Bildung von Interleukin-13, das wiederum in Verdacht steht, die Entwicklung von eosinophilen Infiltraten sowie eine erhöhte Schleimproduktion zu fördern und dadurch die Bildung eines hyperreagiblen Bronchialsystems. Bei der zweiten Gruppe, die sich erst nach dem Abstillen primär infiziert hatte, konnte man keine erhöhte Konzentration von Interleukin-13 und auch keine eosinophilen Infiltrate in der bronchoalveolären Lavage feststellen. Dem von den TH-2-Zellen exprimierten Interleukin-13 könnte somit eine zentrale Rolle in der Entwicklung einer bronchialen Hyperreagibilität zukommen (Dakhama et al. 2005). Sollte sich dieses Modell tatsächlich auf den Mensch übertragen lassen, wäre es umso wichtiger, einer frühen Primärinfektion entgegen zu wirken. Hiermit werden sich in den nächsten Jahren sicherlich weitere Langzeitstudien befassen. Die aktuelle Impfpfempfehlung kommt diesen Erkenntnissen bereits im Rahmen der Risikoeinteilung unter mit Einbeziehung von „Kinderkrippenbesuch“ oder „Geschwisterkindern in externer Kinderbetreuung“ mit dem Ziel zur Vermeidung einer Primärinfektion entgegen.

6 Zusammenfassung

RSV ist weltweit die häufigste Ursache von unteren Atemwegserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Reinfektionen können in jedem Alter auftreten, verlaufen für gewöhnlich aber milder. RSV ist hochkontagiös und wird durch Tröpfcheninfektion übertragen. Alljährlich treten vorwiegend im Winter und Frühjahr Epidemien auf. Ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege haben Frühgeborene, junge Säuglinge, Hochrisikopatienten mit Immundefekten sowie Patienten mit pulmonaler Vorschädigung oder hämodynamisch wirksamen Herzfehlern. Die Letalität, die insgesamt sehr gering ist, ist bei Patienten mit diesen Grunderkrankungen deutlich erhöht. Durch einen frühzeitigen RSV-Antigennachweis ist es möglich, betroffene Patienten zu isolieren, um andere Patienten vor nosokomialen Infektionen zu schützen. Die Effizienz dieser Maßnahmen muss dem Krankenhauspersonal bzw. den Eltern bewusst sein oder werden.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über Risikoprofil, Symptomatik, den therapeutischen Interventionen und des Verlaufs bei Kindern, die innerhalb drei aufeinander folgender Kalenderjahre stationär in der Universitätskinderklinik Göttingen behandelt wurden gegeben. Von November 2002 bis November 2005 wurden 413 Sekretproben von Patienten mit dem Verdacht auf eine RSV-Infektion untersucht. Bei insgesamt 160 (39 %) der 413 Proben gelang ein RSV-Antigennachweis. In der Saison 2002/2003 zeichnete sich eine „frühe“ Saison mit einem fallstarken Monat Dezember ab, während hingegen sich die Saison 03/04 als „späte“ Saison mit den meisten Erkrankungen in den Monaten März und April darbot. Zum RSV-Antigennachweis aus Nasen-Rachen-Spülflüssigkeit wurden Schnellteste verwendet. Den größten Anteil der RSV-positiven Patienten der Gesamtpopulation stellte die Gruppe der Säuglinge bis sechs Monate dar. Bei der Erhebung des Risikoprofils waren „Geschwisterkinder“ gefolgt von der Gruppe der Frühgeborenen am größten. 13 % der RSV-positiven Patienten waren zu Beginn oder im Verlauf der stationären Behandlung intensivpflichtig. Die Behandlung bestand aus der symptomatischen Therapie mit i.v.-Flüssigkeitsgabe, Sauerstoffgabe sowie Inhalationen mit Beta-2-Mimetika und Ipratropiumbromid. Zur Vermeidung oder Behandlung einer bakteriellen Superinfektion wurden in 74 % der RSV-Erkrankungen Antibiotika eingesetzt. Eine Anwendung von Kortikoiden fand vorwiegend systemisch statt und in seltenen Fällen inhalativ. Das Apnoe-Bradycardie-Syndrom stellte mit einem Anteil von vier Prozent an der Gesamtpopulation die häufigste aufgetretene Komplikation dar. Die Hauptentlassdiagnose war eine „RSV-

Bronchitis“, gefolgt von der „RSV-Pneumonie“. Die Rate der nosokomialen Infektionen beträgt 7,5 %. Ein signifikant erhöhter Anteil der nosokomialen Infektionen zeigte sich in der Gruppe der Frühgeborenen mit einer zusätzlichen BPD mit zugleich bestehender Langzeitsauerstofftherapie. Die Rate der nosokomialen Infektionen war im Verlauf rückläufig. Als Ansatz zur Prävention wurden im Rahmen dieser Studie Fortbildungen für das Personal und andererseits Hygienegespräche für die Eltern erarbeitet. Ziel für die Zukunft sollte eine weitere Reduktion der nosokomialen Infektionen und die Weiterentwicklung bzw. Anpassung der Impf- und Prophylaxestrategien für Frühgeborene sein.

7 Literaturverzeichnis

Adams JM: Primary virus pneumonitis with cytoplasmatic inclusion bodies: study of an epidemic involving thirty-two infants, with nine deaths. *JAMA* 116:925-933 (1941)

Aintablian N, Walpita P, Sawyer M: Detection of *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in air samples from hospital rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:918-923 (1998)

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118:1774-1793 (2006)

Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C: Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 151:626-633 (1985)

Arnold JC: Human bocavirus in children. *Pediatr Infect Dis J* 29:557-558 (2010)

Arnold SR, Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, Langley JM, McDonald J, McDonald NE, Mitchell I: Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. Pediatric Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 18:866-869 (1999)

Aujard Y, Fauroux B: Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 96:9-14 (2002)

Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: 16th Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia (1999)

Bermingham A, Collins PL: The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:11259-11264 (1999)

Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J: Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 160: 541-547 (2001)

Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D: Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child* 83: 363-367 (2004)

Bruhn FW, Yeager AS: Respiratory syncytial virus in early infancy. Circulating antibody and the severity of infection. *Am J Dis Child* 131:145-148 (1977)

Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, Ottolini MG, Ramilo O, DeVincenzo JP: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 185:1222-1228 (2002)

Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 185:1222-1228 (2002)

Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I: Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Epub* 99:883-887 (2010)

Cane PA, Pringle CR: Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus: a review of the use of reverse transcription-polymerase chain reaction in the analysis of genetic variability. *Electrophoresis* 16:329-333 (1995)

Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G: Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study: IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 19:592-597 (2000)

Channock RM, Roizman B, Myers R: Recovery of infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent I. Isolation, properties and characterisation. *Am J Hyg* 66:281-290 (1957)

Chew FT, Doraisingham S, Ling AE, Kumarasinghe G, Lee BW: Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiol Infect* 121:121-128 (1998)

Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S: The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Pediatr* 15:77-84 (1995)

Collins PL, Chanock RM, Murphy BR: Respiratory syncytial virus. In *Fields virology*, 4th edn, pp 1443-1485. Edited by Kinpe DM & Howley PM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (2001)

Collins PL, McIntosh K, Channock RM: Respiratory syncytial virus. In: *Fields BN, Knipe DM, Howley PM,; Fields Virology*. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1313-1351 (1996)

Couch R, Englund J, Whimbey E: Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 102:2-9 (1997)

Dakhama A, Park JW, Taube C, Joetham A, Balhorn A, Miyahara N, Takeda K, Gelfand EW: The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 175: 1876-1883 (2005)

Dezateux C, Fletcher ME, Dundas I, Stocks J: Infant respiratory function after RSV-proven bronchiolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 155:1349-1355 (1997)

Domachowske, JB, Rosenberg, H.F.: Respiratory syncytial virus infection: immunresponse, immunopathogenesis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 12:298-309 (1999)

Duppenthaler A, Gorgievski-Hrisoho, Frey U, Aebi C: Two- year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection* 31:75-80 (2003)

Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, Forster J; PRIDE Study Group: Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr* 164:607-615 (2005)

Estripeaut D, Somers CS, Mejias A, et al. Mice inoculated with live respiratory syncytial virus (L-RSV) but not inactivated RSV demonstrate long-term RNA persistence and pulmonary function abnormalities. Presented at the Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 5–8, 2007; Toronto, Canada. Abstract No. 8220.

Illing, Classen: Klinikleitfaden Pädiatrie. Urban und Fischer. 6. Auflage (2003)

Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, Walsh EE: Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: clinical and epidemiologic findings. *J Am Geriatr Soc* 40:115-119 (1995)

Falsey AR, Walsh EE: Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *J Infect Dis* 177:463-466 (1998)

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM: Cardiac Synagis study group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 143:532-540 (2003)

Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP: Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res* 70:186-191 (2011)

Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA: Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 77:508-511 (1997)

Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, Berner R, Rohwedder A, Werchau H, Schumacher M, Tsai T, Petersen G: Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 163:709-716 (2004)

Forster J, Herting E, Liese J, Zielen S: Stellungnahme zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab. DGPI (2008)

Forster J, Hager A, Herting E, Liese J, Rose MA, Zielen S: Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. DGPI (2012)

Galea S, Vlahov D: Urban health: evidence, challenges, and directions. *Annu Rev Public Health* 26:341-365 (2005)

García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, Casas I: Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 45:585-591 (2010)

Garner JS: Guidelines for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:53-80 (1996)

Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL: Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 105:44 (2000)

Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, Mills J: Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 180:2009-2013 (1999)

Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL: Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 98:708-715 (1981)

Golding J, Emmett PM, Rogers IS: Does breast feeding protect against non-gastric infections? *Early Hum Dev* 49:105-120 (1997)

Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M: Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol* 28:319-323 (2008)

Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA: Respiratory syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 82:199-203 (1988)

Groothuis JR, Simoes E, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, Arrobio J, Meissner HC, Fulton DR, Welliver RC, Tristram DA, Siber GR, Prince GA, Van Raden M, Hemming VG: Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young Children. *N Engl J Med* 329:1524-1530 (1993)

Gruber C, Levine S: Respiratory syncytial polypeptides. III. The envelope-associated proteins. *J Gen Virol* 64:825 (1983)

Hall C, Geiman J, Douglas RJ: Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 141:98-102 (1980)

Hall C, Douglas RJ: Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 99:100-103 (1981)

Hall C, Douglas RJ, Schnabel K: Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 33:779-783 (1981)

Hall CB, Powell KR, MacDonald NE: Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 315:77-80 (1986)

Hall CB: Respiratory syncytial virus. In Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Diseases*. Philadelphia: W. Saunders and Co. 1653-1675 (1992)

Hall CB: Respiratory syncytial virus. In Zuckerman, AC, Banatvala JE, Pattison JR: *Principles and Practice of Clinical Virology*. Third edition. New York: John Wiley & Sons Ltd. 271-285 (1995)

Hall CB: Nosocomial respiratory syncytial virus infections: The "Cold War" has not ended. *J Infect Dis* 31:590-596 (2000)

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK: Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:1003-1032 (2009)

Hendry RM: Respiratory syncytial virus. In Lennette EH: Laboratory diagnosis of viral infections. New York: Marcell Dekker Inc. 692-702 (1992)

Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, Piedra PA: Effects of lower respiratory tract infections on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 103:619-626 (1999)

Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, Yonezawa S, Fujimoto K, Seto T, Tanaka K, Hattori H, Matsuoka O, Murata R: Sequential MRI, Spect and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. *Pediatr Radiol* 29:282-286 (1999)

Howard TS, Hoffman LH, Stang PE, Simoes EAF: Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: length of stay, charges, and mortality. *J Pediatr* 137:227-232 (2000)

Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Brdages CB, Finelli L: Hospitalized Patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April – June. *N Engl J Med* 361:1935-1944 (2009)

Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff, RA, Stewart CE: An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 89:405-421 (1969)

Karron RA, Wright PF, Crowe JE Jr, Clements-Mann ML, Thompson J, Makhene M, Casey R, Murphy BR: Evaluation of two live, cold passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. *J Infect Dis* 176:1428-1436 (1997)

Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, Levison H, Bryan AC, Reilly BJ: Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 59:683-688 (1977)

Kern S, Uhl M, Berner R, Schwoerer T, Langer M: Respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 108 children. *Eur Radiol* 11:2581-2584 (2001)

Kerr MH, Paton JY: Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Resp Crit Care Med* 159:1115-1118 (1999)

Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH: Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 89:422-434 (1969)

Knight V: *Mycoplasmal Infections of the Respiratory Tract*. Philadelphia: Lea & Febiger 1-235 (1973)

Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, Walsh EE, Freeman MW, Golenbock DT, Anderson LJ, Finberg RW: Pattern recognition receptors TLR4 and CD 14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 1:398-401 (2000)

- Laham FR, Trott AA, Bennett BL, Kozinetz CA, Jewell AM, Garofalo RP, Piedra PA: LDH concentration in nasal-wash fluid as a biochemical predictor of bronchiolitis severity. *Pediatrics* 125:225-233 (2010)
- Leclair J, Freeman J, Sullivan B: Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through a compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med* 317:329-334 (1987)
- Leader S, Kohlhase K: Recent trends in severe respiratory syncytial virus among US infants. *J Pediatr* 143:127-132 (2003)
- Levine S, Klaiber-Franco R, Paradiso PR: Demonstration that Glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 68:2521 (1987)
- Li X, Sambhara S, Li CX, Ewasyshyn M, Parrington M, Caterini J, James O, Cates G, Du RP, Klein M: Protection against respiratory syncytial virus infection by DNA immunization. *J Exp Med* 188:681-688 (1998)
- Lopez JA, Bustos R, Orvell C, Berois M, Arbiza J, Garcia-Barreno B, Melero J: Antigenic Structure of Human Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein. *J Virol* 72:6922-6928 (1998)
- Lyon JL, Stoddard G, Ferguson D, et al.: An every other year cyclic epidemic of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 97:152-153 (1996)
- Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM: Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 106:520-526 (2000)
- Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PLK: Prospective controlled study of four infection-controlled procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 340:1079-1083 (1992)
- Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS: Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis* 186:839-842 (2002)
- Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE: Respiratory syncytial virus infections in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:777-781 (1996)
- Morris JA, Blount RE Jr, Savage RE: Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 92:544-549 (1956)
- Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ: Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 22:857-62 (2003)
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1545-55 (2010)

Nishimura T, Suzue J, Kaji H: Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants. *Pediatr Int* 51:812-816 (2009)

Numa AH, Williams GD, Dakin CJ: The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*; 164:86-91 (2001)

Paes B, Cole M, Latchmann A, Pinelli J: Predictive value of the respiratory syncytial virus risk-scoring tool in the term infant in Canada. *Curr Med Res Opin* 25:2191-2196 (2009)

Parrott RH, Kim WH, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM: Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 98:289-300 (1973)

Parrott RH, Kim HW, Brandt CD, Chanock RM: Respiratory syncytial virus in infants and children. *Prev Med* 3:473-480 (1974)

Peebles RS Jr, Sheller JR, Collins RD, Jarzecka K, Mitchell DB, Graham BS: Respiratory syncytial virus (RSV)-induced airway hyperresponsiveness in allergically sensitized mice is inhibited by live RSV and exacerbated by formalin-inactivated RSV. *J Infect Dis* 182:671-677 (2000)

Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ: Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 79:2221-2229 (1998)

Piedra PA, Englund JA, Glezen P: Respiratory syncytial virus and parainfluenzavirus. In Douglas DR, Richard JW, Frederick GH: *Clinical Virology*. New York, San Francisco: Churchill Livingstone Inc. 787-817 (1997)

Puppe W, Weigl JA, Aron G, Gröndahl B, Schmitt HJ, Niesters HGM, Groen J: Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol* 30:165-174 (2004)

Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A: Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *J Pediatr* 119:837-842

Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A, Devlieger H: Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. *Acta Paediatr* 93:847-849 (2004)

Renesse A, Schildgen O, Klinkenberg D, Müller A, von Moers A, Simon A for the DSM RSV Study Group: Respiratory syncytial virus infection in Children Admitted to Hospital but Ventilated Mechanically for Other Reasons. *J Med Virol* 81:160-166 (2009)

Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, Spier S: Cellular immunity is activated and a TH-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 30:584-593 (1997)

Perez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 361:680-689

Sarkkinen HK, Halonen PE, Arstila PP, Salmi AA: Detection of respiratory syncytial, parainfluenza type 2 and adenovirus antigens by radioimmunoassay and enzyme immunoassay on nasopharyngeal specimen from children with acute respiratory disease. *J Clin Microbiol* 13:258-265 (1981)

Schmaltz AA: Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab. 1-9 (2006)

Segala C, Poizeau D, Mesbah M, Willems S, Maidenberg M: Winter air pollution and infant bronchiolitis in Paris. *Environ Res* 106:96-100 (2008)

Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1501-1507 (2000)

Simeos EAF, Tan DHS, Ohlsson A, Sales V, Wang EEL: Respiratory syncytial virus vaccine; A systematic overview with emphasis on RSV subunit vaccines. *Vaccine* 20:954-960 (2001)

Simoes EAF, Groothuis, JR: Respiratory Syncytial Virus – the story so far. *Respir Med* 96:15-24 (2002)

Simon A, Ammann R, Wilkesmann A, Eis-Hübinger A, Schildgen O, Weimann E, Peltner H, Seiffert P, Süß-Grafeo A, Groothuis J, Liese J, Pallacks R, Müller A, DSM RSV Paed Study Group: Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 166:1273-1283 (2007)

Simon A, Müller A, Khurana K, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Kamin W, Schaible T, Wadas K, Ammann RA, Wilkesmann A; DSM RSV Paed Study Group: Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection-results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hygn Environ Health* 211:241-250 (2008)

Sommer C, Resch B, Simoes EAF: Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 5:144-54 (2011)

Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA: Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 76:210-214 (1997)

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354: 541-545 (1999)

Streckert HJ, Humbert B, Philipou S, Forster J: Effect of the humoral immune response on the pathogenesis of respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Immun Infekt* 21:75-77 (1993)

The PREVENT Study Group: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalisation among premature infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globuline prophylaxis. *Pediatrics* 99:93-99 (1997)

The impact study group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531-537 (1998)

- Vos GD, Rijtema MN, Blanco CE: Treatment of respiratory failure due to respiratory syncytial virus pneumonia with natural surfactant. *Pediatr Pulmonol* 22:412-415 (1996)
- Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Barber S, Price D, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 349:27-35 (2003)
- Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB: Severity of respiratory syncytial virus is related to virus strain. *J Infect Dis* 175:814-820 (1997)
- Waris M: Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis* 163:464-469 (1991)
- Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ: Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 452-459 (2001)
- Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ: Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 30:186-192 (2002)
- Wenzel R, Deal E, Hendley J: Hospital-acquired viral respiratory illness on a pediatric ward. *Pediatrics* 60:367-371 (1977)
- Whimbey E, Couch RB, Englund JA, Andreeff M, Goodrich JM, Raad II, Lewis V, Mirza N, Luna MA, Baxter B: Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 21:376-379 (1995)
- Wilkesmann A, Amman R, Schildgen O, Eis-Hübinger A, Müller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis J, Simon A and the DSM RSV Ped Study Group: Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J* 26:485-491 (2007).
- Willers H: Respiratory syncytial virus. In Burkhardt, F: *Mikrobiologische Diagnostik*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 364-366 (1995)
- Williams KM, Jackson MA, Hamilton M: Rapid Diagnostic Testing for URIs in Children: Impact on Physician Decision Making and Cost. *Infect Med* 19:109-111 (2002)
- Wohl ME, Chernick V: Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 349:82-83 (2003)
- Young DF, Didcock L, Goodbourn S, Randall RE: Paramyxoviridae use distinct virus-specific mechanisms to circumvent the interferon response. *J Virol* 269:383-390 (2000)
- Yui I, Hoshi A, Shigeta Y, Takami T, Nakayama T: Detection of human respiratory syncytial virus sequences in peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 70:481-489 (2003)
- Zachariah P, Shah S, Gao D, Simoes EA: Predictors of the duration of the respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J* 28:772-776 (2009)

8 Danksagung

An erster Stelle danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. E. Herting herzlich für die kompetente Unterstützung und Förderung meiner Arbeit, insbesondere in der Zeit nach seinem Weggang von der Universität Göttingen an die Universität Lübeck.

Herrn Prof. Dr. B. Erdlenbruch bin ich sehr dankbar für die hilfreiche Unterstützung meiner Studie in den Jahren 2004 und 2005.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. G. Stichtenoth verpflichtet für seine ständige Bereitschaft, meine Arbeit durchzusehen und zu korrigieren.

Meine Dankbarkeit gilt auch Frau H. Gundlach, für die wertvollen Beiträge zum Zustandekommen meiner Arbeit durch sachgerechte Erstellung sämtlicher Hilfsmaterialien und der Erledigung redaktioneller Probleme.

Abschließend danke ich noch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors der Pädiatrie I sowie des mikrobiologischen Instituts der Universität Göttingen für die tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung der anfallenden RSV-Tests.

9 Curriculum Vitae

SEBASTIAN PFEFFER

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

- Familienstand: verheiratet, einen Sohn
- Nationalität: deutsch
- Alter: 34 Jahre
- Geburtsort: Sigmaringen
- Eltern: Horst Pfeffer, Oberstudiendirektor a.D.
Hiltrud Pfeffer, Lehrerin a.D.
- Geschwister: Cornelius Pfeffer (37) – Arzt
Christoph Pfeffer (31) – Student

AKTUELLE TÄTIGKEIT

Facharzt für Innere Medizin in Weiterbildung Teilgebiet Kardiologie

SCHULABSCHLUSS

- 1998 Allgemeine Hochschulreife

BERUFSAUSBILDUNG / BERUFSERFAHRUNG

03/1997 – 07/2000 Ausbildung zum Rettungsassistenten an dem Fachinstitut für Notfallmedizin in Heilbronn

- Abschluss mit staatlicher Prüfung
- Berufsbezeichnung: Rettungsassistent

STUDIUM

04/2000 – 11/2006 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen

- Abschluss mit Staatsexamen 2006

FAMULATUREN

02/2003 – 03/2003

Allgemeine Chirurgie, KKH Sigmaringen

09/2003 – 10/2003

Anästhesie, KKH Sigmaringen

02/2004 – 03/2004

Pathologie, Prof. Füzesie, Universitätsmedizin Göttingen

09/2004 – 10/2004

Notaufnahme (T+N) Innere Medizin, Universitätsmedizin Göttingen

PRAKTISCHES JAHR

2005 / 2006

- Tertial Chirurgie am Krankenhaus Herzberg (Allgemein-, Vsizeral- und Gefäßchirurgie sowie Unfallchirurgie und Orthopädie)
- Tertial Innere Medizin am Krankenhaus Herzberg (Kardiologie und Gastroenterologie)
- Wahltertial Pädiatrie an der UMG Göttingen (pädiatrische Onkologie sowie Säuglings- und Kleinkinder-Station)

PROMOTION

seit 2003 am Zentrum Pädiatrie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Herting

„Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) an der Universitätskinderklinik in Göttingen in den Jahren 2002 – 2005. Risikoprofil, Symptome, Interventionen und Verlauf von stationär behandelten Patienten“

Beendigung der Erfassung 2005

Auswertung 2006

BERUFLICHER WERDEGANG

- 11/2006-11/2011 Evangelisches Vereinskrankenhaus Hann. Münden, Klinik für Innere Medizin, Chefarzt Dr. med. K. Meyer-Kirchner
- 12/2011-12/2012 Praxis Dr. med. J. Herzig, Facharzt für Lungenheilkunde
- 01/2013 Eichsfeld Klinikum Worbis, Fachabteilung Kardiologie, Chefarzt Dr. med. S. Schmidt-Schweda
- Spezielle Qualifikationen:
 - 07/2009 Landesärztekammer Niedersachsen Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
 - 03/2010 Landesärztekammer Niedersachsen Fachkunde im Strahlenschutz nach der RÖV Notfalldiagnostik
 - 11/2013 Landesärztekammer Thüringen Facharzt für Innere Medizin