

Aus der
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II
Pädiatrische Pneumologie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum
Marburg

Titel:

Klinische Symptomatik und Verlauf viraler Atemwegsinfektionen bei Säuglingen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Monika Bauck aus Limburg

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 01.06.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Human Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. rer. Nat. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr PD Dr. med. Wilfried Nikolaizik

1.Korreferent: Herr Prof. Dr. med. Bernd Schmeck

„Das Wichtigste ist, dass man nicht aufhört zu fragen.“

-Albert Einstein-

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Krankheitsbilder.....	8
1.1.1 Bronchiolitis	8
1.1.2 Obstruktive Bronchitis	9
1.1.3 Pneumonie.....	9
1.1.4 Virale stenosierende Laryngotracheitis acuta.....	10
1.2 Erregerspektrum.....	10
1.2.1 Humanes respiratorisches Synzytialvirus.....	11
1.2.2 Humanes Metapneumovirus	13
1.2.3 Humanes Rhinovirus.....	15
1.2.4 Humanes Bocavirus.....	16
1.2.5 Humanes Coronavirus	18
1.2.6 Humanes Parainfluenzavirus	20
1.2.7 Humanes Enterovirus.....	21
1.2.8 Humanes Adenovirus.....	22
1.3. Therapie	23
1.3.1 Allgemeine, supportive Maßnahmen	24
1.3.2 Inhalationstherapie.....	25
1.3.3 Kortikosteroide.....	26
1.3.4 Virostatika und Antibiotika.....	26
1.3.5 Sauerstoffgabe und Atemunterstützung	26
1.3.6 Prophylaxe.....	27
1.4. Spätfolgen	28
1.5. Ziele der Studie	29
2. Material und Methode	31
2.1 Studiendesign	31
2.2. Patientenkollektiv	31
2.3 Untersuchung, Ersteinschätzung.....	33
2.4 Labor.....	35
2.5 Therapie	38
2.6 Statistische Analyse	39
3. Ergebnisse	41

3.1 Demographische Verteilung	41
3.1.1 Demographische Verteilung der gesamten Studienpopulation	41
3.1.2 Demographische Verteilung innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen.....	42
3.2 Erregerspektrum.....	44
3.2.1 Erregerspektrum der Gesamtkohorte	44
3.2.2 Erregerspektrum der Non- RSV Monoinfektionen	45
3.2.3 Erregerspektrum der Mischinfektionen	45
3.3 Jahreszeitliches Auftreten der Infektionen	48
3.3.1 Jahreszeitliches Auftreten innerhalb der 4 Hauptgruppen	48
3.3.2 Jahreszeitliches Auftreten innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen.....	49
3.4 Erkrankungsspektrum.....	50
3.4.2 Erkrankungsspektrum der Monoinfektionen	52
3.4.3 Erkrankungsspektrum der Mischinfektionen.....	54
3.4.2 Erkrankungsspektrum innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen.....	55
3.5 Aufnahmedaten	56
3.5.1 Aufnahmedaten innerhalb der Gesamtkohorte	56
3.5.2 Aufnahmedaten der Non- RSV Monoinfektionen.....	57
3.6 Klinische Präsentation	58
3.6.1 Klinische Präsentation innerhalb der Gesamtkohorte	58
3.6.2 Klinische Präsentation innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen	62
3.7 Laborparameter	66
3.7.1 Laborparameter innerhalb der Gesamtkohorte.....	66
3.7.2 Laborwerte innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen	67
3.8 Stationärer Verlauf	68
3.8.1 Stationärer Verlauf innerhalb der Gesamtkohorte	68
3.8.2 Stationärer Verlauf innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen.....	70
3.9 Komplikationen.....	72
3.9.1 Komplikationen innerhalb der Gesamtkohorte.....	72
3.9.2 Komplikationen innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen	75
3.10 Therapie	78
3.10.1 Therapie der Gesamtkohorte	78
3.10.2 Therapie innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen	80
3.11 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf nach Alter (<6 vs. >6 Monate).....	82
3.12 Vergleich der Therapieformen hypertoner Kochsalzlösung + Salbutamol vs. isotoner Kochsalzlösung	87
4. Diskussion.....	91

4.1. Viruspathogenität	91
4.2 Jahresverteilung	95
4.3 Klinisches Spektrum	96
4.4 Komplikationen und Sauerstoffbedarf	98
4.5 Stationärer Aufenthalt und Therapie	103
4.6 Limitationen	109
4.7 Schlussfolgerungen und Zukunftsaussichten	109
5. Zusammenfassung	111
6. Summary	112
7. Literaturverzeichnis	114
8. Anhang	122
8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	122
8.2 Danksagung	122
8.3 Einverständniserklärung	123
Patienteneinverständniserklärung zur Studie	123
„„Klinische Symptomatik und Verlauf viraler Atemwegsinfektionen bei Säuglingen“	123
8.4 Studienbeschreibung für Eltern	124

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CrP	C- reaktive Protein
CX3CR1	CX3 Chemokin Rezeptor1
DNA	deoxyribonucleic acid
dNTP	Desoxyribonukleosid-Triphosphat
F- Protein	Fusions- Protein
G- Protein	Adhäsions- Protein
HBoV	humane Bocavirus
HFNC	High Flow Nasal Cannula
hMPV	humane Metapneumovirus
HSPGs	Nukleolin oder der heparan sulfate proteoglycans
kg	Kilogramm
L/Min.	Liter/Minute
LTRI	Infektionen der unteren Atemwege
m	männlich
Mischinf.	Mischinfektionen
Monoinf.	Monoinfektionen
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NIV	non-invasive ventilation
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PID	Persönlichen Indentifikationsnummer
RKI	Robert Koch Institut
RNA	ribonucleic acid
RSV	respiratorisches Synzytialvirus
RV	Rhinovirus
Sh	small hydrophobic
TLR4	Toll like Zell Rezeptor 4
URTI	Infektionen der oberen Atemwege
vs.	versus

w	weiblich
WMA	World Medical Association

Abbildungsverzeichnis

Abb.1- 1: Pub Med: Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New	12
Abb.1- 2: PubMed; A newly discovered human pneumovirus	14
Abb.1- 3: Human bocavirus in children: mono-detection	17
Abb.1- 4: The cell-free-supernatant from these cells revealed the presence of coronavirus-like particles by negativ contrast electron mikroskopy at x140,000; Fouchier et. Al., 2004	19
Abb.2- 1: Röntgen Thorax Säugling: Bronchopneumonie und Überblähung aus der Kinderklinik UKGM Marburg.....	35
Abb. 2- 2: Röntgen Thorax Säugling: Pneumonie mit Oberlappenatelektase aus der Kinderklinik UKGM Marburg.....	35
Abb. 3- 1: Erregerspektrum der gesamten Fallkohorte (Fallzahlen)	44
Abb. 3- 2: Erregerspektrum innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen Fallkohorte (Fallzahlen) 45	
Abb. 3- 3: Zusätzliche Erreger bei Mischinfektionen mit RSV (Häufigkeit in Fallzahlen).....	46
Abb. 3- 4: Erreger innerhalb der Mischinfektionen ohne RSV (Häufigkeit in Fallzahlen)	47
Abb. 3- 5: Jahreszeitliche Auftreten der Gesamtkohorte von Oktober 2017 bis März 2020 (Fallzahlen).....	48
Abb. 3- 6: Jahreszeitliche Auftreten der einzelnen Erregergruppen (Fallzahlen)	49
Abb. 3- 7: Jahreszeitliche Auftreten innerhalb der Non-RSV gruppe Monoinfektionen (Fallzahlen).....	50
Abb. 3- 8: Erkrankungsverteilung der Gesamtkohorte (Fallzahlen)	51
Abb. 3- 9: Erregerverteilung innerhalb der einzelnen Erkrankungen (Fallzahlen)	52
Abb. 3- 10 Erkrankungsverteilung der RSV Gruppe (Fallzahlen)	53
Abb. 3- 11: Erkrankungsverteilung der Non-RSV Gruppe (Fallzahlen)	53
Abb. 3- 12 Erkrankungsverteilung innerhalb der Mischinfektionen mit RSV (Fallzahlen).....	54
Abb. 3- 13: Erkrankungsverteilung innerhalb der Mischinfektionen ohne RSV (Fallzahlen)	54
Abb. 3- 14: Erkrankungsverteilung innerhalb der Non-RSV Gruppe (Fallzahlen)	55
Abb. 3- 15: Aufenthaltsdauer mit Median der Gesamtkohorte (Tage)	69
Abb. 3- 16: Aufenthaltsdauer mit Median innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen (Tage)	71
Abb. 3- 17: Radiologische Veränderungen innerhalb der Gesamtkohorte (Prozent)	73
Abb. 3- 18: Radiologische Veränderungen innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen (Prozent) 76	
Abb. 3- 19: Notwendigkeit systemischer Antibiotika der Gesamtkohorte (Prozent)	80
Abb. 3- 20: Notwendigkeit systemischer Antibiotika innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen (Prozent).....	82
Abb. 3- 21: Aufenthaltsdauer mit Median in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen).....	84
Abb. 3- 22: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen)	85
Abb. 3- 23: Notwendigkeit systemischer Antibiotika in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen)	87
Abb. 3- 24: Aufenthaltsdauer mit Median in Abhängigkeit der Basisinhalationen (RSV Monoinfektionen).....	88

Abb. 3- 25: Notwendigkeit systemischer Antibiotika in Abhängigkeit Basisinhalationen (RSV Monoinfektionen).....	90
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3- 1: Demographische Verteilung der Gesamtkohorte	42
Tabelle 3- 2: Demographische Verteilung innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen.....	43
Tabelle 3- 3: Basisdaten bei der stationären Aufnahme der Gesamtkohorte	57
Tabelle 3- 4: Basisdaten bei der stationären Aufnahme innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	58
Tabelle 3- 5: Respiratorische Präsentation der Gesamtkohorte	60
Tabelle 3- 6: Fieber innerhalb der Gesamtkohorte	61
Tabelle 3- 7: Begleitsymptomatik innerhalb der Gesamtkohorte	62
Tabelle 3- 8: Respiratorische Präsentation innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	64
Tabelle 3- 9: Fieber innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	65
Tabelle 3- 10: Begleitsymptome innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen.....	66
Tabelle 3- 11: Laborparameter der Gesamtkohorte	67
Tabelle 3- 12: Laborparameter innerhalb der Non-RSV Gruppe Monoinfektionen.....	68
Tabelle 3- 13: Vitalparameter im stationären Verlauf der Gesamtkohorte.....	70
Tabelle 3- 14: Vitalparameter im stationären Verlauf innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	72
Tabelle 3- 15: Nachweis von Bakterien innerhalb der Gesamtkohorte	72
Tabelle 3- 16: Sauerstoffbedarf und Atemunterstützung der Gesamtkohorte	75
Tabelle 3- 17: Bakteriennachweis innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	76
Tabelle 3- 18: Sauerstoffbedarf und Atemunterstützung innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen	77
Tabelle 3- 19: Zusätzliche Therapie zur Basistherapie bei der Gesamtkohorte	79
Tabelle 3- 20: Zusätzliche Therapie zur Basistherapie bei der Non-RSV Monoinfektionen	81
Tabelle 3- 21: Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Alter.....	83
Tabelle 3- 22: Sauerstofftherapie und Atemunterstützung in Abhängigkeit vom Alter	86
Tabelle 3- 23 Alter, Sauerstofftherapie und Atemunterstützung bei RSV Monoinfektionen in Abhängigkeit von Basisinhalation (NaCl 3% vs. NaCl 0,9%).....	89

1. Einleitung

Der häufigste Grund für einen akuten stationären Aufenthalt im Säuglingsalter stellt der Atemwegsinfekt dar (Simoes et al., 2002). In dem Zeitraum der vorliegenden Studie (Oktober 2017- März 2020) waren dies 302 Säuglinge im Mutter- Kind- Zentrum Marburg. Davon machten 86 Prozent virale Infektionen aus.

Die jährlichen Gesundheitskosten in der Medizin für die stationäre Behandlung in der Pädiatrie durch Infektionen der unteren Atemwege sind beträchtlich. Jährlich entstehen dadurch in der Bundesrepublik Deutschland Kosten von ungefähr 200 Millionen bei Kindern im Alter von 0-36 Monaten (Ehlken et al., 2005). Allein auf Grund von Infektionen durch den humanen respiratorischen Synzytialvirus (RSV) erfolgen jährlich ca. 12.000 Krankenhaus Einweisungen in den Vereinigten Staaten von Amerika (Welliver et al., 2003). Auch wenn die Mortalität bei unteren Atemwegsinfektionen in den westlichen Industrieländern insgesamt niedrig ist, stellt er laut der WHO (2020) weltweit die häufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren dar.

Atemwegsinfekte werden klassischerweise nach der Etage der Infektion eingeteilt. Die Infektionen der oberen Atemwege (Upper respiratory tract infection, URTI) wie Rhinitis („Erkältung“) sowie im Säuglingsalter eher untypisch die Otitis oder Tonsillitis, führen seltener zu einer stationären Aufnahme und werden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Die Studie befasst sich mit viralen Infektionen der unteren Atemwege (Lower respiratory tract infection, LRTI). Dies sind Erkrankungen der Trachea, der Bronchien und des Lungenparenchyms. Die Krankheitsbilder sind im Einzelnen die stenosierende Laryngotracheitis acuta, die obstruktive Bronchitis, die Bronchiolitis und die Pneumonie.

Die typische Indikation für eine stationäre Aufnahme bei Säuglingen mit einem unteren Atemwegsinfekt ist eine zunehmende respiratorische Symptomatik mit Dyspnoe, drohender respiratorischer Erschöpfung und Sauerstoffbedarf sowie eine Trinkschwäche. Anhaltendes Fieber, der Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und die Verschlechterung des Allgemeinzustandes sind ebenfalls häufige Gründe für eine stationäre Behandlung. Bei einer nachgewiesenen Infektion mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV) werden auch bei aktuell stabiler klinischer Situation sehr junge Säuglinge, v.a. Säuglinge unter 2 Monaten, stationär aufgenommen, da eine RSV Infektion zu plötzlichen zentralen Apnoen meistens mit

Bradykardien bis hin zu einer Reanimation führen können. Dies wird vermutlich durch eine Störung des Atemzentrums vom Virus selbst verursacht (von Mutius et al., 2013). Ob dies auch für die anderen respiratorischen Viren gilt, ist noch nicht ausreichend untersucht.

1.1 Krankheitsbilder

1.1.1 Bronchiolitis

Der Begriff der Bronchiolitis ist international nicht einheitlich definiert. In manchen Ländern u.a. den USA und einigen europäischen Ländern werden damit alle bis ins 2. - 3. Lebensjahr auftretenden viralen Infektionen der unteren Atemwegsinfektionen mit obstruktiver Komponente bezeichnet. Ich beziehe mich bei dem Begriff einer Bronchiolitis auf die Definition, die sich in Deutschland, vielen europäischen Ländern, Australien und Neuseeland etabliert hat (von Mutius et al., 2013).

Eine Bronchiolitis ist nach dieser Definition eine im ersten Lebensjahr durch Viren verursachte Entzündung der kleinsten Atemwege, den sogenannten Bronchiolen. Der Krankheitsgipfel liegt dabei zwischen 3 und 6 Monaten. Bei der Erkrankung kommt es in den Bronchiolen zu einer Schleimhautschwellung mit vermehrter Sekretbildung, zusätzlich entwickelt sich ein peribronchiales, interstitielles Infiltrat. Weiterhin entstehen durch die vorliegende Infektion eine Nekrose der respiratorischen Epithelzellen sowie eine Schädigung der Zilien mit Herabsetzung der mukoziliären Clearance. Durch Abschilferung des nekrotischen Epithels sowie dem vermehrten Sekret und der Schleimhautschwellung kommt es zu einer Verlegung der kleinen Atemwege und einer deutlichen Zunahme des Atemwegswiderstandes bis hin zur Ausbildung von Atelektasen. Das nekrotische Material kann andererseits durch einen Ventilmechanismus auch zu einer Überblähung (Air Trapping) der entsprechenden Lungenabschnitte führen (von Mutius et al., 2013).

Die Pathophysiologie erklärt somit gut, warum viele Therapien nicht optimal greifen können und die Behandlung der Bronchiolitis auch heutzutage noch eine medizinische Herausforderung darstellt.

Die Pathophysiologie ist v.a. anhand des RS Virus untersucht wurden. Bei dem humanen Metapneumovirus zeigten sich in einer Studie in sechs Proben einer bronchoalveolären Lavage sowie in drei Lungenbiopsien bei Kindern im Alter von 1-16 Jahren ebenfalls

Zelldegenerationen und Nekrosen des respiratorischen Epithels, somit fehlen aber auch hier Daten für das Säuglingsalter (Vargas et al., 2004). Ob die Pathophysiologie der RSV Bronchiolitis gleichzusetzen ist mit den pathophysiologischen Vorgängen bei Infektionen durch andere Viren ist unklar. Vielleicht ist dort der Weg ein anderer und somit tun sich evtl. auch andere therapeutische Optionen auf und andere Komplikationen.

1.1.2 Obstruktive Bronchitis

Die obstruktive Bronchitis führt durch eine virale Infektion zu dem Symptomkomplex aus Husten, (end-) expiratorischen Pfeifen und Giemen, Tachypnoe, Einziehungen und einer Lungenüberblähung. Bei der obstruktiven Bronchitis entstehen die Beschwerden im Gegensatz zur Bronchiolitis durch entzündliche Veränderungen im Bereich der Bronchien mit einem peribronchialen Infiltrat, Schwellung der Bronchialschleimhaut sowie einem Spasmus der Bronchialmuskulatur und auf diesem Wege zu einem erhöhten Atemwegswiderstand. Vereinzelt obstruktive Episoden treten bis zum Vorschulalter bei jedem 3. Kind auf. Hier ist der häufigste gefundene Erreger laut Literatur der Rhinovirus (von Mutius et al., 2013). Aber auch RS Viren, Metapneumo-, Corona- Boca-, Adeno- und Parainfluenza Viren gehören zu dem möglichen Erregerspektrum.

Die pathophysiologische Ursache ist zum einen, die durch den Virus hervorgerufene lokale Entzündungsreaktion in den Bronchien. Dabei werden vasoaktive Peptide, Zytokine und Interferone freigesetzt. Diese führen zu einem Ödem und aktivieren Neutrophile und in geringem Maße mononukleären Zellen sowie laut wenigen Studien auch Eosinophile. Die Neutrophilen setzen potente Elastase frei, die dann zu einer vermehrten Mukusbildung durch Stimulierung der Becherzellen führt sowie zu einer Aktivierung der Bronchialmuskulatur mit Hyperreagibilität und Bronchospasmus. Weiterhin kommt es durch den Virus zu einer direkten Schädigung der bronchialen Epithelzellen mit Denudation der Hustenrezeptoren (von Mutius et al., 2013).

1.1.3 Pneumonie

Eine Pneumonie ist definiert als akute Infektion der unteren Atemwege mit Einbeziehung des interstitiellen Lungenparenchyms und/oder der Alveolaren. Die Bronchien und

Bronchiolen sind nur wenig betroffen. Die Kinder weisen dabei respiratorische Symptome mit Zeichen der erhöhten Atemarbeit, Tachydyspnoe sowie Fieber oder subfebrilen Temperaturen und einen reduzierten Allgemeinzustand auf. Radiologisch lassen sich Infiltrate nachweisen, nicht selten auch, v.a. bei viraler Genese, Atelektasen und eine Überblähung.

Eine virale Pneumonie weist in der Regel lymphozytäre Infiltrationen im Sinne einer interstitiellen Pneumonitis auf. Der Übergang einer Bronchiolitis zu einer Pneumonie ist oft fließend.

Eine Pneumonie kann primär durch die hier in der Studie untersuchten Viren oder sekundär durch eine bakterielle Superinfektion hervorgerufen werden. Primär durch Bakterien verursachte Pneumonien (20% aller Pneumonien) werden in dieser Studie nicht erfasst (von Mutius et al., 2013). Je jünger das Kind ist, desto wahrscheinlicher ist ein virale Genese der Pneumonie.

1.1.4 Virale stenosierende Laryngotracheitis acuta

Bei der stenosierenden Laryngotracheitis kommt es im Rahmen eines viralen Infektes zu einer Schleimhautschwellung im subglottischen Bereich sowie oft der oberen Trachea mit initial inspiratorischen, bei zunehmender Schwellung auch expiratorischen Stridor, bellenden Husten und Heiserkeit. Der Altersgipfel liegt bei 10 bis 48 Monaten. Kleine Säuglinge unter 6 Monaten sind selten betroffen und es muss dann stets an mögliche Differentialdiagnosen gedacht werden, wie z. B. einem Hämangiom im subglottischen Bereich. Dieses kann sich durch den akuten Infekt mit zusätzlicher Schleimhautschwellung klinisch bemerkbar machen. Eine weitere Differentialdiagnose ist eine Laryngotracheomalazie. Beide Krankheitsbilder haben jedoch auch im Gesunden meist eine geringer ausgeprägte Klinik mit auffälligem Atemgeräusch. Schwere Verläufe eines viralen Krupps und ein frühes, untypisches Alter kommen aber auch bei Influenza-, Rhino-, Adeno- und RS- Viren vor.

1.2 Erregerspektrum

Um die phänotypische Heterogenität einzelner Viruserkrankungen und ihrer Komplikationen und Therapiemöglichkeiten besser verstehen zu können, ist es notwendig hier den aktuellen Kenntnisstand der einzelnen Virusinfektionen zu

skizzieren. Gerade bei den Viruserkrankungen, die erst in den letzten Jahren entdeckt wurden, bestehen teils noch widersprüchliche Daten bezüglich ihrer Pathogenität sowie Pathophysiologie. Auch welche klinischen Erscheinungsbilder sie in welchem Maße hervorrufen, ist noch nicht vollständig geklärt.

1.2.1 Humanes respiratorisches Synzytialvirus

Das respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein umhülltes RNA Virus und gehört zu der Familie der Paramyxoviridae (Genu Orthopneumovirus) . Es wurde erstmals 1956 von Mooris und Kollegen bei Schimpansen beschrieben (Morris et al., 2015). Ein Jahr später (1957) wurde RSV von dem Kinderarzt und Virologen Robert M. Chanock bei pädiatrischen Patienten im Rachenabstrich nachgewiesen.

RSV besitzt eine doppelschichtige Lipidhülle, in die Glykoproteine eingelagert sind. Darunter ein Fusions (F)- und ein Adhäsions-(G) Protein und es hat einen Durchmesser von 150 – 300 nm. Das Virus wird in den Typ A mit 137 Subtypen und Typ B mit 84 Subtypen unterteilt. Diese unterscheiden sich in der Antigenstruktur des G- Proteins (Martinello et al., 2002).

Die Einschleusung vom Virus in die Wirtszelle kann über unterschiedliche Wege erfolgen. Das G- Protein kann dabei über verschiedene Rezeptoren an die Wirtszelle binden (Attachment). Dazu gehören u.a. der CX3 Chemokin Rezeptor1 (CX3CR1), Toll like Zell Rezeptor 4 (TLR4), Nukleolin oder die Heparansulfatproteoglykane (HSPGs). Die Anheftung kann ebenfalls durch das G- und F- Protein gemeinsam erfolgen. Das F- Protein ist entscheidend für die Einschleusung in die Wirtszelle über Verschmelzung der Hüllmembran mit der Zellmembran der Zielzelle und der anschließenden Penetration. Dadurch erfolgt die Freisetzung vom Virusgenom in die Zellmatrix. Dort finden die Replikation und Transkription des Virus statt. Das F- Protein ist auch für die Bildung von Synzytien zwischen der bereits infizierten Zelle und der Nachbarzelle und somit der Virusverbreitung verantwortlich (Pastey et al., 1999). Die Freisetzung der gereiften Viruspartikel aus der Wirtszelle erfolgt weiterhin durch Knospung an die Zellmembran (Griffiths et al., 2017; Wolff et al., 2004).

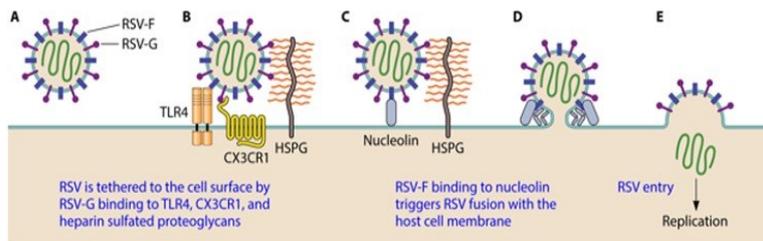


Abb.1- 1: Pub Med: Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. Cameron Griffiths

RSV hat einen direkten zytopathischen Effekt an den respiratorischen Epithelzellen. Zusätzlich kommt es durch die zelluläre Immunreaktion zu entzündlichen Infiltraten in der Lunge. Dies erklärt gut, warum die Krankheitsspitze erreicht wird, wenn die Virusreplikation bereits abnimmt und die T-Zell vermittelte Immunreaktion ihr Maximum erreicht. B- Zellen und humorale (Antikörper vermittelte) Immunreaktionen haben keine wesentliche Bedeutung bei der Abwehrreaktion, auch wenn spezifische Antikörper gebildet werden. Daher besteht auch nur ein partieller Schutz vor einer erneuten Infektion und dieser bleibt meistens nur über eine Saison bestehen. Dies ist auch der Grund warum Neugeborene ein Risiko haben an RSV zu erkranken, da hier ebenfalls nur ein partieller Nestschutz durch maternale AK besteht (Vargas et al., 2004).

RSV wird durch Tröpfchen- sowie durch Schmierinfektion von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Oberflächen übertragen. Es kommt klassischerweise von November bis April vor. Wobei sich der Beginn der Saison jährlich verschiebt. Es wechselt sich typischerweise ein früher mit einem späten Beginn ab. Der Infektionsgipfel liegt meistens im Januar und Februar. Im restlichen Jahr treten RSV Infektionen nur vereinzelt auf. Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 7 Tage. Die Infektiosität besteht solange Viren ausgeschieden werden. Dies sind etwa 3 bis 8 Tage. Bei Immundefizienz kann die Infektiosität auch Wochen bis Monate bestehen bleiben.

Eine Primärinfektion führt dabei in der Regel zu einer deutlichen Klinik. Die Erkrankung kann auf die oberen Atemwege beschränkt bleiben oder zu einer Infektion der unteren Atemwege mit der Entwicklung einer Bronchiolitis im Säuglingsalter, aber auch zu einer Pneumonie sowie Laryngotracheitis führen. Eine Reinfektion verläuft meistens milder, es kommen jedoch auch schwere klinische Verläufe vor. Erwachsene haben bei einer Infektion meistens nur geringe Symptome der oberen Atemwege oder inapparente Verläufe. Schwere Verläufe sind hier bei chronischen Lungenkrankungen, immunsupprimierten (u.a. nach Transplantationen) und geriatrischen Patienten

beschrieben. Nach einer schweren Bronchiolitis oder auch Pneumonie kann es zur Entwicklung von lokalisierten Bronchiektasen kommen.

Über 90% der Kinder haben in einem Alter von 2 Jahren bereits eine RSV Infektion durchgemacht, 40 % davon hatten eine Infektion der unteren Atemwege (Ralston et al, 2014.). Es werden RSV bedingte Erkrankungen mit 48,5 und schwere Verläufe mit 5,6 pro 1.000 Kinder laut RKI angegeben. Von den hospitalisierten Patienten werden 2-5% maschinell beatmet (Leader et al., 2002). Die Letalität wurde nach einer Übersichtsstudie bei hospitalisierten Kleinkindern (< 2 Jahre) mit 0,2% der Fälle angegeben. Bei Frühgeborenen mit 1,2% sowie 4,1% bei bronchopulmonaler Dysplasie und 5,2% bei Kindern mit Vitium cordis (RKI, 2021). Kinder mit ebenfalls erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf sind Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie der cystischen Fibrose oder primären ziliären Dysfunktion, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefizienz oder syndromaler Erkrankung wie die Trisomie 21 (RKI, 2021).

1.2.2 Humanes Metapneumovirus

Das humane Metapneumovirus (hMPV) gehört zu der Familie der Paramyxoviridae (Genus Pneumoviridae) und ist mit dem RS Virus sowie dem Masernvirus entfernt verwandt. Das Virus wurde erstmals 2001 durch Virologen der Erasmus Universität Rotterdam entdeckt (van den Hoogen et al., 2001).

Es hat einen Durchmesser von 150 - 350 nm und verfügt über eine doppelschichtige Lipidhülle, in die wie bei RSV Glykoproteine (G- Protein, F- Protein, small hydrophobic (SH)) eingelagert sind. Das Virus unterteilt sich in den Typ A und B mit je 2 Subtypen, die sich im G- und F- Protein unterscheiden.

Das G- Protein ist für die Anheftung an die Wirtszelle zuständig und das F- Protein, wie bei RSV auch, für das Eindringen in diese sowie die Replikation und Verbreitung. Studien legen nahe, dass das G- Protein nicht unbedingt für die Virusreplikation notwendig ist. Die Funktion vom SH ist noch unbekannt (Hermos et al., 2009).

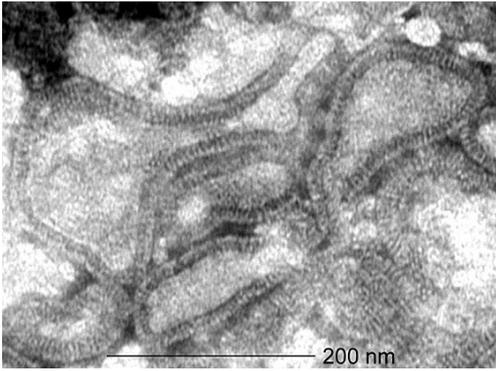


Abb.1- 2: PubMed; A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease; von den Hoog et al

Laut einer retrospektiven Studie über 25 Jahre (1976-2001) ist das hMPV für 12% der unteren Atemwegsinfektionen im Kindesalter verantwortlich (Williams et al., 2004). In einer anderen Studie aus Norwegen konnte im Rahmen von regionalen Ausbrüchen hMPV bei über 50% der erkrankten, hospitalisierten Kinder nachgewiesen werden (Dollner et al., 2004). Auch in Deutschland gibt es laut einer Studie Hinweise, dass hMPV für mehr Infektionen der unteren Atemwege verantwortlich ist (Viazov et al., 2003). Nach einer sechsjährigen US- Studie im New England Journal of Medicine von 2013 ist das hMPV der zweit häufigste Erreger für Infektionen des unteren Atemwegtrakts im Kindesalter (Edwards et al., 2013).

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 5 und 22 Monaten (Hermos et al., 2009). Bis zum Alter von 5 Jahren haben fast alle Kinder einmal eine Infektion mit hMPV durchgemacht.

Die Übertragung erfolgt wie bei den anderen Paramyxoviren von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion. Die Infektionen treten saisonal im Winter auf, meistens von Dezember bis April.

Das Metapneumovirus führt vermutlich zu einem ähnlichen Erkrankungsspektrum wie RSV. Die Infektion kann auch hier auf die oberen Atemwege beschränkt bleiben oder eine Infektion der unteren Atemwege bis hin zu einer schweren, lebensgefährlichen Bronchiolitis oder Pneumonie verursachen. Es kann weiterhin zu Asthmaexazerbationen kommen sowie zu schweren Erkrankungen der unteren Atemwege bei Erwachsenenpatienten mit COPD oder Immundefizienz führen (von Mutius et al., 2013).

Es ist aktuell laut Literatur noch nicht klar, ob das hMPV zu einer anderen Schwere der Erkrankungen der unteren Atemwege führt als andere Atemwegsviren. In einer Studie

von Williams und Kollegen (2004) konnte kein Unterschied zu andern Erregern gefunden werden (Influenza, Parainfluenza, RSV, Adenoviren). In einer anderen Studie wurde hMPV vorwiegend bei Kindern auf der Intensivstation gefunden (Viazov et al., 2003).

Die Studienlage über die gleichzeitige Infektion mit RSV oder auch anderen respiratorischen Viren ist widersprüchlich. In einigen Untersuchungen zeigten sich bei Koinfektionen mit RSV ein deutlich schwerer Verlauf mit einer erhöhten Rate an intensivpflichtigen Patienten (Greensill et al., 2003, Semple et al., 2005). In anderen Studien konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Williams et al., 2004; Woensel et al., 2006).

1.2.3 Humanes Rhinovirus

Das humane Rhinovirus (HRV) gehört wie die Enteroviren oder Parechoviren zur Familie der Picornaviridae. HRV ist ein nicht umhülltes, kugelförmiges RNA Virus. Es hat eine Größe von 7200 Kilobasen und einen mittleren Durchmesser von 30 nm. Die Erstbeschreibung erfolgte bereits vor über 50 Jahren. Es waren lange nur zwei HRV Gruppen (A und B) mit etwa 100 Serotypen bekannt. Erst 2006 wurde im Rahmen von einer Erkrankungshäufung mit einem grippeartigen Krankheitsbild im Staat New York 2004-2005 eine neue Gruppe von HRV entdeckt (Gruppe C). Zunächst gelang in der primären virologischen Untersuchung mittels PCR kein Erregernachweis. Die Proben wurden aus Angst vor einem neuen Virus weiter nachuntersucht. Im Zuge dieser virologischen Testungen konnte der neue HRV-C nachgewiesen werden. Seit dem wurden über 50 neue Serotypen entdeckt (Renwick et al., 2007; Lamson et al., 2006). Diese enorme genetische Heterogenität von HRV ließ Versuche für die Entwicklung eines Impfstoffes in der Vergangenheit scheitern.

HRV ist im Gegensatz zu anderen respiratorischen Viren wie RSV oder Influenza nicht zytopathisch und bewirkt keine direkte Zerstörung der Atemwegsepithelien. Es wirkt zum einen indirekt durch die Freisetzung von aktiven Entzündungsmediatoren sowie durch Aktivierung von Entzündungszellen vorwiegend Neutrophilen, die eine lokale Entzündungsreaktion auslösen (Vandini et al., 2019; Gern et al., 1997). Es beeinträchtigt weiterhin die Atemwegsepithelbarriere durch Dissoziation der Zona occludens 1 vom Tight Junction Komplex durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen während der Virusreplikation. Dies kann das Risiko für bakterielle Superinfektionen sowie das Eindringen von Allergenen und Reizstoffen erhöhen (Vandini et al., 2019; Unger et al.,

2014). Aufgrund dieser anderen Pathophysiologie von HRV besteht die Möglichkeit, dass es bei einer Bronchiolitis auch zu anderen klinischen Verläufen oder Komplikationen kommt und diese Kinder evtl. auch von einem anderen Therapieregime profitieren.

HRV kommt weltweit vor. Infektionen treten in den gemäßigten Klimazonen vorwiegend von Herbst bis Frühjahr auf. Die Übertragung erfolgt mittels Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch sowie über kontaminierte Oberflächen. HRV überlebt mehrere Stunden auf den Händen sowie auf Oberflächen, daher ist eine Übertragung sehr häufig.

Es ist der häufigste Erreger für Erkältungskrankheiten (> 50%) und führt somit zu einer meist selbstlimitierenden Infektion der oberen Atemwege. Dies ist wohl auch der Grund, dass HRV lange unterschätzt wurde (Williams et al., 2004). HRV wird jedoch heutzutage in Verbindung mit Exazerbationen eines Asthma bronchiale oder anderen chronischer Lungenerkrankungen gebracht. Neuere virologische Nachweistechiken konnten HRV auch bei schweren unteren Atemwegsinfektionen wie Bronchiolitiden oder Pneumonien bei Kindern nachweisen (Mosser et al., 2002; Gern et al., 1997; Papadopoulos et al., 2000). In mehreren Studien wurde HRV als zweithäufigster Erreger von Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern unter 3 Jahren nachgewiesen. Bei 20 - 40% der Kinder unter einem Jahr, die aufgrund einer Bronchiolitis hospitalisiert wurden, konnte HRV in Studien als Erreger oder als Koinfektion nachgewiesen werden (Williams et al., 2004; Jartti et al., 2007). Vergleichend zu den Studien über hMPV, der ebenfalls als möglicherweise zweithäufigster Erreger beschrieben wurde, ist die Studienlage entsprechend der Häufigkeit der einzelnen respiratorischen Viren insgesamt noch sehr heterogen.

1.2.4 Humanes Bocavirus

Das humane Bocavirus (HBoV) gehört zur Familie der Parvoviridae, Untergruppe Parvovirinae, Gattung Bocaparvovirus. Es wurde erstmalig 2005 von Allander und Kollegen bei schwedischen Kindern mit Atemwegsinfektionen im Rachenspülwasser nachgewiesen (Allander et al., 2005). Es unterteilt sich in vier Subtypen (HBoV 1-4). Der HBoV1 ist dabei mit Atemwegsinfektionen assoziiert. Die drei anderen Typen konnten dagegen vorwiegend in Stuhlproben nachgewiesen werden. HBoV tritt ganzjährig auf mit einer leichten Häufung in den Winter- und Frühjahrsmonaten.

Das HBoV ist ein nicht umhülltes, einsträngiges DNA-Virus mit einem Durchmesser von 18 bis 26 nm. Die Länge der einzelsträngigen DNA beträgt 4000 bis 6000 Nukleotiden mit einer zusätzlichen Endsequenz aus 32 bis 52 Nukleotiden, die vermutlich eine wichtige Rolle bei der Virusreplikation hat. Es wurden neue NS Proteine 1-4 entdeckt, die ebenfalls für die Replikation entscheidend zu sein scheinen (Dijkman et al., 2009; Guido et al., 2016).

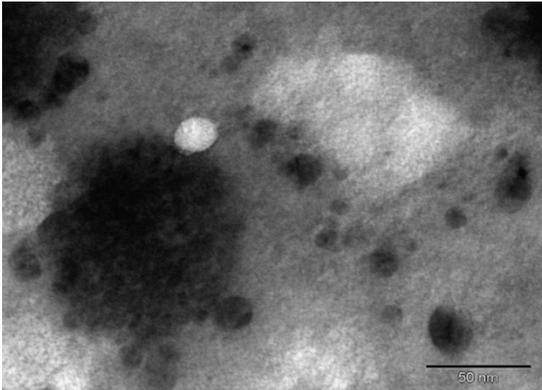


Abb.1- 3: Human bocavirus in children: mono-detection

J Clin Virol49:158–162. doi:10.1016/j.jcv.2010.07.016.

Das HBoV kommt weltweit vor, trotzdem ist noch vieles nicht verstanden, u.a. was die Pathogenität, die Epidemiologie, molekulare Mechanismen oder Interaktionen mit anderen Viren betrifft. Untersuchungen auf Tiermodellbasis bezüglich der Pathogenität sind noch nicht vorhanden, ebenso Untersuchungen mit *in vitro* kultivierten Zellkulturen haben sich als sehr schwierig erwiesen. In einer Studie von 2009 gelang erstmalig die Kultur einer Zellreihe an pseudostratifizierten menschlichen Atemwegsepithelzellen (Dijkman et al., 2009). Dort zeigte sich, dass Bocaviren das respiratorische Epithel von der apikalen sowie der basolateralen Oberfläche infizieren können. Es konnten jedoch nur geringe Veränderungen mit Zellaufdehnung bei dem infizierten Epithel nachgewiesen werden, so dass der zytopathische Effekt von HBoV auch in den angeschlossenen Studien noch nicht endgültig bewiesen werden konnte (Dijkman et al., 2009; Allander et al., 2005).

In der Literatur finden sich aktuell sehr widersprüchliche Daten bezüglich der Einschätzung der Pathogenität von HBoV. In einigen Studien wird HBoV nur in Rahmen von Mischinfektionen (Guido et al., 2016) oder gar als stiller Begleiter beschrieben (Schildgen et al., 2008). Andere Studien wiederum konnten in Rahmen von

Bronchiolitiden und Pneumonien nur den Bocavirus als Erreger nachweisen (Allander et al., 2005; Bastien et al., 2006; Jartti et al., 2007).

Es findet sich eine kleine Studie mit jedoch nur geringer Fallzahl, die zeigt, dass Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren eine LRTI durch HBoV durchgemacht haben, in den nächsten Jahren vermehrt an obstruktiven Episoden leiden.

1.2.5 Humanes Coronavirus

Das humane Coronavirus (HCoV) gehört zu der Familie der Coronaviridae und ist ein umhülltes, einzelsträngiges RNA Virus mit einem Durchmesser von 100 bis 120 nm. Es wird in die Gruppen I bis III unterteilt. Zu der Gruppe I gehört HCoV- 229E und das 2004 entdeckte HCoV- NL63 (Fouchier et al., 2004). Die zweite Serogruppe beinhaltet neben tierpathogenen Varianten, das HCoV - HKU1 (2005 entdeckt) und das HCoV- OC43. Zu dieser Serogruppe gehört auch SARS-CoV sowie SARS-CoV2. SARS-CoV forderte 2003 allein im asiatischen Raum mindestens 800 Todesopfer (Drosten et al., 2003; Peiris et al., 2003). Das SARS- CoV2 hat seit Anfang 2020 eine weltweite Pandemie bisher unbekanntes Ausmaßes ausgelöst. Beide HCoV- Varianten sind nicht Bestandteil dieser Studie und werden daher hier nicht weiter erläutert. Die Serogruppe III beinhaltet nur rein avine Stämme und hat somit für den Menschen keine Bedeutung.

Auf der Virushülle des HCoV sind u.a. Spike- Proteine (S- Protein) vorhanden, die sich zu Trimeren zusammenschließen und aus der Hülle herausragen. Dies führt zu einem an den Strahlenkranz der Sonne erinnerndes Bild unter dem Elektronenmikroskop. Dieses Aussehen gab dem Virus auch seinen Namen (Corona: Kranz, Krone). Das S- Protein ist notwendig für die Bindung an die Wirtszelle sowie für das Eindringen in die Zelle (de Haan et al., 2005).

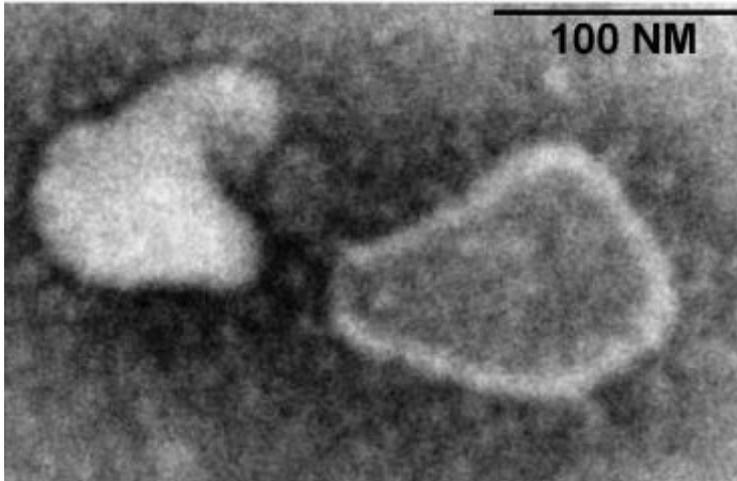


Abb.1- 4: The cell-free-supernatant from these cells revealed the presence of coronavirus-like particles by negativ contrast electron mikroskopy at x140,000; Fouchier et. Al., 2004

Infektionen rufen lediglich eine kurzzeitige typspezifische Immunität hervor und es kann bereits innerhalb von einem Jahr zu einer Reinfektion kommen. (Vargas et al., 2004)

Das Virus kommt ebenfalls weltweit und über das ganze Jahr verteilt vor, jedoch mit einer Erkrankungshäufung im Winter sowie im Frühjahr. Es kann alle Altersgruppen betreffen, verursacht jedoch vorwiegend bei Kindern unter 3 Jahren eine Infektion der Atemwege. HCoV verursacht wie alle respiratorischen Viren Infektionen der oberen und unteren Atemwege, wobei nach heutigem Kenntnisstand die oberen Atemwegsinfektionen überwiegen. Die bereits seit den 1960-er Jahren bekannten Stämme (HCoV- OC43 und -229E) werden vorwiegend in Rahmen von oberen Atemwegsinfektionen bei Kindern nachgewiesen. Die 2004 und 2005 neu entdeckten Stämme HCoV - HKU1 und HCoV- NL63 wurden am häufigsten bei Kindern nachgewiesen, die aufgrund von respiratorischen Symptomen hospitalisiert waren (Kuypers et al., 2006). Daher kann es sein, dass die tatsächliche Anzahl der unteren Atemwegsinfekte durch HCoV noch unterschätzt wird. Der Erkrankungsverlauf ist in der Regel schwächer als bei RSV, es kann jedoch auch hier zu schweren Bronchiolitiden und Pneumonien kommen.

HCoV- NL63 ist mit SARS – CoV verwandt. Es bindet mit dem S- Protein an dasselbe Oberflächenprotein, dem sogenannten Angiotensin converting Enzym 2 (ACE2). Es wurden erste Medikamente, die die Bindung ans ACE2 von SARS- CoV inhibieren, gefunden. Daher sind diese evtl. auch ein Ansatzpunkt für neue Therapieansätze bei Infektionen der unteren Atemwege durch HCoV- NL63 (Überla et al., 2006).

1.2.6 Humanes Parainfluenzavirus

Das humane Parainfluenzavirus (HPIV) ist ein umhülltes RNA Virus und gehört zur Familie der Paramyxoviridae. Es ist eng verwandt mit hMPV. HPIV hat einen Durchmesser von 150 bis 250 nm und unterteilt sich in die Gruppen 1 bis 4 (Henrickson et al., 2003). HPIV- 4 verfügt über zwei Untergruppen (A und B). Weitere Subtypen wurden ebenfalls bei HPIV 1 und 3 beschrieben (Canchola et al., 1964; Henrickson et al., 1994). HPIV setzt sich aus zwei unterschiedlichen Gattungen zusammen, dem Respirivirus (HPIV 1 und 3) und dem Rubulavirus (HPIV 2 und 4) (Henrickson et al., 2003). Bei allen HPIV sind zwei Oberflächenglykoproteine in der Hülle vorhanden. Das F- Protein sowie die Hämagglutinin- Neuraminidase (HN). Diese haben eine wichtige Rolle bei der Viruspenetration in die Zielzelle sowie der Replikation und Ausbreitung der Infektion (v.a. das F- Protein).

HPIV wurde erstmals Ende der 1950-er Jahre als zunächst drei verschiedene Viren beschrieben, die alle zu Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern führten. 1959 wurde dann das vierte Virus gefunden und die neuen Viren als neue taxonomische Gruppe der Parainfluenzaviren zusammengefasst (Henrickson et al., 2003).

HPIV hat eine direkte zytopathische Wirkung auf das respiratorische Epithel, jedoch sind diese Veränderungen sehr gering ausgeprägt, schnell repariert und vermutlich teilweise nicht einmal nachweisbar (Henrickson et al., 2003). Die Viruslast korreliert bei Kindern mit der Schwere der Krankheitssymptome, bei Erwachsenen ist dies nicht der Fall.

Die Immunabwehr erfolgt vorwiegend auf humoralen Weg. Die spezifischen Antikörper (IgG, IgM, IgA) sind dabei gegen die Oberflächenglykoproteine (F- Protein und NH) gerichtet. Zusätzlich trägt aber auch die zytotoxische Immunantwort einen wichtigen Teil bei der Immunabwehr bei. Die meisten Kinder werden mit spezifischen Antikörpern gegen alle 4 HPIV Typen geboren. Diese Titer fallen jedoch innerhalb der ersten 6 Monate rasch ab, so dass eine Infektion stattfinden kann. Außerdem schützt ein vorhandener Titer nicht vollständig gegen eine Infektion, da HPIV eine hohe genetische Heterogenität besitzt. In vergleichenden Untersuchungen von jetzigen HPIV Genom und dem vom 1959 zeigte sich eine deutliche Veränderung des Virusgenoms. Es wird daher vermutet, dass HPIV einen ähnlichen Shift wie das Influenzavirus durchmacht (Henrickson et al., 1996).

Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch über größere Tröpfchen, eine Ansteckung mittels Aerosolen ist unwahrscheinlich. Daher ist in der Regel ein enger

Körperkontakt notwendig. Jedoch kann eine Ansteckung auch über kontaminierte Oberflächen erfolge, dort ist HPIV bis zu 10 Stunden kontagiös. Anders ist eine Ansteckung über die Hände sehr unwahrscheinlich, da hier HPIV bereits 90% seiner Infektiosität innerhalb von 10 Minuten verliert (von Mutius et al., 2013).

Infektionen kommen vorwiegend im frühen Herbst und Winter vor, hierbei überwiegt der Typ 3. Die Durchseuchungsrate bei Kindern beträgt im Alter von 5 Jahren nahezu 100%. HPIV kann Infektionen der oberen sowie der unteren Atemwege hervorrufen. Typische Erkrankungen sind dabei der virale Krupp (stenosierende Laryngotracheitis), aber auch Pneumonien, Bronchiolitiden und obstruktive Bronchitiden. Die Gruppen 1 bis 3 sind dabei die häufigsten Erreger für Infektionen der unteren Atemwege bei kleinen Kinder sowie bei Immundefizienz, chronisch Kranken und geriatrischen Patienten. Aber auch HPIV -4 kann eine Bronchiolitis hervorrufen, eine Infektion verläuft in der Regel jedoch meistens milder. Bei hospitalisierten Kindern mit Bronchiolitis wird am häufigsten HPIV-3 gefunden (Vargas et al., 2004; Henrickson et al., 2003).

1.2.7 Humanes Enterovirus

Das humane Enterovirus (HEV) gehört zur Familie der Picornaviridae und ist ein unbehülltes, einsträngiges RNA Virus mit einem Durchmesser von ca. 30 nm. Es besitzt eine große genetische Heterogenität und umfasst über 100 Typen, die in 4 Spezies (A-D) und 89 Serotypen unterteilt werden. Zusätzlich kommt es in regelmäßigen Abständen zu Rekombinationen durch Austausch von Gensegmenten. Diese können Einfluss auf die bestehende Pathogenität haben (Jaques et al., 2008).

Alleiniges Reservoir von HEV ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt über Schmierinfektionen sowie über Aerosole. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 7 bis 14 Tage (max. 35 Tage). Die einzelnen Viren haben unterschiedliche jahreszeitliche Vorkommen. Atemwegsinfekte durch HEV haben ihre Saisonalität vorwiegend von Herbst bis Frühling. Entsprechend seiner großen genetischen Heterogenität verursacht eine Infektion eine große Vielfalt an Erkrankungen. Viele Infektionen verlaufen jedoch klinisch inapparent. Es sind aber auch schwere Erkrankungen möglich bis hin zu einer viralen Meningitis, Enzephalitis oder einem sepsisartigen Bild bei Neugeborenen. Eine weitere Erscheinungsform ist eine schlaffe Lähmung wie die Poliomyelitis durch den Poliovirus 1-3 der Gruppe C sowie einer polioartigen Lähmung (acute flaccid myelitis) durch eine 2014 in Nordamerika vermehrt aufgetretene Virusvariante (HEV-D68) . Auch

die bekannte Hand-Mund-Fuß Krankheit wird durch HEV (Coxsackieviren Gruppe A+ B) hervorgerufen. Aber auch Atemwegsinfekte sind mit 30% aller Erkrankungen einer HEV Infektion eine klassische Manifestation. Hierbei verursacht ECHO 11,6,13 nach Jerome Jaques und Kollegen am häufigsten Infektionen der unteren Atemwege. Es wurden aber auch Coxsackieviren und andere Echoviren im nasopharyngeal Abstrich bzw. aus den unteren Atemwege bei Kindern mit unteren Atemwegsinfekten nachgewiesen. Hier kann es wie bei den anderen respiratorischen Viren zu einer Bronchiolitis, obstruktiven Bronchitis sowie zu einer Pneumonie kommen. Bei schweren oder tödlich verlaufenden Bronchopneumonien konnten in Rahmen einer retrospektiven Studie von Jerome Jaques et al verschiedene HEV-Stämme - einschließlich EV 68 und 71, Coxsackie A9-, A21-, B2- und B4-Viren sowie Echovirus 9, 11 und 22 - nachgewiesen werden. (Jaques et al., 2008; von Mutius et al., 2013).

1.2.8 Humanes Adenovirus

Das Adenovirus (HAdV) gehört zur Familie der Adenoviridae (Genu Mastadenovirus) (Simoes et al.). Es ist ein hüllenloses Doppelstrang DNA- Virus mit einem Genom von 36 kb und einem Durchmesser von 70 – 90 nm. Es gibt sieben verschiedene Spezies (Gruppe A bis G), 51 Serotypen und 70 Genotypen (57, 58). Dabei werden Atemwegsinfekte v.a. durch die Serotypen 1, 3 (Gruppe E) sowie 7, 11 und 21 (Gruppe B) verursacht.

Infektionen mit HAdV kommen über das ganze Jahr verteilt vor. Zu sporadischen Epidemien kommt es jedoch meist nur in den Wintermonaten. Die Übertragung erfolgt über Aerosole im Sinne einer Tröpfcheninfektion, fäkaloral sowie über kontaminierte Oberflächen. Ein ebenfalls beschriebenes asymptomatisches Trägertum kann über Wochen bis Monate persistieren (Vargas et al., 2004, Lee et al., 2010). Daher ist eine Infektion auch durch eine Reaktivierung einer solchen Besiedelung möglich. Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 14 Tage (Ison et al., 2006).

HAdV kann v.a. Infektionen der Atemwege, Gastroenteritiden und Konjunktiven in allen Altersgruppen hervorrufen, betroffen sind zumeist jedoch Kinder unter 4 Jahren. Die Symptome sind in der Regel innerhalb von 2 Wochen selbstlimitierend. HAdV kann wie die anderen respiratorischen Viren ebenfalls auf die oberen Atemwege begrenzt bleiben oder zu einer Infektion der unteren Atemwege führen. Sind die unteren Atemwege von der Infektion betroffen, manifestiert sich diese oft als Pneumonie. Bronchiolitiden werden

aber ebenfalls beschrieben genau wie obstruktive Bronchitiden. Ein Infekt der unteren Atemwege ist meist mit hohem Fieber sowie einem erhöhten CrP mit Leukozytose assoziiert.

HAdV verursacht dabei eine nekrotisierende Entzündung in den kleinen Bronchien, Bronchiolen oder führt zu einer Alveolitis. Nach Regeneration lassen sich häufig narbige Veränderungen sowie ein bleibender Zilienverlust nachweisen. Nach einer schweren Adenoviruspneumonie sind daher funktionelle Folgezustände mit lokalen Bronchiektasen nicht selten oder es kann selten zur Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans kommen. Es kann sich hierbei ebenfalls das Swyer James Syndrom entwickeln mit einer unilateralen hypertransparenten Lunge mit einseitigen Bronchiektasen, entsprechendem Air Trapping und einer verminderten arteriellen Versorgung durch Rarefizierung der Gefäßstrukturen (Vargas et al., 2004; Kreuter et al., 2016).

Bei Immungeschwächten Kindern kommt es im Rahmen einer Pneumonie bei 10-30% zu einem schweren Atemversagen. Die Mortalität beträgt hierbei bis zu 50%.

Ab 1971 existierte in den USA für amerikanische Militäranghörige ein Lebendimpfstoff für HAdV. Dieser senkte die Infektionsrate in Militäreinrichtungen dramatisch. Nach Einstellung der Produktion im Jahr 1995 gibt es seit Oktober 2011 eine neue abgeschwächte orale Lebendimpfung. Beide Impfstoffe waren bzw. sind nicht für die Zivilbevölkerung erhältlich (Top et al., 1975).

1.3. Therapie

Es existiert keine kausale Therapie für virale Infektionen der unteren Atemwege. Das Therapieregime richtet sich somit nach dem klinischen Beschwerdebild.

Trotz vieler intensiver Studien in den letzten 50 Jahren konnte noch keine gut wirksame Therapie der viralen Bronchiolitis sowie der viralen Pneumonie gefunden werden. Die Behandlung wurde in der Vergangenheit immer wieder nach neuen Studienlagen modifiziert und es gibt bis zum heutigen Zeitpunkt kein einheitliches Therapiekonzept.

Die Empfehlungen v.a. bei dem Krankheitsbild der Bronchiolitis basieren dabei auf Studien an Kindern mit RSV. In letzter Zeit ließen sich immer wieder die oben beschriebenen Viren bei unteren Atemwegsinfekten im Säuglingsalter nachweisen, die früher fast ausschließlich RSV zugeschrieben wurde. Vergleichende Studien und somit

spezifische Empfehlungen bezüglich der Behandlung der anderen Viren fehlen unseres Wissens nach.

Bei der Interpretation der verschiedenen Daten stellt auch die unterschiedliche Definition einer Bronchiolitis eine enorme Herausforderung dar. Bei der amerikanischen Definition einer Bronchiolitis, die Kinder auch bis zum 3. Lebensjahr einschließt, können z.B. auch Patienten mit einer ersten Manifestation eines Asthma bronchiale erfasst sein.

1.3.1 Allgemeine, supportive Maßnahmen

Aktuell wird ein minimales Handling bei viralen unteren Atemwegsinfektionen empfohlen. Dies zielt darauf ab, den Stress v.a. bei den jungen Säuglingen möglichst gering zu halten und somit die Atemarbeit und die kardiale Belastung nicht unnötig zu erhöhen und eine Minimierung des Risikos einer respiratorischen Erschöpfung zu erreichen.

Für Kinder, die aufgrund der akuten Erkrankung keine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sich nehmen können, wird eine entsprechende Substitution über Magensonde oder parenteral empfohlen. Diese sollte soweit wie möglich gastral erfolgen aufgrund des Risikos der inadäquaten ADH Produktion mit der Gefahr der Überwässerung bei intravenöser Flüssigkeitszufuhr.

Eine gute Nasentoilette zeigt ebenfalls eine bestätigte Wirksamkeit. Diese wird mit NaCl 0,9% Spülungen oder bei stärkeren Beschwerden mit Xylometazolin-haltigen Nasentropfen durchgeführt. Zusätzlich kann ein oberflächliches Absaugen von Nasensekret hilfreich sein.

Der Einsatz physiotherapeutischer Maßnahmen wird widersprüchlich beurteilt. In einer Cochrane Analyse von neun randomisierten kontrollierten Studien wurde kein Nutzen durch den Einsatz von Vibration, Perkussion oder passiven Expirationstechniken gezeigt (Roqué i Figuls et al., 2012). In einer weiteren Studie konnte ein geringer, aber signifikanter Effekt auf die Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs nachgewiesen werden. Eine Empfehlung zur Physiotherapie wird bisher nicht gegeben, auch wenn ein Risiko zur Atelektasenbildung und sekundärer Superinfektion besteht und physiotherapeutische Maßnahmen zur Sekretmobilisation aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen sinnvoll erscheinen.

1.3.2 Inhalationstherapie

Eine therapeutische Wirksamkeit wurde für die Durchführung einer Feuchtinhalation bestätigt (Ralston et al., 2014). Dabei ergeben sich jedoch widersprüchliche Aussagen über den Nutzen hypertoner im Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung (Silver et al., 2015; Zhang et al., 2015). Hypertone Kochsalz-Inhalationen galten eine lange Zeit als gut wirksam bei RSV Infektionen. Hypertones Kochsalz führt durch osmotischen Wassereinstrom sowie durch Aufbrechen von Ionenbindungen zu einer verbesserten Viskosität des pulmonalen Sekretes. Weiterhin kommt es durch Freisetzung von Prostaglandin E₂ zu einer Erhöhung der ziliären Clearance und es trägt durch Auslösen von Husten zu einer Sekretentfernung bei. Es kann jedoch auch zu einer bronchialen Obstruktion führen, daher wird die Inhalation oft mit Salbutamol oder auch Adrenalin kombiniert (Barben et al., 2014). Die Wirkung ist bereits sehr gut bei der Therapie der Mukoviszidose bekannt und zeigt dort einen nachgewiesenen Therapieerfolg. In einer Metanalyse wurde beschrieben, dass die Dauer der stationären Behandlung durch die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung im Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung bei der RSV Bronchiolitis signifikant um 0,45 Tage gesenkt werden konnte und auch der klinische Schweregrad reduziert werden konnte. Die zusammengefassten Studien waren jedoch sehr heterogen, da die Inhalationen unterschiedlich häufig durchgeführt wurden, teils kombiniert mit Salbutamol oder Adrenalin erfolgten und kleine Patientenkohorten beinhalteten. Andere Studien konnten keinen Unterschied zwischen einer Inhalation mit NaCl 0,9% oder NaCl 3% feststellen (Zhang et al., 2015; Everard et al., 2014). In einer multizentrischen Studie zeigten sich sogar häufiger pulmonale Symptome unter der hypertonen Kochsalzinhalationen (Harting et al., 2011).

Auch die Wirksamkeit von Adrenalininhalationen ist nach Studienlage nicht eindeutig geklärt. Inhalationen mit Adrenalin scheinen jedoch hilfreich bei stärkeren Atemproblemen zu sein. Eine Adrenalininhalation sollte immer unter adäquater klinischer Beobachtung erfolgen. Bei unzureichender Besserung sollte von weiteren Inhalationen abgesehen werden (Gadomski et al., 2014).

Für die RSV-Bronchiolitis gibt es keine Empfehlung zur Therapie mit Inhalation von Betamimetika wie Albuterol oder Salbutamol (Ralston et al., 2014). In einem großen Cochrane Review Artikel, der 28 Studien (1912 Säuglinge) zusammenfasst, konnte kein positiver Effekt in Bezug auf Sauerstoffsättigung, Einweisungshäufigkeit oder Krankenhausaufenthaltsdauer gezeigt werden (Fernandes et al., 2013). Dies unterstützt die pathophysiologische Vorstellung, dass die Obstruktion der Bronchien mit

entsprechendem Spasmus der Bronchialmuskulatur keine entscheidende Rolle bei der Atemwegsobstruktion einer Bronchiolitis spielt.

1.3.3 Kortikosteroide

Es gibt keine Empfehlung für die Therapie mit systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden bei einer Bronchiolitis oder Pneumonie. Auch wenn bei anderen Atemwegserkrankungen ein guter therapeutischer Effekt durch Kortikoide nachgewiesen werden konnte, zeigte sich dies nicht bei RSV-Erkrankungen. Dies beinhaltet auch die Infektionen mit obstruktiver Komponente (Everard et al., 2014; Barry et al., 1986).

Es zeigte sich unter Therapie mit Kortison eine längere Ausscheidung der Viren, weitere negative Auswirkungen konnten nicht nachgewiesen werden.

1.3.4 Virostatika und Antibiotika

In Zellkulturen konnte eine Hemmung des Attachments von RSV und HMeV für das antivirale Mittel Ribavirin nachgewiesen werden. In älteren, jedoch sehr kleinen Studien gab es bei RSV-Infektion Hinweise auf ein gutes therapeutisches Ansprechen von inhalativem Ribavirin mit Verkürzung von Husten, Krepitationen und schnellerem Abfallen von Atem- sowie Herzfrequenz (Hubble et al., 1941). In sich anschließenden Placebo-kontrollierten Studien konnte bis heute keine sichere Wirkung des Virostatikums bei RSV nachgewiesen werden. Eine generelle Anwendung kann daher nicht empfohlen werden (Fernandes et al., 2013).

Antibiotika haben keinen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Ralston et al., 2014) und sollten gerade im Hinblick auf die Entwicklung von multiresistenten Keimen nicht prophylaktisch verabreicht werden. Bei sicheren Hinweisen auf eine bakterielle Superinfektion sollte eine kalkulierte oder falls möglich gezielte antibiotische Therapie zum Einsatz kommen.

1.3.5 Sauerstoffgabe und Atemunterstützung

Bei Sauerstoffsättigungen unter 90% ist eine gute Wirksamkeit für eine Sauerstoffsubstitution nachgewiesen. Mit Einführung der Sauerstofftherapie konnte die Sterblichkeit von 20% in den 1940-er Jahren auf <1% gesenkt werden (Ralston et al.,

2014; Hartling et al., 2011; Fleming et al., 2005; Franklin et al., 2018). In Deutschland wird in der Regel ab einer Sauerstoffsättigung von 92% zusätzlicher Sauerstoff zugeführt.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine High Flow Sauerstofftherapie (High Flow Nasal Cannula: HFNC) bei der mittelschweren bis schweren Bronchiolitis einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat. Bei der High Flow Sauerstofftherapie wird die zugeführte erwärmte und angefeuchtete Luft über eine dafür extra vorgesehene, großlumige Nasenbrille dem Patienten zugeführt. Dies verhindert das Austrocknen der Schleimhäute, das ansonsten bei einem Fluss von mehr als 2 Liter/Minute entstehen würde. Die High Flow Therapie erfolgt in der Regel mit einem Flow von 2 Liter/Minute/kg Körpergewicht und einer angepassten Zumischung von Sauerstoff. Durch den erhöhten Fluss kommt es zu einem Offenhalten der oberen Atemwege mit Auswaschung des Kohlendioxids aus dem Totraum sowie einer besseren Ventilation der kleinen Atemwege. In einer Studie aus Neuseeland und Australien konnte anhand von 1.472 Patienten ein guter Therapieerfolg und eine Reduktion der Therapieeskalation bei frühzeitigem Einsatz der High Flow Therapie bei Bronchiolitis nachgewiesen werden. In der Studie waren in der High- Flow Gruppe nur bei 12 % der Kinder und in der Kontrollgruppe mit konventioneller Low Flow Sauerstofftherapie bei 23% der Kinder eine Therapieeskalation notwendig. Die Dauer des stationären Aufenthaltes oder der Sauerstoffgabe konnten dagegen nicht verkürzt werden. Es gab keine vermehrten Komplikationen in der High Flow Gruppe. In beiden Gruppen kam es zu je einem Pneumothorax. Die Therapie ist nach Auswertung der Studie somit als sicher anzusehen und kann auf Normalstation, in einer Notaufnahme und natürlich auf einer Intensivstation durchgeführt werden (Lemanske et al., 2002). Eine generelle Empfehlung für die Anwendung von HFNC existiert trotz dieser großen Studie noch nicht, dafür wird aktuell noch empfohlen, weitere Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchzuführen.

Bei weiterer pulmonaler Verschlechterung kann eine CPAP Beatmung oder sogar eine Intubation notwendig sein.

1.3.6 Prophylaxe

Gute, konsequente Hygiene mit Handdesinfektion und gründliches Händewaschen sind entscheidend bei der Prävention und der Verhinderung der unkontrollierten Ausbreitung der Infektion. Ebenfalls wäre es sinnvoll auf eine gute Hustenhygiene wie z.B. Husten in

die Ellenbeuge, zu achten. Jedoch ist dies bei Säuglingen und Kleinkindern in der Regel nicht durchführbar.

Für bestimmte Risikopatienten existiert seit 1998 eine Impfung gegen RSV mit Palivizumab (Synagis®). Dabei handelt es sich um eine aktive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern. Der Impfstoff muss während der Saison (Oktober bis April) alle 4 Wochen injiziert werden. Während der ersten 3 Injektionen ist das Risiko für eine Durchbruchinfektion am höchsten. Empfohlen ist Palivizumab bei kleinen Frühgeborenen (<29 SSWo.), schwerer BPD und/oder hämodynamisch signifikantem kongenitalen Vitium cordis. Bei anderen chronischen Lungenerkrankungen (u.a. Mukoviszidose) und/oder muskulären Dystrophien ist eine individuelle Entscheidung möglich. Vorher sollte jedoch eine Kostenübernahme von der Krankenkasse eingeholt werden. Für alle anderen respiratorischen Viren existiert derzeit keine Impfung bzw. keine für die Zivilbevölkerung zugängliche (HAdV). Neuere RSV-Vakzinen befinden sich aktuell in klinischer Testung.

Nikotinkarenz der Eltern und in der Umgebung der Säuglinge sowie bereits in der Schwangerschaft verringert das Risiko für untere Atemwegsinfekte und schwere Verläufe.

1.4. Spätfolgen

Die Entwicklung eines Asthma bronchiale nach durchgemachter viraler Infektion der unteren Atemwege wird derzeit kontrovers diskutiert.

Bei etwa einem Drittel der Kinder kommt es nach einer durchgemachten Infektion der unteren Atemwege zu wiederholten Wheezing Episoden. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass eine durchgemachte Infektion eine bronchiale Hyperreagibilität auslösen kann. Eine andere These ist, dass der untere Atemwegsinfekt das Wheezing bei Kindern mit einer bereits bestehenden Prädisposition zu einem Asthma leichter auslösen kann. Eine dritte Möglichkeit, die beide oberen Thesen berücksichtigt, beinhaltet, dass ein virusinduziertes Asthma v.a. bei prädisponierten Kindern in seiner Manifestation gefördert wird (Gern et al., 1997; Battlett et al., 2008).

In einem Mausmodell zeigte sich passend zu den oben genannten Vermutungen, dass es bei Infektion im frühen Leben zu einer Überproduktion von wichtigen Zytokinen (u.a. IL-13) und einem Ungleichgewicht der T1- und T2- Helferzellen kommt. Dies führte in

diesem Modell zu einer veränderten antiviralen Reaktion, einem erhöhten Risiko für allergische Sensibilisierung und einer veränderten Atemwegsstruktur mit erhöhtem Asthmarisiko (Jackson et al., 2008).

In einer weiteren Studie zeigte sich ein Zusammenhang von durchgemachten RSV- und HRV-Infektionen in der frühen Kindheit und der späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale oder vermehrten Wheezing Episoden (Bartlett et al., 2008). Laut einer Studie aus dem Jahr 2008 ist eine Rhinovirus Infektion vermutlich ein größerer Risikofaktor für ein späteres Asthma bronchiale als eine durchgemachte RSV Infektion. Das Risiko wird bei familiärer Vorbelastung sowie allergischen Sensibilisierungen noch verstärkt (van Woensel et al., 2006).

1.5. Ziele der Studie

Klinisch lassen sich untere Atemwegsinfektionen durch die verschiedenen Viren in der Regel ohne entsprechenden Nachweis nicht voneinander unterscheiden. Die einzelnen Erreger lösen jedoch zum Teil unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen aus, die somit auch Einfluss auf die Erkrankung und Komplikationen haben können. Die Bedeutung vieler Viren, wie z.B. Rhinoviren, wurden lange Zeit unterschätzt und erst in den letzten Jahren sind schwere, teils lebensbedrohliche Erkrankungen durch diese Erreger vermehrt beschrieben und näher untersucht wurden. Durch bessere Nachweismethoden wurden auch neue Viren bzw. Untergruppen der einzelnen Erreger nachgewiesen. Vieles von der Bedeutung der verschiedenen Erreger und deren Erkrankungsverlauf ist weiterhin unbekannt oder wird kontrovers diskutiert. Auch heutzutage werden untere Atemwegsinfekte bei Säuglingen, die zu einem Großteil viraler Genese sind, unnötigerweise antibiotisch behandelt. Daher ist die Detektion der einzelnen Erreger sowie ein besseres Verständnis dieser Erkrankungen, die einen Großteil der stationären Einweisungen im ersten Lebensjahr ausmachen, sinnvoll und notwendig. Hauptziel der vorliegenden Studie war die phänotypische Gegenüberstellung der verschiedenen viralen Erreger, die einen unteren Atemwegsinfekt bei Säuglingen hervorrufen können. Hierdurch sollen die möglicherweise unterschiedlichen Manifestationen, klinischen Verläufe und Komplikationen aufgezeigt werden. Der RSV-Infektion wird die Non-RSV-Infektion gegenübergestellt und Behandlungsdauer, Sauerstoffbedarf und Komplikationen der Erkrankung erfasst. Weiterhin erfolgt ein Vergleich zwischen Mono- und Mischinfektionen, um zu eruieren, ob eine Koinfektion mit einem schwereren Verlauf assoziiert ist, vermehrte Komplikationen verursacht und

einer anderen Therapie bedarf. Ebenfalls ist ein Ziel dieser Studie zu überprüfen, ob die verschiedenen Erreger eine unterschiedliche Saisonalität und ein unterschiedliches Manifestationsalter aufweisen und somit bereits hierdurch ein Rückschluss auf den vermutlich vorliegenden Erreger möglich ist.

2. Material und Methode

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Philips Universität Marburg, Fachbereich Medizin am 22.01.2019 bewilligt.

Die Studie steht im Einklang mit den ethischen Richtlinien der revidierten Helsinki Deklaration des Weltärztebundes (WMA, 2013).

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um ein beobachtendes, deskriptives Studienformat. Dazu wurden über den Zeitraum 10/2017 bis einschl. 03/2020 alle Säuglinge erfasst, die sich aufgrund eines viralen unteren Atemwegsinfektes in stationärer Behandlung im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Marburg befanden.

Die erhobenen Patientendaten wurden mittels der Persönlichen Identifikationsnummer (PID) pseudonymisiert. Eine Zuordnung zu einem einzelnen Patienten ist ohne die Schlüsselliste nicht möglich.

2.2. Patientenkollektiv

Zwischen Oktober 2017 und März 2020 wurden im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Marburg 260 Säuglinge aufgrund eines viralen unteren Atemwegsinfektes stationär behandelt. Im Rahmen der Studie wurden über den Zeitraum von Januar 2019 bis einschließlich März 2020 alle Säuglinge während des Krankenhausaufenthaltes erfasst, die sich aufgrund eines spezifischen viralen Atemwegsinfektes in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin befanden und in einem entsprechenden Verlaufsbogen (Microsoft Excel) dokumentiert. Innerhalb dieser Zeit wurden die Eltern der Patienten während des stationären Aufenthaltes über die Studie aufgeklärt. Die Eltern erhielten zu diesem Zweck eine schriftliche Studienaufklärung über den Inhalt und das Ziel der Studie (s. Anhang 8.6) sowie ein Einverständnisschreiben (s. Anhang 8.5). Von 10/2017 bis 12/2018 erfolgte die retrospektive Erfassung des entsprechenden Patientenkollektivs über die Datenbank des Klinikums mit Hilfe der entsprechenden ICD-10 Kodierung. Die betreffenden Verschlüsselungen waren J12-18 (Pneumonien), J20 (akute Bronchitis) und J21 (Bronchiolitis) sowie akute Infektion der

unteren Atemwege (J22). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Datenerhebung dieser Patienten war eine gesonderte Einverständniserklärung der Eltern nicht notwendig.

Nach Erhebung der Patientendaten erfolgte die Sichtung der elektronischen Patientenakten (Orbis). Von Interesse waren dabei alle Säuglinge, die sich in stationärer Behandlung aufgrund eines spezifischen viralen Atemwegsinfektes befanden. Dabei wurden Alter, Dauer der Erkrankung, Sauerstoffbedarf, Komplikationen, Therapien, Atemfrequenz, minimale Sauerstoffsättigung und Fieber erfasst. Ausgeschlossen wurden Kinder, die eine schwere Grunderkrankung hatten, da sich in diesen Fällen die virusbedingten Symptome und die entsprechenden Beschwerden aufgrund der Grundproblematik nicht klar unterscheiden ließen. Des Weiteren wurden Kinder ohne spezifischen Erregernachweis von der Studie ausgeschlossen.

Einschlusskriterien

- Säuglinge < 1 Jahr
- nachgewiesener viraler Erreger
- stationäre Behandlung

Ausschlusskriterien

- Kinder > 12 Monate
- Säuglinge mit schwerer Grunderkrankung (chronische Organerkrankung)
- Extreme Frühgeborene < 30 SSWo.
- fehlender Erregernachweis
- ambulante Behandlung

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 206 Patienten, die im Rahmen der Studie ausgewertet werden konnten.

Hauptzielkriterien

Vergleich der stationären Behandlungsdauer und des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs sowie der therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit einem Atemwegsinfekt durch RSV und durch andere virale Erreger

Nebenzielkriterien

Vergleich der Häufigkeit von Komplikationen (bakterielle Pneumonien, Atelektasen etc.) sowie der Antibiotikatherapien bei Patienten mit einem Atemwegsinfekt durch RSV und durch andere virale Erreger.

2.3 Untersuchung, Ersteinschätzung

Bei der primären Vorstellung erfolgte zunächst die klinische Einschätzung des Säuglings, mit dem Ziel, eine Infektion der unteren Atemwege zu diagnostizieren.

Hinweise auf das Vorliegen einer solchen Erkrankung können eine erhöhte Atemfrequenz und ein bei einer Bronchiolitis typischer salvenartiger, meist produktiver Husten sein. Die Kinder weisen dabei oft Zeichen einer erhöhten Atemarbeit auf mit interkostalen oder jugulären Einziehungen sowie eine anstoßende Atmung und Nasenflügeln.

Auskultatorisch zeigt sich bei einer Bronchiolitis ein sogenanntes Knisterrasseln. Dies kommt bei der Inspiration durch das vermehrte Sekret in den Bronchiolen zustande sowie der knallartigen Wiederöffnung von den kleinen Bronchiolen (von Mutius et al). Zusätzlich kann ebenfalls eine Atemwegsobstruktion in den Bronchien bestehen, das mit Giemen oder Pfeifen (wheezing) imponiert. Durch das Sekret sowie durch abgeschilfertes, abgestorbenes Schleimhautepithel kann es zur Verlegung der Atemwege mit Ausbildung von Atelektasen kommen. Bei der Auskultation fällt dann ein abgeschwächtes Atemgeräusch über dem entsprechenden Lungenabschnitt auf.

Bei einer Pneumonie imponieren eher mittelblasige, feuchte Rasselgeräusche teils auch Minderbelüftungen. Auch hier kommen zusätzliche Atemwegsobstruktionen oder Atelektasen vor.

Bei einer obstruktiven Bronchitis zeigt sich bei der klinischen Untersuchung ein Giemen oder Pfeifen (wheezing) sowie teils Sekretbrummen. Bei einer schweren Atemwegsobstruktion kann eine sogenannte silent lung oder stille Obstruktion beobachtet werden. Diese kommt durch die zunehmende Enge der Bronchien mit geringeren Atemflüssen in den unteren Atemwegen zustande. Mit Besserung der Obstruktion kann erneut ein wheezing auskultiert werden.

Ebenfalls wurden Kinder mit Stridor und länger bestehendem Husten im initialen Screening miterfasst. Der Stridor entsteht bei einer Einengung der Atemwege im Bereich von Larynx und Trachea, initial als rein inspiratorischer Stridor durch Luftverwirbelungen im Bereich der Schwellung. Mit zunehmender Schwellung kommt zunächst ein expiratorischer Stridor hinzu und dann in der Folge eine Abnahme des Atemgeräusches bei deutlicher Herabsetzung der Atemströme.

Eine Röntgen-Thoraxaufnahme erfolgte nicht standardmäßig. Diese wurde nur bei seitendifferentem Auskultationsbefund und somit dem Verdacht auf eine umschriebene Belüftungsstörung, Infiltrate oder Erguss veranlasst. Eine weitere Indikation zur Durchführung einer Röntgenuntersuchung war eine zunehmende Verschlechterung der pulmonalen Situation mit steigendem Sauerstoffbedarf und respiratorischer Azidose sowie dem Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion. Die radiologische Untersuchung erfolgte im Liegen. Dabei wurden die Kinder auf den Rücken gelegt, die Arme nach oben gelagert und während der Aufnahme durch die radiologisch technische Assistentin/Assistenten festgehalten. Die Befundung der Röntgenaufnahme erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Prof. Dr. Mahnken. Bei der Befundung wurden zum einen die Belüftungssituation beurteilt, insbesondere wurden sie auf Zeichen einer möglichen Überblähung überprüft. Diese stellt sich mit tiefstehenden Zwerchfellen dar. Die Rippen, die bei Säuglingen physiologischerweise bereits einen horizontaleren Verlauf haben, stehen bei einer Überblähung deutlich horizontal, weisen einen breiteren Intercostalraum auf und es kann eine Hernierung von Lungengewebe in die Intercostalräume bei stärkerer Überblähung beobachtet werden (s. Abbild 2.1). Eine Bronchiolitis imponiert radiologisch typischerweise mit unspezifischen fleckigen, diffusen Infiltraten, die dem Sekretverhalt entsprechen. Bei einer Pneumonie können auch flächige, streifige Infiltrate beobachtet werden. Eine Atelektase zeigt sich im Röntgenbild mit einer verminderten Strahlentransparenz und einem Verziehen des Lappenspaltes in Richtung der Atelektase aufgrund des verminderten Volumens im nicht belüfteten Lungenareal (s. Abbild 2.2). Bei einem zusätzlich bestehenden Infiltrat in diesem Bereich können diese Zeichen auch fehlen oder nur gering ausgeprägt sein.

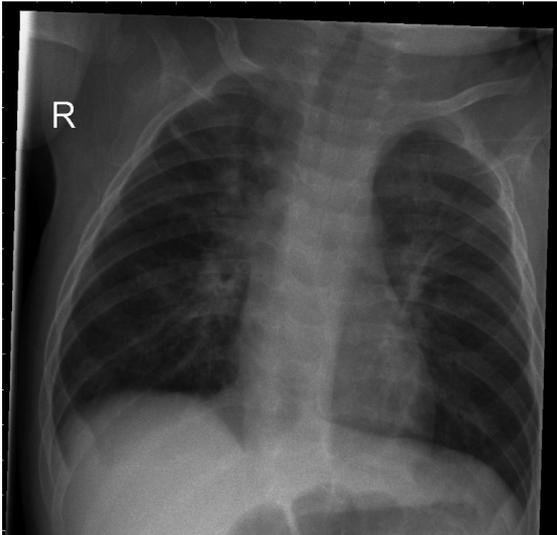


Abb.2- 1: Röntgen Thorax Säugling: Bronchopneumonie, Überblähung aus der Kinderklinik UKGM Marburg

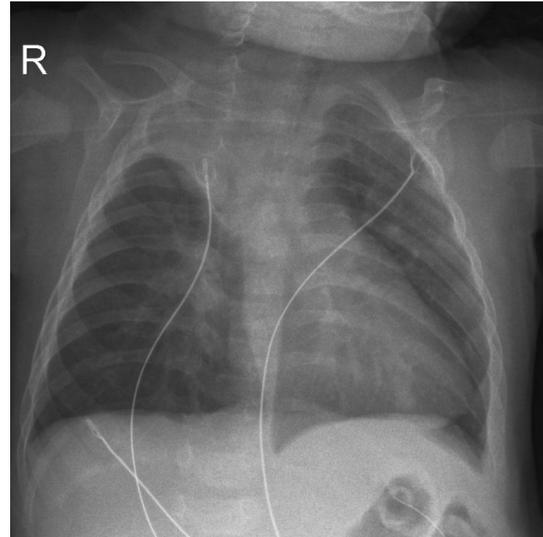


Abb.2- 2: Röntgen Thorax Säugling: Pneumonie und Oberlappenatektase aus der Kinderklinik UKGM Marburg

Nach der klinischen Ersteinschätzung sowie ggf. der Röntgenaufnahme erfolgte bei entsprechend klinischem Verdacht einer viralen Genese die Durchführung des RSV Schnelltestes in der Notaufnahme.

2.4 Labor

Im Rahmen der stationären Aufnahme erfolgte ein Abstrich aus dem nasopharyngeal Raum mit speziell dafür vorgesehenen Abstrich-Sets. Diese beinhalteten ein Abstrichstäbchen und eine Transportlösung. Zur Durchführung des Abstriches wurde das Abstrichröhrchen horizontal zum Gaumen bis zu einem Widerstand eingeführt und dann vorsichtig gedreht, um so die entsprechenden Zellen abzustreichen. Dabei kann es reflektorisch zu Husten und tränenden Augen kommen. Primär wurde dann ein RSV Schnelltest in der Notaufnahme mittels des ID Now™ der Firma Abbott bei stationärer Aufnahme durchgeführt. Dies war aufgrund der notwendigen Isolierung bzw. Kohortierung bei bestehender Infektiosität stets notwendig, um andere Patienten vor einer möglichen Ansteckung zu schützen. Die Untersuchung stellte somit keine zusätzliche Untersuchung bzw. Belastung für die Patienten dar.

Im Anschluss erfolgte eine weitere Differenzierung sowohl bei positivem wie auch bei negativem Ergebnis mittels eines respiratorischen PCR Panels umso andere Viren und

auch Mischinfektionen zu erfassen. Dies erfolgte aus derselben Probe, ein weiterer Abstrich war somit nicht notwendig.

Bei dem ID Now™ Schnelltest auf RSV handelt es sich um eine molekulardiagnostische Technik. Das Ergebnis liegt nach 13 Minuten vor. Das Testverfahren verfügt über eine Sensitivität vom 98,6%, eine Spezifität von 97,8% und ist dem Antigen- Schnelltest überlegen (25% mehr echt positive Ergebnisse). Der Test basiert auf einer isothermen Nukleinsäure-Amplifikationstechnik zum qualitativen Nachweis von viraler Nukleinsäuren des RS Virus (Typ A und B). Das Gerät verfügt über einen Probenempfänger. Dieser enthält einen Elutionspuffer, eine Testbasis mit zwei abgedichteten Reaktionsröhrchen und eine Transferkassette für den Transfer der eluierten Probe in die Testbasis. Die Reaktionsröhrchen beinhalten spezifische Matrizen (vergleichbar mit Primern), die mit dem spezifischen Nichtstrukturgen NS2 des RSV A bzw. mit dem Nukleokapsid Gen N des RSV B reagieren. Für die Durchführung werden der Probenempfänger und die Testbasis in das ID NOW Instrument eingesetzt. Danach wird die entnommene Probe (2 x 100 µl) in den Probenempfänger eingebracht. Über die Transferkassette wird die Probe in die Testbasis übertragen und die Amplifikation der Zielsequenz startet. Die Erwärmung, das Mischen und die anschließende Detektion werden durch das Gerät durchgeführt. Der Nachweis erfolgt mittels Fluoreszenzreaktion mit automatischer Befundmitteilung (RSV positiv, negativ oder ungültig) (Handbuch: ID Now™ RSV, Firma Abbott).

Das sich danach anschließende Respiratorische Panel (FTD™ Respiratory pathogens 21 der Firma Siemens) erfolgte im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Marburg aus der gleichen Probe. Das Ergebnis lag uns in der Regel innerhalb von 24 Stunden vor. Bei dem Verfahren handelt es sich um einen qualitativen In-Vitro Nucleinsäure Amplifikationstest. Der Test erfasst dabei respiratorisch pathogene Viren sowie Mykoplasma pneumoniae. Die erfassten Viren sind im einzelnen Influenza A/B/H1N1, Boca- (Subtyp 1), Adeno-(A-G), humanes Metapneumo- (A, B), Respiratory Syncytial- (A, B), Corona- (229E, NL63, HKU1, OC43), Parainfluenza- (1-4), Parecho- (Subtypen 1 – 8, 10, 14, 16 - 18), Entero- (A-D) und Rhinoviren (A – C). Die analytische Spezifität des Testes beträgt 99,3%, die Gesamtspezifität 98,3% und die Gesamtsensitivität 93,94%.

Das Respiratorische Panel ist ein auf Echtzeit- Polymerase- Kettenreaktion (Real time-PCR) basierendes Verfahren und ermöglicht somit den Nachweis von spezifischer RNA der genannten respiratorisch-pathogenen Viren.

Die Extraktion aus der Probe zur Herstellung des Eluats erfolgt mittels dem NucliSENS easyMAG System. Dazu werden 200 µl Probenvolumen benötigt und man erhält 55 µl Elutionsvolumen.

Das Eluat mit gereinigten Nukleinsäuren der Pathogene wird im virologischen Labor zu einem entsprechenden Mastermix hinzugegeben. Der Mastermix enthält Enzym, Puffer, Desoxyribonukleosid-Triphosphat (dNTP) sowie verschiedene synthetische Primer und Sonden für die zu untersuchenden Viren. Dadurch ist mit einem einzigen Mastermix der gleichzeitige Nachweis unterschiedlicher Viren im Sinne einer sogenannten Multiplex PCR möglich. Dies erspart dem Patienten die Abnahme von mehreren unangenehmen Proben aus dem Nasenrachenraum. Weiterhin reduziert dies deutlich die entstehenden Kosten, da nur eine Multiplex PCR notwendig ist anstelle von einzelnen Singleplex PCR Untersuchungen sowie eine deutliche Zeitersparnis bis zum Erhalt der Resultate.

Befinden sich die entsprechenden Viren in dem Reagens können sich Primer und Sonden an die spezifische Sequenz anlagern und es beginnt die Amplifikation durch die Polymerase. Die Sonden enthalten Fluoreszenzfarbstoffe und einen Quencher in unmittelbarer Nähe, der die Fluoreszenzreaktion zunächst begrenzen soll. Bei der Amplifikation kommt es durch die Bildung des neuen Strangs zu einer Trennung von Farbstoff und Quencher und dies ermöglicht die Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes und somit die Detektion des spezifischen Erregers.

Die Fluoreszenzreaktion ist dabei proportional zur vorhandenen Menge der spezifischen Nukleinsäure des zu untersuchenden Virus.

Das Verfahren verfügt über eine Negativ-, Positiv- und eine interne Kontrolle. Die Negativprobe dient zur Detektion von möglichen Verunreinigungen. Die Positivkontrolle wird jedem Real Time-PCR Lauf hinzugefügt und überprüft den Real Time-PCR Prozess sowie die Leistung der Primer und Sonden. Als interne Kontrolle wird das equine Artriusvirus verwendet. Dies wird jeder Probe zugesetzt (auch der Negativkontrolle). Sie ist dazu da, um den Extraktionsvorgang zu überprüfen und die Identifikation der PCR Inhibition zu ermöglichen (Handbuch: Fast track Diagnostics, A Siemens Healthineers Company, FTD Respiratory pathogenes 21).

Weiterhin erfolgte bei Aufnahme eine Blutentnahme zur Detektion einer möglichen systemischen Entzündungsreaktion als Hinweis auf eine sekundäre bakterielle Infektion sowie laborchemischen Hinweisen auf evtl. bestehende Elektrolytverschiebungen in

Rahmen einer Exsikkose. Dazu wurde ein großes Blutbild, das C-reaktive Protein (CrP), die Elektrolyte und Nierenretentionswerte abgenommen. Zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden respiratorisch-kompensierten oder bereits dekompensierten Azidose und zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes wurde des Weiteren eine Blutgasanalyse bestimmt. Je nach klinischem Verlauf waren während des stationären Aufenthaltes noch weitere Blutabnahmen notwendig.

Bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion wurde zusätzlich ein tiefer Rachenabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung abgestrichen. Bei einigen Patienten zeigte sich auch eine eitrige Konjunktivitis. In diesen Fällen wurden auch von den Augen ein entsprechender Abstrich entnommen. In der Mikrobiologie erfolgte mittels Anlage von entsprechenden Kulturmedien der Nachweis spezifischer Bakterien incl. einer entsprechenden Resistenztestung.

2.5 Therapie

Eine kausale Therapie existiert weder für RSV noch für die anderen hier untersuchten Viren. Daher handelt es sich um ein rein symptomatisches Therapiekonzept.

Alle Patienten erhielten von uns eine Feuchtinhalationstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung sowie die bedarfsorientierte Gabe von Xylometazolin-haltigen Nasentropfen. Die Patienten aus der retrospektiven Begutachtung erhielten in der Saison 2017/2018 initial nach den alten Therapieempfehlungen eine Inhalationstherapie mit hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%) mit dem Zusatz von Salbutamol, da die hypertone Lösung einen Bronchialspasmus verursachen kann. Ab Herbst 2018 erhielt die Kohorte als Basistherapie Inhalationen mit isotoner Kochsalzlösung ohne Zusätze. Weiterhin erhielt das Patientenkollektiv während des stationären Aufenthaltes eine Atemtherapie durch unsere Physiotherapeuten zur Sekretmobilisation.

Die weitere Therapie richtete sich nach den zusätzlich bestehenden klinischen Symptomen bzw. Komplikationen. Bei unzureichendem Trinkverhalten erhielten die Kinder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr bzw. Nahrung über eine einliegende Magensonde. Bei zusätzlicher obstruktiver Komponente kamen Inhalationen mit Salbutamol sowie teils Ipratropiumbromid (Atrovent) zum Einsatz und systemisches Kortison (Dexamethason oral bzw. Prednisolon intravenös). Inhalationen mit Adrenalin erfolgten bei Hinweisen auf eine Enge in den oberen Atemwegen mit inspiratorischem Stridor, z.B. in Form einer Laryngotracheitis sowie als Therapieversuch bei

zunehmender respiratorischer Verschlechterung im Rahmen einer Bronchiolitis. Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr war notwendig ab einer Sauerstoffsättigung von $\leq 92\%$ zunächst über eine Nasenbrille. Bei einigen Patienten war aufgrund einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz eine High Flow Therapie über den AIRVO™2 (Fisher & Paykel Healthcare) sowie bei einem Patienten eine non-invasive Beatmungsform notwendig (NIV in Form eines Rachen-CPAP) und einem weiteren Patient eine invasive Beatmung über Tubus notwendig. Diese Therapien erfolgten auf unserer Intensivstation.

Bei einer bakteriellen Superinfektion kam eine kalkulierte antibiotische Therapie zum Einsatz.

Die Patienten wurden entlassen, wenn ein klinisch stabiler Allgemeinzustand erreicht war und für 48 Stunden kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf oder Apnoen bestanden.

2.6 Statistische Analyse

Im Rahmen der vorliegenden Studie (prospektiv 01/2019-03/2020; retrospektiv 10/2017-12/2018) sollten die klinischen Verläufe zwischen Patienten mit und ohne RSV-Infektion verglichen werden.

Das Patientenkollektiv ($n = 206$) wurde hierzu in zwei Hauptgruppen unterteilt – Monoinfektionen und Mischinfektionen. Innerhalb der beiden Hauptgruppen wurden jeweils die Infektionen mit RSV und ohne RSV gegenübergestellt. In der weiteren Auswertung wurden zusätzlich die einzelnen Viren der Non- RSV Monoinfektionen unterschieden und analysiert.

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte deskriptiv- sowie inferenzstatistisch, wenn die Fallzahlen groß genug waren, um die Daten sinnvoll auswerten zu können.

Je nach Skalenniveau der erhobenen Parameter und Prüfung der Voraussetzungen, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen bzw. erfolgte die Auswertung mittels Fisher-Yates Test, wenn die Häufigkeiten verschiedener Symptome im Zentrum des Interesses standen.

Das Signifikanzniveau Alpha wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Zunächst wurden die Daten auf Normalverteilung getestet. Der für jede Teilpopulation durchgeführte Shapiro-Wilk-Test ergab, dass keine Normalverteilung vorlag.

Die statische Auswertung sowie die Erstellung der Grafiken aus den erhobenen Daten erfolgte mithilfe von Excel Windows sowie dem Statistikprogramm GraphPad Prism 9.0.0 (121).

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 206 Säuglinge mit spezifischen viralen Infektionen der unteren Atemwege von Oktober 2017 bis März 2020 untersucht. Bei der Auswertung erfolgte zunächst die Unterteilung in zwei Hauptgruppen (Mono- und Mischinfektionen). In der Gruppe der Monoinfektionen wurden in einem zweiten Schritt Infektionen mit RSV mit Infektionen durch andere Erreger verglichen (Non- RSV Gruppe). In der zweiten Hauptgruppe, den Mischinfektionen, erfolgte ebenfalls die Unterteilung in eine Gruppe mit Nachweis von RSV, dem die Infektionen ohne RSV Nachweis gegenübergestellt wurde.

3.1 Demographische Verteilung

3.1.1 Demographische Verteilung der gesamten Studienpopulation

Das Alter bei Erkrankung innerhalb der Gesamtkohorte lag zwischen 0,3 und 11 Monaten.

Ein deutlicher Altersunterschied ergab sich in der Gruppe der Mischinfektionen. Die Patienten mit einer Mischinfektion mit RSV waren mit einem Alter von 2 Monaten im Median deutlich jünger als die Säuglinge ohne RSV Nachweis (Median 6 Monate). Weniger deutlich zeigte sich der Altersunterschied in der Gruppe der Monoinfektionen. Hier zeigte sich jedoch ebenfalls ein leicht jüngeres Alter bei den Patienten mit einer RSV Infektion (Median 3 Monate vs. 4 Monate bei der Non RSV Gruppe).

Bei den Monoinfektionen mit RSV zeigte sich eine gleichmäßige Geschlechterverteilung. Bei der Non- RSV Gruppe konnte mit 60,7% eine relative Knabenwendigkeit aufgezeigt werden. Dieser Unterschied in der Geschlechtsverteilung war in der Gruppe der Monoinfektionen nicht statistisch relevant ($p= 0,2518$; Fisher's exact Test).

Bei den Mischinfektion zeigte sich bei beiden Gruppen ebenfalls eine vermehrte Häufigkeit bei dem männlichen Geschlecht, die bei der RSV Gruppe etwas deutlicher nachweisbar war (mit RSV: 72,2%; ohne RSV: 64,3%).

Die detaillierte Übersicht der genannten Ergebnisse sind der Tabelle 3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3- 1: Demographische Verteilung der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
	RSV	Non- RSV	Mit RSV	Ohne RSV
Patientenzahl	119	61	11	15
Patientenzahl prospektiv	82	44	8	11
Patientenzahl retrospektiv	37	17	3	4
Alter (Monate)				
Median	3	4	2	6
Mittelwert	3,9	4,5	4	6
Min.-Max.	0,3 - 11	0,4 – 11	1 – 11	1 – 11
Geschlecht (m : w)	60 : 59 (1 : 1)	37 : 24 (3,08 : 2)	8 : 3 (2,7 : 1)	9 : 5 (1,8 : 1)

3.1.2 Demographische Verteilung innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

In einem weiteren Schritt erfolgte die Untersuchung der demographischen Verteilung innerhalb der Monoinfektionen der Non- RSV Gruppe, die sieben verschiedene Erreger beinhaltete. Bei der Auswertung dieser Daten muss die zum Teil geringe Fallzahl innerhalb der einzelnen Untergruppen berücksichtigt werden.

In der Altersverteilung zeigte sich insgesamt ein jüngeres Alter bei den Infektionen mit Enteroviren (Median 1 Monat), Parainfluenza (Median 2 Monate) und Bocaviren (Median 3 Monate). Somit waren die Patienten bei Bocaviren im Median so jung bzw. bei Parainfluenza und Enteroviren sogar jünger als die Patienten im Median bei einer zugrundeliegenden RSV Infektion. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Spannweite des Erkrankungsalter bei den Letzt genannten zwei Erregern geringer war. Alle Patienten in der Gruppe der Infektionen mit Enteroviren waren 4 Monate oder jünger und bei den Parainfluenzainfektionen 5 Monate oder jünger. Das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung hatte bei den anderen Erregern eine größere Spannweite, dies konnte auch bei den RSV Infektionen beobachtet werden. Bei den Coronaviren waren die Säuglinge im Median mit 5 Monaten und bei den Rhinoviren mit 4,5 Monaten insgesamt älter.

Da der Adenovirus nur einmalig in der Gruppe der Monoinfektionen nachgewiesen werden konnte, war hier kein Rückschluss auf ein typisches Erkrankungsalter möglich.

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Non- RSV Gruppe zeigte bei den meisten Erregern ebenfalls eine Häufung beim männlichen Geschlecht. Diese war am stärksten ausgeprägt bei den Infektionen durch Parainfluenzaviren mit 85,7%. Ebenfalls eine eindeutige Knabenwendigkeit ergab sich in der Gruppe der Coronaviren (77,8%).

Bei den Infektionen durch Rhino- sowie Metapneumoviren war diese Verteilung zu Gunsten des männlichen Geschlechts nur gering ausgeprägt (HRV 57,7%, HMPV 62,5%). Gegensinnig verhielt es sich bei den Infektionen durch Entero- und Bocaviren. Diese waren die einzigen Viren mit mehr weiblichen Patienten. Es war jedoch jeweils nur ein weiblicher Patient mehr, somit war der Unterschied hier nicht relevant.

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse ist in der Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3- 2: Demographische Verteilung innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Patientenzahl	26	9	8	7	5	5	1
Patientenzahl prospektiv	14	5	6	3	5	4	0
Patientenzahl retrospektiv	12	4	2	4	0	1	1
Alter (Monate)							
Median	4,5	5	3,5	2	1	3	7
Mittelwert	5,3	5,2	4,8	1,99	1,8	4,8	
Min.-Max.	0,7 -11	1 - 11	0,4 – 11	0,9-5	1-4	2-10	
Geschlecht	15:11	7:2	5:3	6:1	2:3	2:3	1:0
(m : w)	(1,4:1)	(3,5:1)	(1,7:1)		(1:1,5)	(1:1,5)	

3.2 Erregerspektrum

3.2.1 Erregerspektrum der Gesamtkohorte

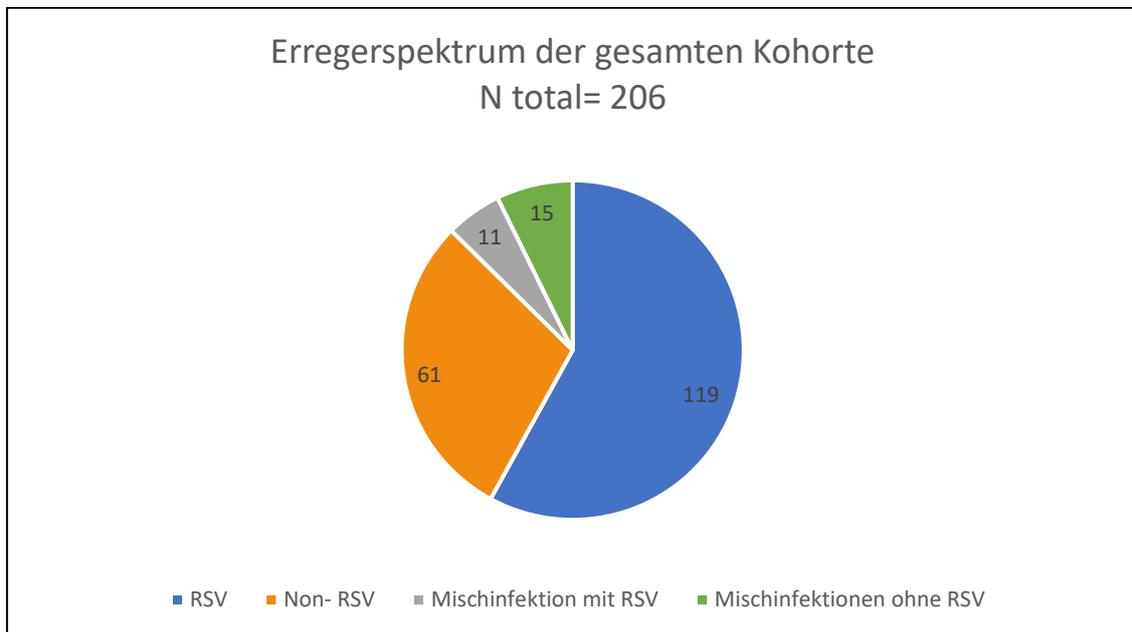


Abb. 3- 1: Erregerspektrum der gesamten Fallkohorte (Fallzahlen)

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei 180 (87,4%) von insgesamt 206 Patienten eine Infektion durch nur einen spezifischen Erreger. Bei lediglich 26 Patienten (12,6%) konnten 2 verschiedene Erreger nachgewiesen werden, kein Patient hatte in dem zu untersuchenden Zeitraum eine Infektion durch mehr als 2 Erreger.

Von den Monoinfektionen waren 66,1% (n=119) durch RSV hervorgerufen. Die RSV Infektion machte ebenfalls bezogen auf die Gesamtkohorte mit insgesamt 57,8% den größten Anteil aus.

In der Gruppe der Mischinfektion konnten dagegen mit 57,7% etwas mehr Infektionen durch 2 Erreger ohne RSV nachgewiesen werden.

Die genannten Zahlen sind in der Abbildung 3-1 grafisch dargestellt.

3.2.2 Erregerspektrum der Non- RSV Monoinfektionen

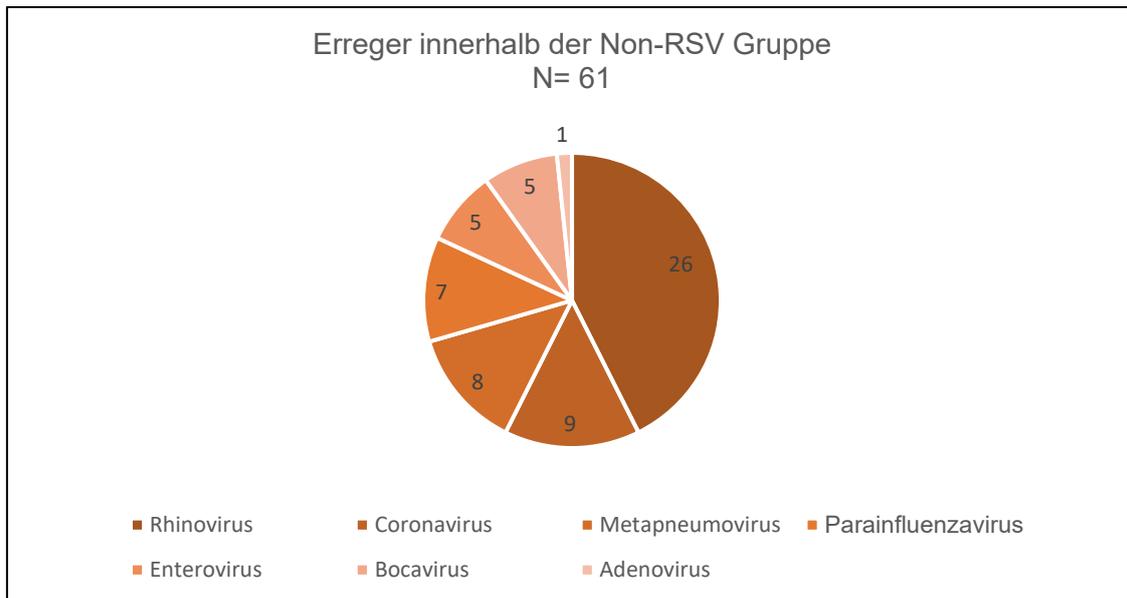


Abb. 3- 2: Erregerspektrum innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen Fallkohorte (Fallzahlen)

Die Non- RSV Gruppe erfasste 7 verschiedene Erreger. Der größte Teil war dabei durch das Rhinovirus mit 42,6% (n=26) hervorgerufen. Infektionen durch Coronaviren (14,8%, n=9), Metapneumoviren (13,1%, n=8) sowie Parainfluenza (11,5%, n=7) kamen ähnlich häufig vor. Etwas seltener waren Monoinfektionen durch Entero- und Bocaviren mit jeweils 8,2% (n=5) in der untersuchten Patientenkohorte.

Das Adenovirus wurde lediglich einmal nachgewiesen, dies entspricht 1,6%. Weitere Untersuchungen im Rahmen der Studie waren aufgrund des einmaligen Vorkommens daher nicht weiter sinnvoll (siehe Abb. 3- 2).

3.2.3 Erregerspektrum der Mischinfektionen

Die zweite Hauptgruppe der Mischinfektionen wurde ebenfalls innerhalb der Gruppen mit und ohne RSV auf die vorhandenen weiteren Erreger untersucht.

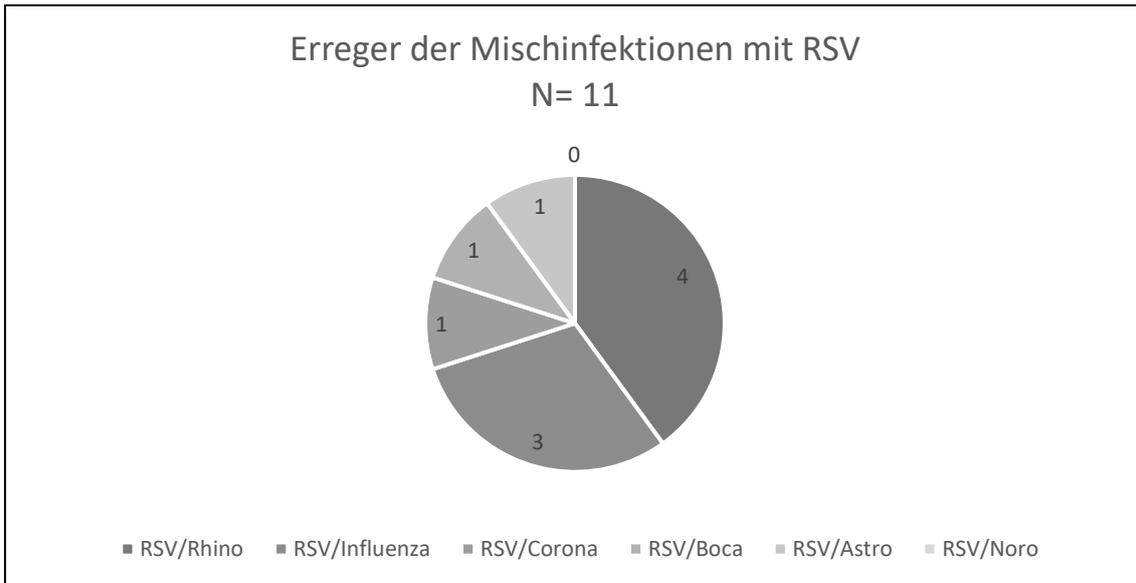


Abb. 3- 3: Zusätzliche Erreger bei Mischinfektionen mit RSV (Häufigkeit in Fallzahlen)

In der Gruppe mit RSV konnten 6 andere Erreger nachgewiesen werden. Auch in dieser Gruppe nahm dabei das Rhinovirus mit 36,4% (n = 4) den größten Anteil ein. Mit drei Patienten (27,3%) kam eine Mischinfektion durch Influenzaviren fast gleich häufig vor. Der prozentuale Unterschied erklärt sich durch die geringe Größe der untersuchten Kohorte und muss dabei berücksichtigt werden. Die anderen Erreger konnten jeweils nur einmalig nachgewiesen werden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 9,1%.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 3- 3.

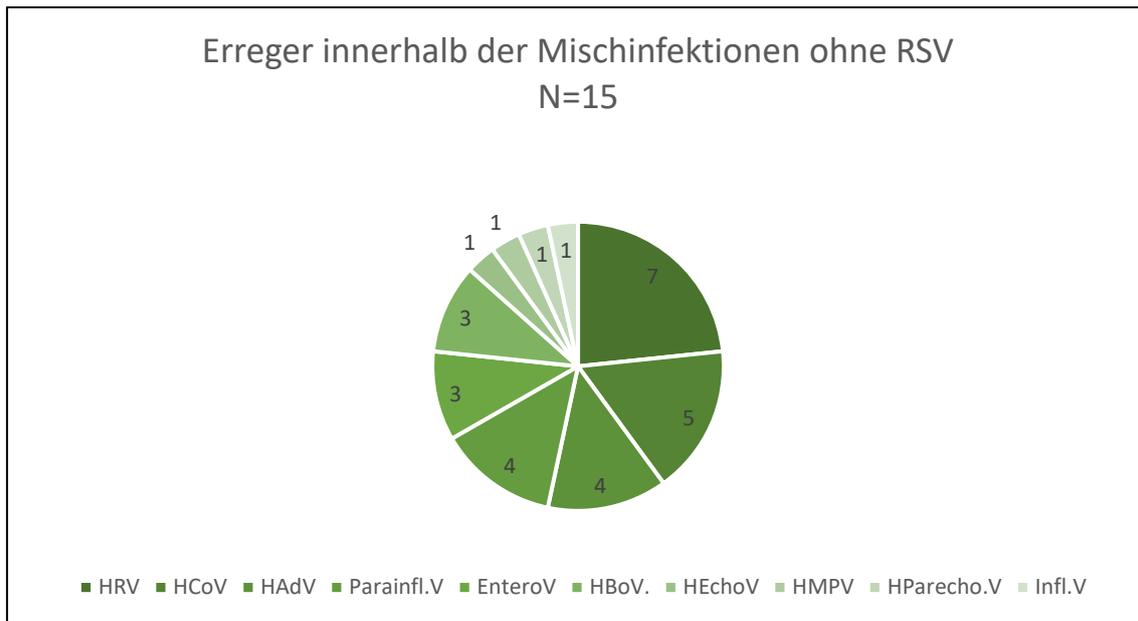


Abb. 3- 4: Erreger innerhalb der Mischinfektionen ohne RSV (Häufigkeit in Fallzahlen)

In der Gruppe der Mischinfektionen, in denen RSV nicht gefunden werden konnte, zeigte sich, wie in Abbildung 3- 4 grafisch dargestellt, ein deutlich größeres Erregerspektrum. Hier fanden sich insgesamt 10 verschiedene Viren in der PCR Untersuchung, die sich auch in der Zusammensetzung der Viren zu der Gruppe der Mischinfektionen mit RSV in der Zusammensetzung unterschied. Astro- und Noroviren wurden in dieser Gruppe nicht gefunden, jedoch in der Gruppe der Mischinfektionen mit RSV. Wie in den vorherigen Untersuchungen war das Rhinovirus mit 23,3% (n = 7) am häufigsten vertreten. Der zweithäufigste Erreger war das Coronavirus mit 16,7% (n= 5), gefolgt von Adeno- und Parainfluenzaviren mit jeweils 13,3% (n= 4). Ähnlich häufig kamen Entero- und Bocaviren mit 10% (n= 3) vor. Die restlichen Viren (Echo-, Metapneumo-, Parecho- und H1N1 Viren) wurden jeweils nur einmal nachgewiesen (3,3%).

Bei den Mischinfektionen ohne RSV kam lediglich die Kombination von Rhino- und Adenoviren sowie von Corona- und Parainfluenzaviren zweimal vor. Alle anderen Viruspaarungen lagen nur einzeln vor. Es handelte sich somit um eine sehr heterogene Gruppe.

Anders verhält sich es mit der Gruppe der Mischinfektionen mit RSV. Hier konnten zwei Paarungen wie oben beschrieben wiederholt nachgewiesen werden. Wiederholt fanden wir RSV und Rhinoviren (4x) sowie RSV und Influenzaviren (3x).

Insgesamt zeigte sich in der Non- RSV Gruppe (Monoinfektionen) sowie auch bei den Mischinfektionen das Rhinovirus als häufigster Vertreter, somit war HRV der zweit häufigste Erreger bezogen auf die Gesamtkohorte.

3.3 Jahreszeitliches Auftreten der Infektionen

Alle Infektionen kamen wie erwartet vermehrt in der kalten Jahreszeit vor (Oktober bis April) mit einem Höhepunkt im März und einem deutlichen Abfall der Fallzahlen im darauffolgenden Monat. In den restlichen, wärmeren Monaten traten nur vereinzelte Infektionen der unteren Atemwege auf. Im Juli kam es zu keinem Infekt während der gesamten Studienlaufzeit (s. Abb. 3- 5).

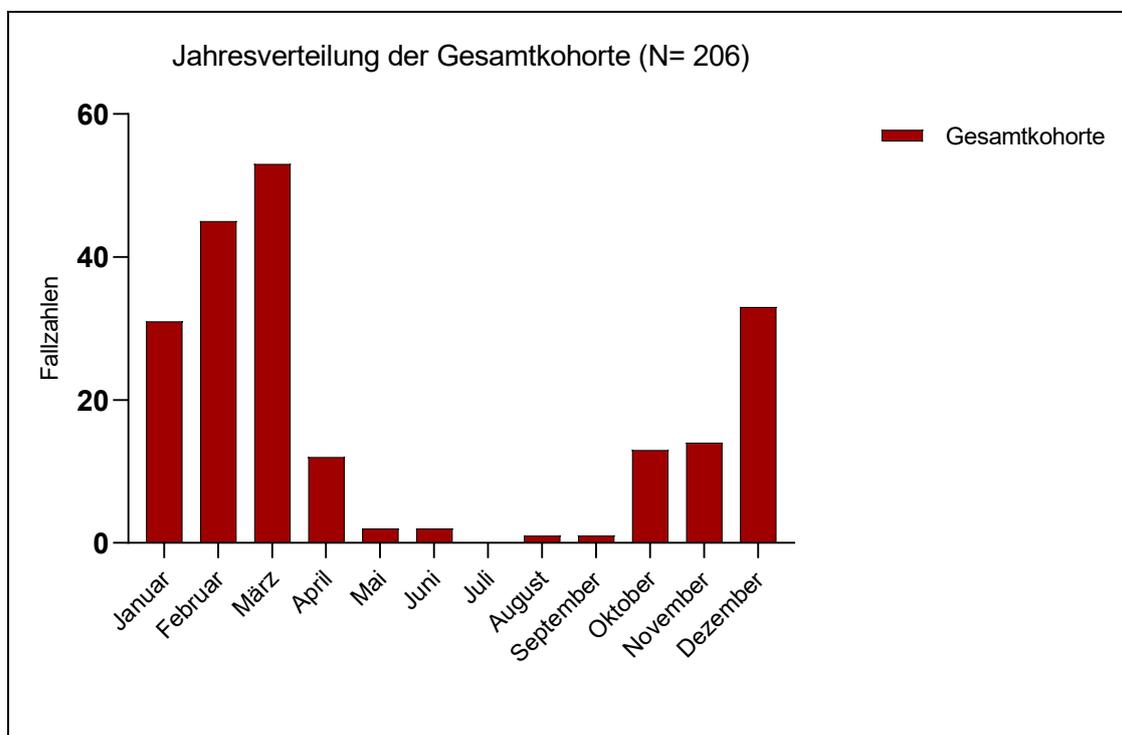


Abb. 3- 5: Jahreszeitliche Auftreten der Gesamtkohorte von Oktober 2017 bis März 2020 (Fallzahlen)

3.3.1 Jahreszeitliches Auftreten innerhalb der 4 Hauptgruppen

Bei der Unterteilung in die verschiedenen Gruppen fiel auf, dass die Monoinfektionen durch RSV im Vergleich zu der Non- RSV Gruppe einen späteren Höhepunkt der Infektionen zeigten. Noch ausgeprägter zeigte sich dies bei den Mischinfektionen mit RSV, wo die erste Erkrankung erst im Dezember nachgewiesen werden konnte. Die

Non- RSV Gruppe trat in allen Jahreszeiten auf, der Höhepunkt lag aber ebenfalls im Herbst und Winter. RSV Monoinfektionen traten ebenfalls vereinzelt im Mai und Juni auf. Mischinfektionen konnten hingegen nicht in den Sommermonaten nachgewiesen werden (s. Abb. 3- 6).

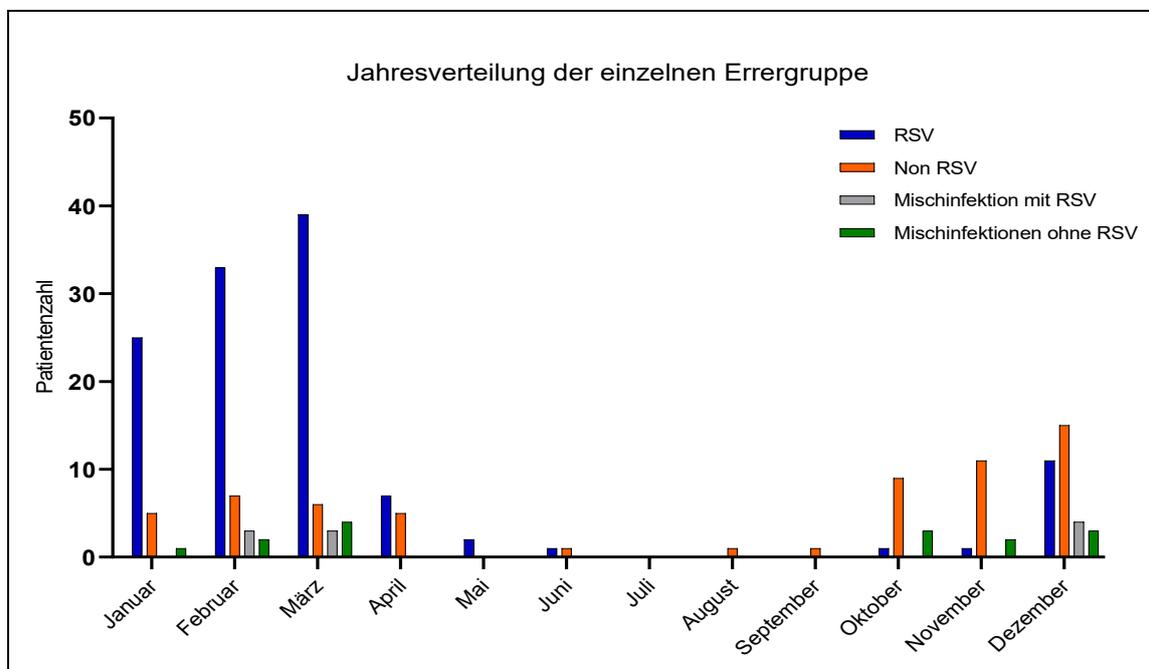


Abb. 3- 6: Jahreszeitliche Auftreten der einzelnen Erregergruppen (Fallzahlen)

3.3.2 Jahreszeitliches Auftreten innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

Von Interesse bei der Auswertung der Daten war ebenfalls, ob es innerhalb der Non-RSV Gruppe zu einer unterschiedlichen Erkrankungshäufung bei den einzelnen Erregern über das Jahr hinwegkam, so dass man evtl. bei einer auftretenden Infektion bereits durch die aktuelle Jahreszeit einen Rückschluss auf den möglicherweise vorliegenden Erreger ziehen kann.

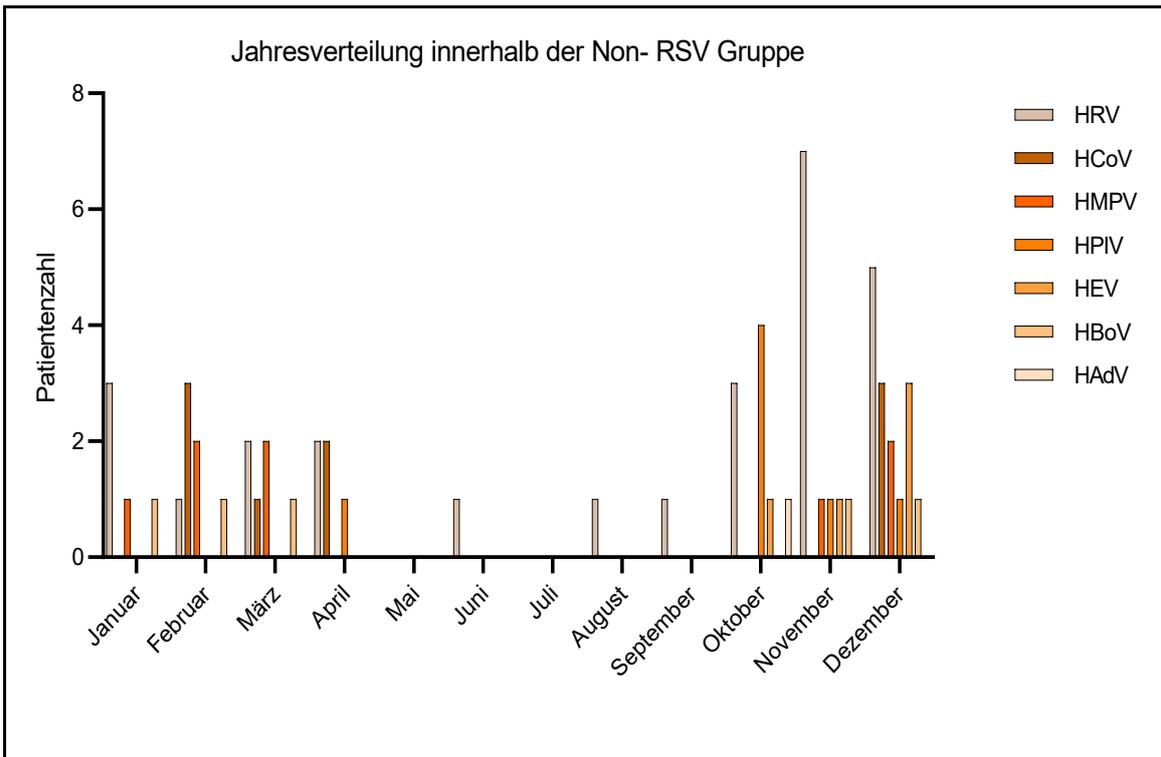


Abb. 3- 7: Jahreszeitliche Auftreten innerhalb der Non-RSV Gruppe Monoinfektionen (Fallzahlen)

Bei der Untersuchung dieser Daten zeigte sich, dass die Infektionen in den Sommermonaten ausschließlich durch Rhinoviren hervorgerufen wurden. Das Maximum, der durch den Rhinovirus hervorgerufenen Erkrankungen, lag jedoch ebenfalls wie bei den anderen Erregern in den Herbst- und Wintermonaten, mit einem Höhepunkt im November. Die anderen Erreger kamen nur in den kalten Monaten vor. Das Coronavirus zeigte hier das jahreszeitlich späteste Vorkommen mit dem ersten Fall im Dezember. Das Metapneumovirus sowie das Bocavirus hatten mit dem November einen ähnlich späten Beginn (s. Abb. 3- 7).

3.4 Erkrankungsspektrum

Die hier untersuchten Viren können verschiedene Erkrankungsbilder verursachen, die sich je nach Erreger unterschiedlich häufig manifestieren.

3.4.1. Erkrankungsspektrum der Gesamtkohorte

In der Gesamtkohorte war die Bronchiolitis mit 136 Patienten (66%) die häufigste Manifestation der Infektion der unteren Atemwege. Die zweithäufigste Erkrankung war mit 21,4 % die Pneumonie (n = 44), somit lag ein deutlicher Abstand zwischen diesen beiden Erkrankungen. Die obstruktive Bronchitis kam lediglich 21-mal vor, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 10,2% und der virale Krupp lediglich 4-mal (1,9%). Die grafische Darstellung der genannten Verteilungen erfolgt in Abb. 3- 8.

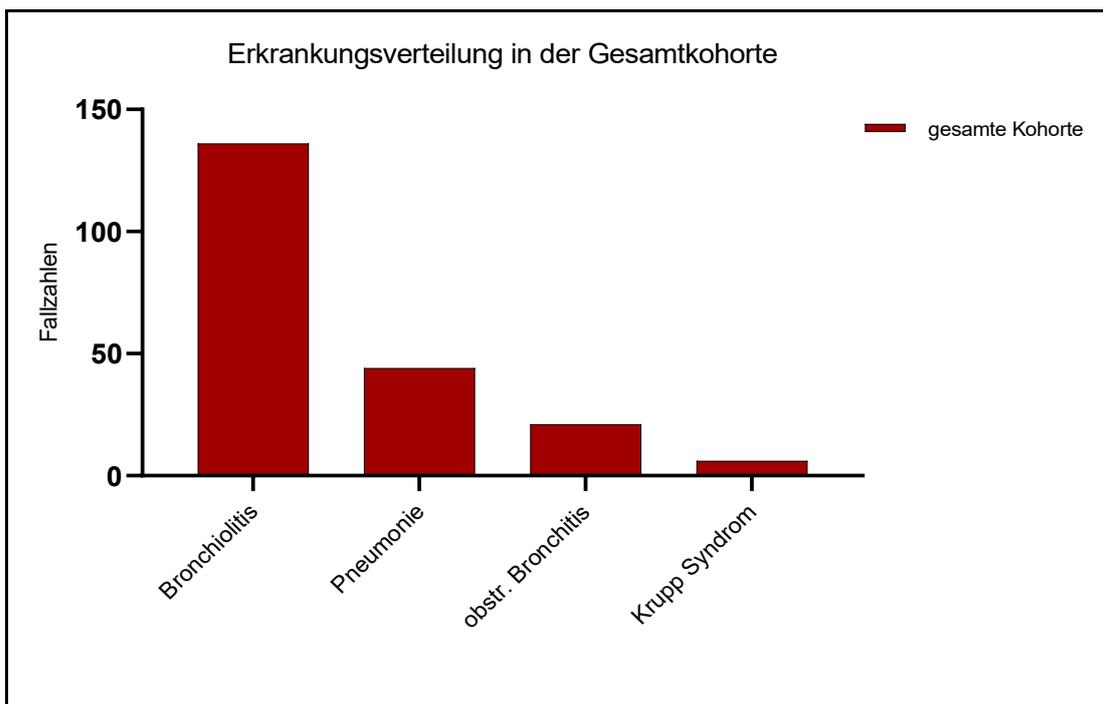


Abb. 3- 8: Erkrankungsverteilung der Gesamtkohorte (Fallzahlen)

Die Erregerverteilung innerhalb der verschiedenen Krankheitsbilder wird in der Abbildung 3- 9 einmal graphisch dargestellt. Sie zeigt die Gesamtpatientenzahl und nicht das prozentuale Verhältnis, also nicht das relative Verhältnis innerhalb der verschiedenen Gruppen. Dieses wird in den darauffolgenden Abschnitten näher beleuchtet.

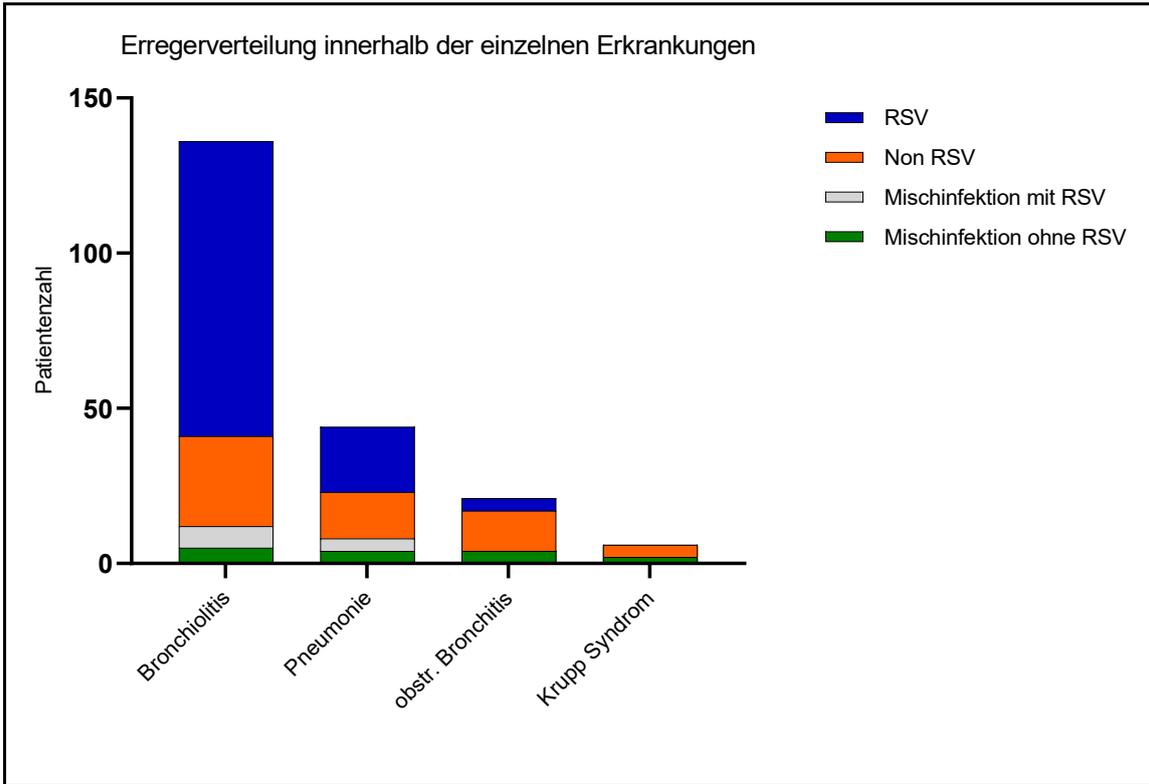


Abb. 3- 9: Erregerverteilung innerhalb der einzelnen Erkrankungen (Fallzahlen)

3.4.2 Erkrankungsspektrum der Monoinfektionen

Bei der Untersuchung der Monoinfektionen zeigte sich eine deutlich voneinander abweichende Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Erkrankungen zwischen RSV und Non- RSV Infektionen.

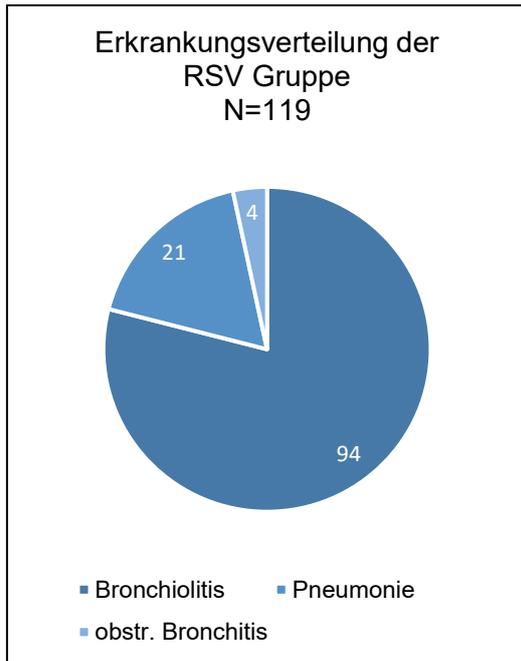


Abb. 3- 10 Erkrankungsverteilung der RSV Gruppe (Fallzahlen)

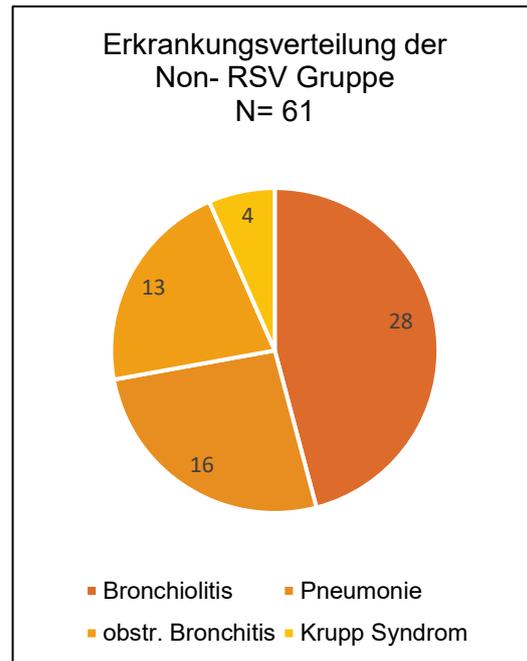


Abb. 3- 11: Erkrankungsverteilung der Non-RSV Gruppe (Fallzahlen)

Bei der Non- RSV Gruppe kam es mit 26,2 % (n= 16) häufiger zu einer Pneumonie als bei den Säuglingen, die an einer RSV Infektion erkrankt waren (17,65%, n= 21). Diese Verteilung ist für die Einschätzung des Risikos der Entwicklung einer Pneumonie klinisch relevant, ergab jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,2419$; Fisher`s exact Test).

Die obstruktive Bronchitis kam mit 21% (n= 13) signifikant häufiger innerhalb der Non-RSV Gruppe vor. Bei RSV kam diese nur bei 4 Patienten vor (3,4%). Die Bronchiolitis dagegen war signifikant häufiger bei den RSV Infektionen mit 79,8% (n = 95). In der Non- RSV Gruppe kam diese nur bei 47,5% der Patienten vor (n = 29). Die Signifikanz war bei beiden Unterschieden in der Erkrankungshäufigkeit mit einem mit p-Wert von $<0,0001$ deutlich nachweisbar (Fisher`s exact Test).

Das Krupp Syndrom kam nur in der Non-RSV Gruppe mit 6,6% (4 Patienten) vor ($p=0,0146$; Fisher`s exact Test).

Die grafische Darstellung der Erkrankungsverteilung innerhalb der RSV Monoinfektionen erfolgt in Abb. 3- 10 sowie für die Non- RSV Monoinfektionen in Abb. 3- 11.

3.4.3 Erkrankungsspektrum der Mischinfektionen

Bei den Mischinfektionen zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Mischinfektionen mit RSV riefen während der Studienzeit lediglich zwei verschiedene Erkrankungen (Bronchiolitis und Pneumonie) hervor. Bei den Mischinfektionen ohne RSV zeigte sich wie bereits bei den Monoinfektionen ohne RSV ein breiteres Erkrankungsspektrum, dies spiegelt auch die größere Heterogenität dieser Gruppe wider (s. Abb. 3- 12 und Abb. 3- 13).

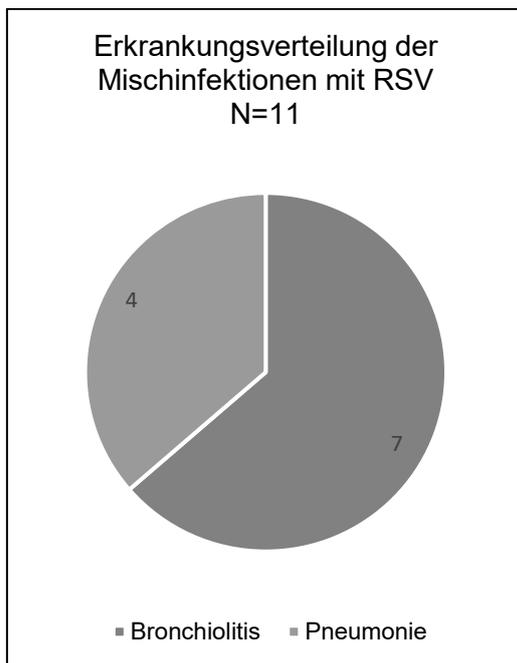


Abb. 3- 12 Erkrankungverteilung innerhalb der Mischinfektionen mit RSV (Fallzahlen)

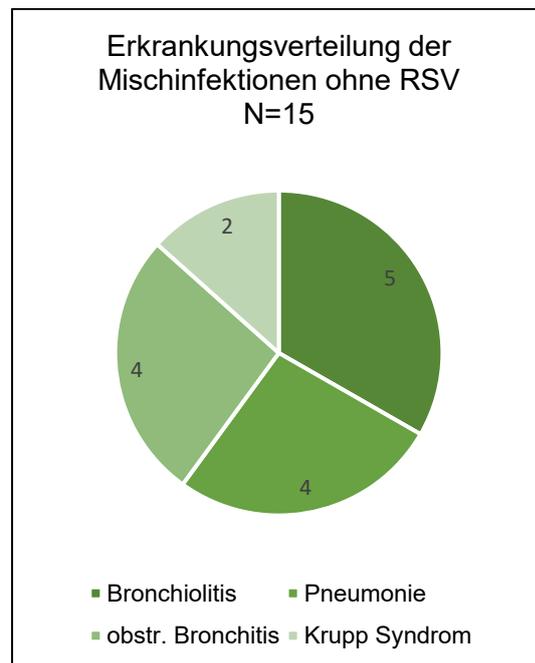


Abb. 3- 13: Erkrankungverteilung innerhalb der Mischinfektionen ohne RSV (Fallzahlen)

Die Bronchiolitis war zwar, wie den Abbildungen 3- 12 und 3- 13 zu entnehmen, bei beiden Gruppen die häufigste Erkrankung, kam jedoch aufgrund des breiteren Erkrankungsspektrum der Gruppe ohne RSV häufiger in der RSV Gruppe mit 63,6% (n = 7) vor. Bei der Gruppe ohne RSV kam diese mit 33,3% (n = 5) deutlich seltener vor (p = 0,2329; Fisher`s exact Test).

Die Pneumonie kam innerhalb der Gruppe ohne RSV mit 26,7% (n = 4) etwas seltener als bei den RSV Mischinfektionen (36,4%, n = 4) vor (p = 0,6828; Fisher`s exact Test).

Die obstruktive Bronchitis kam in der Gruppe ohne RSV mit 26,7% genauso oft vor wie die Pneumonie ($p = 0,1134$; Fisher's exact Test). Das Krupp Syndrom kam in dieser Gruppe zweimal vor, dies entspricht 13,3% ($p = 0,4923$; Fisher's exact Test). Beide Erkrankungen traten nicht bei den Mischinfektionen mit RSV auf.

Der virale Krupp wurde somit während der gesamten Studienzeit niemals durch RSV (weder Mono- noch Mischinfektionen) verursacht.

3.4.2 Erkrankungsspektrum innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

In einem weiteren Schritt erfolgte auch hier die nähere Untersuchung der Non- RSV Gruppe nach den einzelnen Erregern und den unterschiedlichen Erkrankungshäufungen (s. Abb. 3- 14).

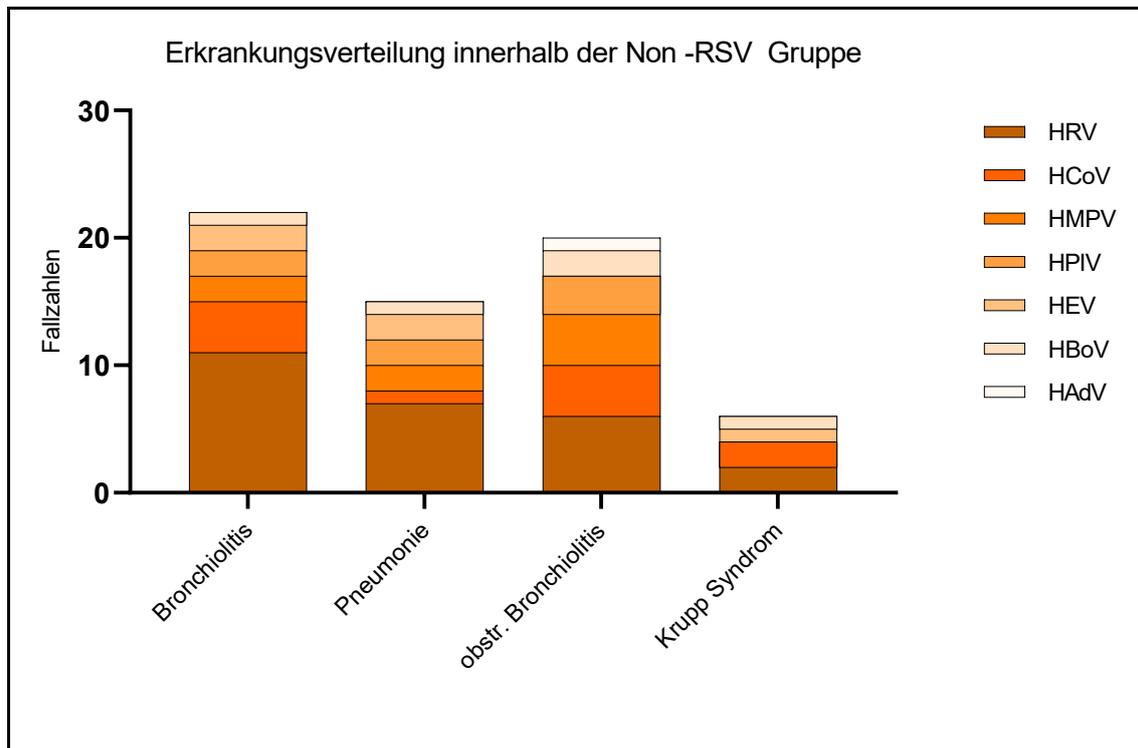


Abb. 3- 14: Erkrankungsverteilung innerhalb der Non-RSV Gruppe (Fallzahlen)

Das Rhinovirus verursachte am häufigsten mit 42,3% ($n = 11$) eine Bronchiolitis. Am zweithäufigsten jedoch mit deutlichen Abstand kam es bei Rhinoviren zu einer Pneumonie (26,9%; $n = 7$) und fast genauso oft zu einer obstruktiven Bronchitis (23%, $n = 6$). Am seltensten verursachte es einen viralen Krupp (7,7%; $n = 2$).

Bei dem zweithäufigsten Erreger, dem Coronavirus, zeigte sich ein anderes Erscheinungsbild. Hier kam die Pneumonie nur einmalig vor, dies entspricht 11,1%. Am häufigsten kam es ebenfalls zu einer Bronchiolitis sowie zur obstruktiven Bronchitis (jeweils 44,4%, n=4). Das Krupp Syndrom trat nicht auf.

Bei Infektionen durch Metapneumoviren sowie bei Parainfluenzaviren war die obstruktive Bronchitis die häufigste Manifestation. Bei Metapneumoviren waren dies 50% der Patienten (n= 4) sowie 42,9% bei Parainfluenzaviren (n= 3). Die Bronchiolitis sowie die Pneumonie kam bei beiden Erregern jeweils zweimal vor (HMPV: 25%, HPIV: 28,6%). Ein viraler Krupp konnte bei beiden Erregern nicht nachgewiesen werden.

Das Enterovirus verursachte im Patientenkollektiv jeweils zweimal eine Bronchiolitis und Pneumonie (40%) sowie einmal ein Krupp Syndrom (20%).

Das Bocavirus dagegen verursachte am häufigsten eine obstruktive Bronchitis mit 40 % (n=2). Und jeweils einmal eine Bronchiolitis, Pneumonie sowie ein Krupp Syndrom (20%).

Das Adenovirus wurde wie bereits erwähnt nur einmalig nachgewiesen und verursachte in diesem vorliegenden Fall eine obstruktive Bronchitis.

Die grafische Darstellung dieser Daten erfolgt in Abbildung 3- 14.

3.5 Aufnahmedaten

3.5.1 Aufnahmedaten innerhalb der Gesamtkohorte

Die Temperatur bei stationärer Aufnahme unterschied sich in allen Gruppen nicht wesentlich, lediglich bei den Mischinfektionen ohne RSV zeigte sich eine etwas höhere Temperatur im Median mit 38,6°C in der Notaufnahme.

Ebenfalls bei der Sauerstoffsättigung und dem pCO₂ gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Monoinfektionen sowie den Mischinfektionen mit RSV. Nur Patienten mit einer Mischinfektion ohne RSV hatten bei Aufnahme im Median eine niedrigere Sauerstoffsättigung sowie passend dazu ein leicht höheres pCO₂ mit 43,6 mmHg im Median, die Unterschiede beim pCO₂ waren jedoch nur geringfügig. Bei der Atemfrequenz zeigte sich erstaunlicherweise kein damit übereinstimmendes Bild, da diese im Median bei den Mischinfektionen ohne RSV am niedrigsten war, obwohl die Patienten beim restlichen Monitoring am schlechtesten abschnitten.

Die detaillierte Übersicht dieser Daten sind der Tabelle 3- 3 zu entnehmen.

Tabelle 3- 3: Basisdaten bei der stationären Aufnahme der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
Median (Min.-Max., Mittelwert)	RSV N=119	Non- RSV N=61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Vitalparameter bei Aufnahme				
Temperatur (°C)	37,5 (36-40,5; 37,7)	37,5 (35-40,2; 37,6)	37,2 (36,5-39,7; 37,8)	38,6 (36,6-40,9; 38,4)
Atemfrequenz (pro Minute)	44 (17-96; 45,3)	44 (28-128; 47,5)	42 (36-66; 44,5)	40,5 (28-75; 44,4)
Sauerstoffsättigung (%)	96 (74-100; 94)	98 (70-100; 95,7)	97 (70-100; 92,7)	92,7 (70-100; 92,7)
pCO2 (mmHg)	42,6 (29-63,1; 43,2)	41,8 (32,2-73; 42,7)	41,8 (32,2-73; 45,3)	43,6 (33,3-71,4; 45,3)

3.5.2 Aufnahmedaten der Non- RSV Monoinfektionen

Innerhalb der Non- RSV Gruppe gab es trotz der vorhandenen Heterogenität der Erreger keine signifikanten Unterschiede bei der stationären Aufnahme.

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse ist in der Tabelle 3- 4 aufgeführt.

Tabelle 3- 4: Basisdaten bei der stationären Aufnahme innerhalb der Non-RSV Gruppe Monoinfektionen

Median (Min.-Max., Mittelwert)	HRV N=26	HCoV N=9	HMPV N=8	HPIV N=7	HEV N=5	HBoV N=5	HAdV N=1
Vitalparameter bei Aufnahme							
Temperatur (°C)	37,4 (36-39,6; 37,5)	37,8 (36,4- 38,5; 37,3)	37,9 (37,1- 40,2; 38,3)	37,8 (35- 39,4; 37,6)	37,8 (36,9- 39,2; 37,8)	37,1 (36,3- 38,2; 37,1)	39,6
Atem- frequenz (pro Minute)	44 (28-128; 52,3)	40 (30-48; 38)	49 (38-64; 50,8)	48 (28-60; 45,3)	36 (28- 65; 45,2)	41 (28- 50; 40)	44
Sauerstoff- sättigung (%)	96 (70-100; 93,8)	99 (97-100; 98,9)	96 (88-100; 95)	99 (92-100; 97,4)	99 (97- 100; 98,8)	98 (89- 100; 96,2)	93
pCO2 (mmHg)	42,8 (32,2-64; 43,1)	38,5 (33,3- 51,7; 40)	41,7 (35,7- 59,9; 43,4)	46,4 (36,1- 73; 50,7)	43,8 (37,6- 44; 42,3)	38,6 (33,6- 47,5; 39)	34,7

3.6 Klinische Präsentation

3.6.1 Klinische Präsentation innerhalb der Gesamtkohorte

Es erfolgte ebenfalls eine nähere Untersuchung der klinischen Präsentation der Patienten zwischen den unterschiedlichen Erregergruppen.

Innerhalb der Gruppe der Monoinfektionen fielen auskultatorisch bei den Erkrankungen durch RSV signifikant häufiger Rasselgeräusche in Form von inspiratorischen Knistern (89,95%) als bei der Non-RSV Gruppe (64%, $p < 0,0001$) auf. Dies ist passend zu der häufiger vorkommenden Bronchiolitis in der RSV- Gruppe. Bei der Non-RSV Gruppe präsentierten sich die Rasselgeräusche mehr als feinblasiges, feuchtes Rasseln, Knistern kam aber ebenfalls bei den Patienten mit Bronchiolitis vor. Das expiratorische Wheezing kam ebenfalls häufiger bei den RSV Infektionen (79% vs. 59%) vor, obwohl

die reine obstruktive Bronchitis öfter bei der Non- RSV Gruppe nachgewiesen werden konnte. Dies erklärt sich dadurch, dass bei der RSV Infektion das Wheezing mit 96,6% in Kombination zum Knistern auftrat, nur 4 Patienten (3,4%) hatten ein isoliertes Wheezing. Bei der Non- RSV Gruppe kam eine isolierte Atemwegsobstruktion bei 14,8% Patienten vor. Dyspnoe bestand bei beiden Gruppen etwa gleich häufig (RSV 73%, Non- RSV 75,4%).

Der inspiratorische Stridor trat vermehrt bei Monoinfektionen ohne RSV auf, passend zu dem hier beobachteten Krupp Syndrom (9,8%). Aber auch bei der RSV Infektion kam es selten zu einem Stridor (2,5%). Hier stand dieser jedoch nicht im Vordergrund. Die führende Klinik war bei jedem Patienten mit RSV und Stridor eine Bronchiolitis. Bei den anderen Erkrankungen trat kein Stridor auf. Bei den Patienten der Non- RSV Gruppe stand der Stridor bei der Mehrheit im Sinne eines Krupp Syndroms im Vordergrund (66,7%; n=4). Bei den Mischinfektionen wurde lediglich in der Gruppe ohne RSV ein inspiratorischer Stridor beobachtet und ebenfalls bei einem viralen Krupp.

Apnoen traten bei Monoinfektionen ohne RSV häufiger auf als bei den RSV Monoinfektionen (11,5 % vs. 6,7 %, $p=0,2159$). Betroffen waren in beiden Gruppen nur junge Säuglinge. Bei RSV waren alle Patienten 6 Monate oder jünger (Median 2 Monate) und innerhalb der Non- RSV Gruppe waren die Säuglinge 5 Monate oder jünger (Median 2 Monate). Bei den Mischinfektionen waren die Apnoen ebenfalls in der Gruppe ohne RSV häufiger als bei Infektionen mit RSV (n=2, 13 % vs. n=1, 9 %).

Dekompensierte respiratorische Azidosen fanden sich in allen Gruppen ähnlich häufig, wobei bei den Monoinfektionen die Non- RSV Gruppe leicht führend war (8,2% vs. 6,7%). Bei den Mischinfektionen kam diese jeweils nur einmalig vor. Insgesamt handelte es sich hierbei ebenfalls um v.a. junge Säuglinge unter 6 Monate. Bei der Non- RSV Gruppe und den Mischinfektionen waren die Kinder sogar nur maximal einen Monat alt. Lediglich bei RSV entwickelte ein Kind mit einer Pneumonie erst im Alter von 9 Monaten die respiratorische Azidose.

Die Krankheitsbilder, die eine dekompensierte metabolische Azidose hervorriefen, waren die Bronchiolitis und die Pneumonie.

Eine detaillierte Übersicht der respiratorischen Symptomatik innerhalb der Gesamtkohorte ist in der Tabelle 3- 5 aufgeführt.

Tabelle 3- 5: Respiratorische Präsentation der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
Fallzahl	RSV N= 119	Non- RSV N=61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Respiratorische Symptomatik				
Rasselgeräusche	107 (89,9%)	39 (64%)	10 (91%)	8 (53%)
Wheezing	94 (79%)	36 (59%)	9 (82%)	10 (67%)
Dyspnoe	87 (73%)	46 (75,4%)	9 (82%)	1 (67%)
Stridor	3 (2,5%)	6 (9,8%)	0 (0%)	2 (13%)
Apnoen	8 (6,7%)	7 (11,5%)	1 (9%)	2 (13%)
Dekompensierte resp. Azidose (pH < 7,30)	8 (6,7%)	5 (8,2%)	1 (9%)	1 (7%)

Neben den respiratorischen Beschwerden waren die Erkrankungen mit klassischen Begleitsymptomen von unteren Atemwegsinfektionen verbunden.

Die Infektionen waren wie zu erwarten in der Mehrheit mit Fieber assoziiert. Innerhalb der Monoinfektionen war kein wesentlicher Unterschied zwischen RSV (56,3%) und Non- RSV (60,7%) zu verzeichnen. Die Höhe des Fiebers mit 39,1°C im Median sowie die Dauer des Fiebers war hier identisch. Bei den Mischinfektionen konnte Fieber insgesamt etwas öfter beobachtet werden, wobei dies bei den Mischinfektionen mit RSV mit 82% (vs. 72% ohne RSV) am häufigsten vorkam. Die Fieberhöhe war hingegen mit 39,7°C im Median (vs. 39,3°C) bei den Mischinfektionen ohne RSV etwas höher und die Dauer geringfügig länger (Median 3 Tage vs. 2 Tage bei Infektionen mit RSV) (s. Tab. 3- 6).

Tabelle 3- 6: Fieber innerhalb der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
	RSV N= 119	Non- RSV N=61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Fieber				
Median (Min.-Max., Mittelwert)				
Fieber (Fallzahl)	67 (56,3%)	37 (60,7%)	9 (82%)	11 (73%)
Max. Fieber (°C)	39,1 (38-40,5; 39,3)	39,1 (38-40,6; 39,3)	39,3 (38,5-40,0; 39,2)	39,7 (38,4-40,9; 39,6)
Dauer des Fiebers (Tage)	2 (1-9; 2,74)	2 (1-7; 2,42)	2 (1-8; 2,7)	3 (1-7; 3,3)

Weitere klassische Begleiterscheinungen waren die Rhinitis, Erbrechen und Durchfall.

Die Rhinitis kam innerhalb der Monoinfektionen häufiger bei der Non-RSV Gruppe vor. Bei den Mischinfektionen verhielt sich dies gerade andersherum (72,7% vs. 33,3% mit RSV).

Das Erbrechen wurde meist durch starken Husten ausgelöst, kam teils aber auch isoliert vor. Am seltensten konnte dies bei der Non-RSV Gruppe beobachtet werden. Bei RSV Monoinfektionen sowie den Mischinfektionen war dieses etwa gleich häufig zu beobachten. Durchfälle traten sowohl bei den Mono- als auch bei den Mischinfektionen in der RSV Gruppe häufiger auf.

Eine eitrige Konjunktivitis konnte ebenfalls wiederholt als Begleitproblematik nachgewiesen werden. Insgesamt war diese auch überwiegend mit RSV assoziiert (Mono- und Mischinfektionen).

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3-7 aufgeführt.

Tabelle 3- 7: Begleitsymptomatik innerhalb der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
	RSV N= 119	Non- RSV N=61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Zusätzliche Symptome				
Fallzahlen				
Rhinitis	51 (42,8%)	34 (55,7%)	8 (72,7%)	5 (33,3%)
Erbrechen	21 (17,6%)	6 (9,8%)	2 (18%)	2 (13,3%)
Durchfall	9 (7,6%)	3 (4,9%)	1 (9,1%)	1 (6,7%)
Eitrige Konjunktivitis	5 (4,2%)	1 (1,6%)	1 (9,1%)	0 (0%)

3.6.2 Klinische Präsentation innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

Bei der Non- RSV Gruppe konnte bei allen Viren in der Mehrheit der Patienten Rasselgeräusche auskultiert werden (s. Tab. 3- 8). Lediglich bei den Infektionen durch Enteroviren waren nur bei 40% (n=2) der Säuglinge ein Rasseln zu hören. Interessanterweise waren hier bei beiden Pneumonien kein Sekret zu auskultieren. Die Diagnose wurde radiologisch gestellt. Die Bronchiolitis verursachte wie bei den anderen Viren ein typisches Knisterrasseln. Am häufigsten kamen Rasselgeräusche bei Boca- und Coronaviren (HBoV 80%; HCoV 77,8%) vor, da hier auch bei den obstruktiven Bronchitiden teils Sekret über der Lunge nachweisbar war.

Wheezing war am häufigsten bei den Rhinoviren mit 73,1% und etwas seltener bei Coronaviren (66,7%). Bei den Infektionen durch Rhinoviren bestand die Obstruktion gehäuft auch bei einer Pneumonie sowie bei der Bronchiolitis. Bei der seltener auftretenden Obstruktion im Rahmen von Boca- (40%), Parainfluenza- (57,1%) und Metapneumoviren (50%) stand diese jedoch mehr isoliert im Vordergrund.

Dyspnoe bestand bei fast allen Säuglingen mit einer Rhinovirusinfektion (96,1%). Nur ein Patient hatte im Rahmen eines Krupp Syndroms keine Zeichen einer Luftnot. Bei den

anderen Viren kam Dyspnoe ebenfalls gehäuft vor. Nur bei Erkrankungen durch das Bocavirus hatte lediglich ein Patient Atemnot im Rahmen einer obstruktiven Bronchitis.

Stridor trat vorwiegend isoliert in Rahmen von einem Krupp Syndrom bei den einzelnen Viren auf sowie einmalig bei einer obstruktiven Bronchitis durch Bocaviren.

Apnoen, die wie im vorherigen Abschnitt aufgezeigt, insgesamt häufiger bei der Non-RSV Gruppe beobachtet werden konnte, verteilten sich auf Infektionen durch Rhino- (11,5%), Meta- (12,5%) und Parainfluenzaviren (42,9%). Die anderen Erreger verursachten während der Studienlaufzeit auch bei den jungen Säuglingen keine Apnoen.

Eine dekompensierte respiratorische Azidose kam ebenfalls nur bei diesen 3 Erregern vor. Dies lässt sich bei den Rhinoviren gut damit vereinbaren, dass die Säuglinge zusätzlich zur Bronchiolitis und Pneumonie eine Atemwegsobstruktion hatten.

Die detaillierten Patientenzahlen mit den verschiedenen pulmonalen Präsentationen in der Gruppen der Non- RSV Monoinfektionen sind in der Tabelle 3- 8 aufgeführt.

Tabelle 3- 8: Respiratorische Präsentation innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Respiratorische Symptomatik							
Rasselgeräusche	16 (61,5%)	7 (77,8%)	5 (62,5%)	4 (57,1%)	2 (40%)	4 (80%)	1
Wheezing	19 (73,1%)	6 (66,7%)	4 (50%)	4 (57,1%)	-	2 (40%)	1
Dyspnoe	25 (96,1%)	6 (66,7%)	6 (75%)	4 (57,1%)	3 (60%)	1 (20%)	1
Stridor	2 (7,7%)	1 (11,1%)	-	-	1 (20%)	2 (40%)	-
Apnoen	3 (11,5%)	-	1 (12,5%)	3 (42,9%)	-	-	-
Dekomp. Resp. Azidose (pH < 7,30)	3 (11,5%)	-	1 (12,5%)	1 (14,3%)	-	-	-

Am häufigsten war das Auftreten von Fieber mit Infektionen durch Corona-, Metapneumo-, Parainfluenzaviren assoziiert. Deutlich seltener fieberten die Säuglinge mit Rhino- und Enteroviren. Die Höhe des Fiebers sowie die Dauer waren jedoch bei allen Erregern ähnlich (s. Tab. 3- 9).

Tabelle 3- 9: Fieber innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Fieber							
Median (Min.-Max., Mittelwert)							
Fieber (Fallzahl)	12 (46,2%)	6 (66,7%)	7 (87,5%)	5 (71,2%)	2 (40%)	4 (80%)	1
Max. Fieber (°C)	39,1 (38-40,2; 39,1)	39 (38-40; 39,3)	39,5 (38,7- 40,6; 39,6)	39 (38,2- 49; 39,1)	39,2 (39,1- 39,3; 39,2)	39,1 (38,5- 40; 39,2)	39,6
Dauer des Fiebers (Tage)	2 (1-6, 2,4)	2,5 (1-4; 2,5)	2 (1-7; 3,1)	1,5 (1-2; 1,5)	2 (2- 2;2)	2 (1-3; 2)	3

Die Rhinitis trat bei den meisten Viren bei der Mehrheit der Patienten als klassisches Begleitsymptom auf. Bei den Corona- (33,3%) und Bocaviren (40%) war diese jedoch weniger häufig zu finden.

Erbrechen vorwiegend in Rahmen von Hustenanfällen kam im Gegensatz dazu genau bei diesen beiden Viren am häufigsten vor (HCoV 33,3%, HBoV 20%). Weiterhin konnte Erbrechen auch bei Infektionen durch Metapneumoviren und Parainfluenzaviren beobachtet werden. Durchfälle traten nur bei Rhino- und Coronaviren auf.

Die eitrige Konjunktivitis, die bei RSV gelegentlich beobachtet werden konnte, war hier nur einmalig bei Rhinoviren aufgetreten (s. Tab. 3- 10).

Tabelle 3- 10: Begleitsymptome innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Zusätzliche Symptome							
Fallzahlen							
Rhinitis	17 (65,4%)	3 (33,3%)	4 (50%)	5 (71,4%)	3 (60%)	2 (40%)	-
Erbrechen	-	3 (33,3%)	1 (12,5)	1 (14,3%)	-	1 (20%)	-
Durchfall	2 (7,7%)	1 (11,1%)	-	-	-	-	-
Eitrige Konjunktiv itis	1 (3,8%)	-	-	-	-	-	-

3.7 Laborparameter

3.7.1 Laborparameter innerhalb der Gesamtkohorte

Erstaunlicherweise ergaben sich laborchemisch insgesamt keine deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die maximalen pCO_2 Werte ergaben keine wesentlichen Unterschiede, lediglich ein leicht höherer Wert im Median konnte bei beiden RSV Gruppen gemessen werden.

Das C-reaktive Protein sowie auch die Leukozytenzahl entsprachen sich relativ in der Höhe bei den verschiedenen Erregern. Die Neutrophilen waren im Median zwar auch ähnlich hoch im Differentialblutbild, jedoch kam als Komplikation eine Neutropenie mit der Notwendigkeit einer Umkehrisolation in allen Gruppen nur nicht bei den Mischinfektionen ohne RSV vor. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl dieser Gruppe mit 15 Patienten kann dies natürlich auch dadurch erklärbar sein (s. Tab. 3- 11).

Tabelle 3- 11: Laborparameter der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
Median (Min.-Max., Mittelwert)	RSV N= 119	Non- RSV N= 61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Laborparameter				
pCO ₂ max. (mmHg)	43 (29-70; 43,8)	42,3 (32,2-73; 43,2)	43,6 (33,3-113; 52,3)	41,4 (28,4-59,1; 43,3)
CrP (mg/l)	7,7 (0-144,7; 18,64)	10 (0-86,6; 16,61)	14,7 (1,5-149,9; 39,18)	7,8 (1,5-49,3; 15,2)
Leukozyten (G/l)	10,2 (3,69-27,2; 11,2)	11,5 (2,78-27,9; 12,62)	12,8 (7,2-35,5; 14,43)	9,36 (5,58-19,5; 11,05)
Neutrophile abs. (G/l)	3. 338 (0-18.5; 3. 932)	4.692 (0.39- 24.13; 6.594)	4.54 (0.384-28.37; 7,065)	4.385 (1.297-12.94; 5,149)

3.7.2 Laborwerte innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

Im Vergleich zur Gesamtkohorte, wo es keine wesentlichen laborchemischen Unterschiede zwischen den Hauptgruppen gab, konnte bei der näheren Untersuchung der einzelnen Viren der Non- RSV Gruppe zumindest vereinzelt deutlichere Unterschiede nachgewiesen werden.

Die maximalen pCO₂ Werte waren bei Infektionen mit Parainfluenzaviren am höchsten mit 46,4 mmHg im Median. Dies ist evtl. durch die häufig auftretenden Apnoen zu erklären. Entero- und Rhinoviren waren mit einem ähnlich hohen pCO₂ Wert im Median wie die Hauptgruppen assoziiert (HEV 44 mmHg; HRV 42,8 mmHg). Kinder mit Boca- und Coronavirus Infektionen hatten hier die niedrigsten pCO₂ Werte im Vergleich zur Gesamtkohorte.

Das C-reaktive Protein sowie auch die Leukozytenzahl hatten zwar teilweise eine weitere Spannweite, die Unterschiede waren jedoch klinisch im Median nicht von Interesse. Die vereinzelt deutlich erhöhten CrP Werte fanden sich jedoch nur bei Rhino- und Bocaviren (HRV: max. 86,6 mg/l; HBoV: max. 77 mg/l). Die Neutrophilen waren im Median bei allen Erregern auch ähnlich hoch im Differentialblutbild, jedoch kam als Komplikation eine Neutropenie in allen Gruppen nur nicht bei den Bocaviren vor (s. Tab. 3- 12).

Tabelle 3- 12: Laborparameter innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

Median (Min.- Max., Mittelwert)	HRV N=26	HCoV N=9	HMPV N=8	HPIV N=7	HEV N=5	HBoV N=5	HAdV N=1
Laborparameter							
pCO ₂ max. (mmHg)	42,8 (32,2- 64, 43,3)	38,5 (33,3- 52,7; 40)	41,7 (35,7- 59,9; 43,4)	46,4 (36,1- 73; 50,7)	44 (43,6- 50; 45,4)	38,6 (33,6- 47,5; 39)	34,7
CrP (mg/l)	12,1 (0- 86,6; 18,8)	4,1 (0,8- 40,5; 11,2)	8,1 (1,5- 27,7; 11,4)	6,3 (1-65,5, 19,6)	11,1 (8,8- 28; 14,8)	10,5 (0,4- 77; 21,4)	8,2
Leukozyten (G/l)	14.1 (2.78- 27.9; 14.23)	10.3 (6.92- 21.9; 12.26)	10.85 (5.59- 19.7; 11.41)	10.46 (6.36- 13.1; 10.22)	9.91 (8.62- 10.7; 9.785)	11.0 (8.77- 16.4; 12.03)	17.9
Neutrophile abs. (G/l)	8.015 (417- 24.130 8.794)	2.176 (390- 15.220; 4,414)	4.136 (450- 12.570; 5.417)	3.083 (920- 4.270; 2.897)	5.410 (3.270 -7.220 5.328)	5.542 3.000- 10.350 6.074)	12.71

3.8 Stationärer Verlauf

3.8.1 Stationärer Verlauf innerhalb der Gesamtkohorte

Der stationäre Aufenthalt war bei den Monoinfektionen im Median etwas kürzer als bei den Mischinfektionen. Innerhalb der beiden Hauptgruppen benötigten Säuglinge mit

RSV einen gering längeren stationären Aufenthalt bis eine Entlassung möglich war. Im Median war dies bei den Monoinfektionen mit RSV nach 5 Tagen sowie ohne RSV nach 4 Tagen möglich. Bei den Mischinfektionen war der Unterschied gleich, jedoch zeigte sich im Median insgesamt eine etwas längere Aufenthaltsdauer (Median mit RSV 6 Tage, ohne RSV 5 Tagen) (s. Abb. 3- 15).

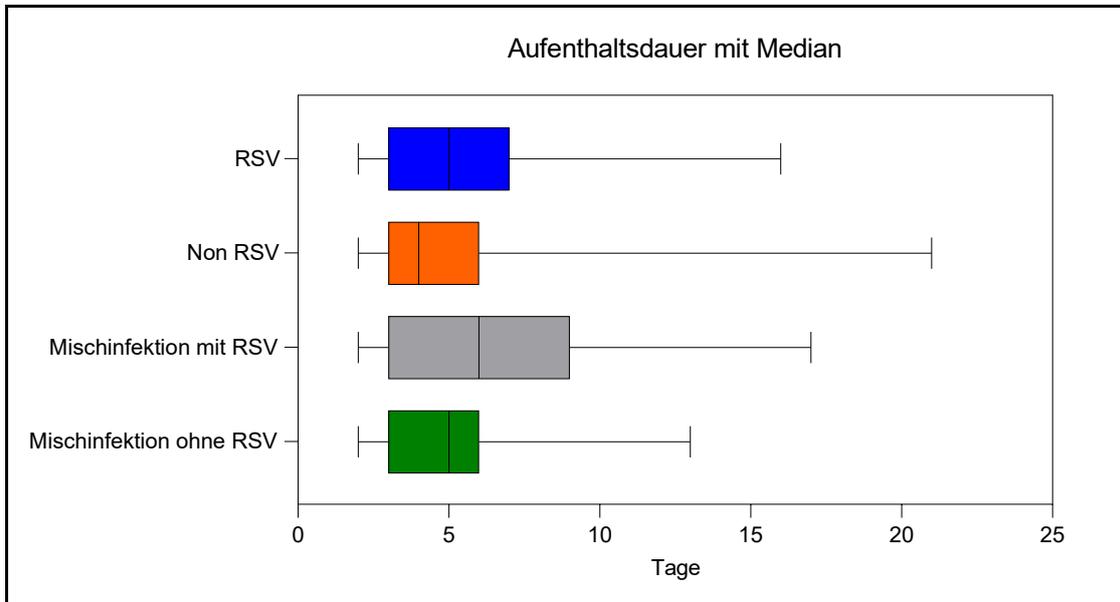


Abb. 3- 15: Aufenthaltsdauer mit Median der Gesamtkohorte (Tage)

Die maximale Atemfrequenz während des stationären Aufenthaltes in der Gruppe der Monoinfektionen war bei der Non- RSV Gruppe minimal höher als bei RSV Monoinfektionen (AF 48 vs. 46/Minute), obwohl die minimale Sauerstoffsättigung bei RSV im Median deutlich niedriger lag mit 88% (Non-RSV 94%).

In der Gruppe der Mischinfektionen zeigte sich sowohl in der minimalen Sauerstoffsättigung (88,5 vs. 96%) sowie in der max. Höhe der Atemfrequenz (54 vs. 42/Minute) ein deutlich schlechteres Abschneiden ebenfalls bei den Kindern mit RSV Nachweis.

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse ist in der Tabelle 3- 13 aufgeführt.

Tabelle 3- 13: Vitalparameter im stationären Verlauf der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
Median (Min.-Max., Mean)	RSV N=119	Non- RSV N= 61	Mischinfektion mit RSV N= 26	Mischinfektion ohne RSV N=15
Vitalparameter im Verlauf				
Atemfrequenz max.	46 (28- 96; 49)	48 (28-128; 51,2)	54 (36-77; 55)	42 (28-80; 46,1)
Sauerstoffsätt. Min. %	88 (69-99; 87,8)	94 (59-99; 90,2)	88,5 (3-98; 80,1)	96% (52-99%; 90,9%)

3.8.2 Stationärer Verlauf innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

Der stationäre Aufenthalt innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen unterschied sich zwischen den einzelnen Erregern nicht wesentlich. Lediglich die Säuglinge, die an einer Metapneumoviren Infektion erkrankt waren, hatten im Median einen längeren stationären Aufenthalt mit 6,5 Tagen. Bei Infektionen durch Corona- sowie Enteroviren waren dies im Median 3 Tage und bei Rhino- sowie Parainfluenzaviren betrug die Aufenthaltsdauer im Median 4 Tage bis eine Entlassung möglich war (s. Abb. 3- 16).

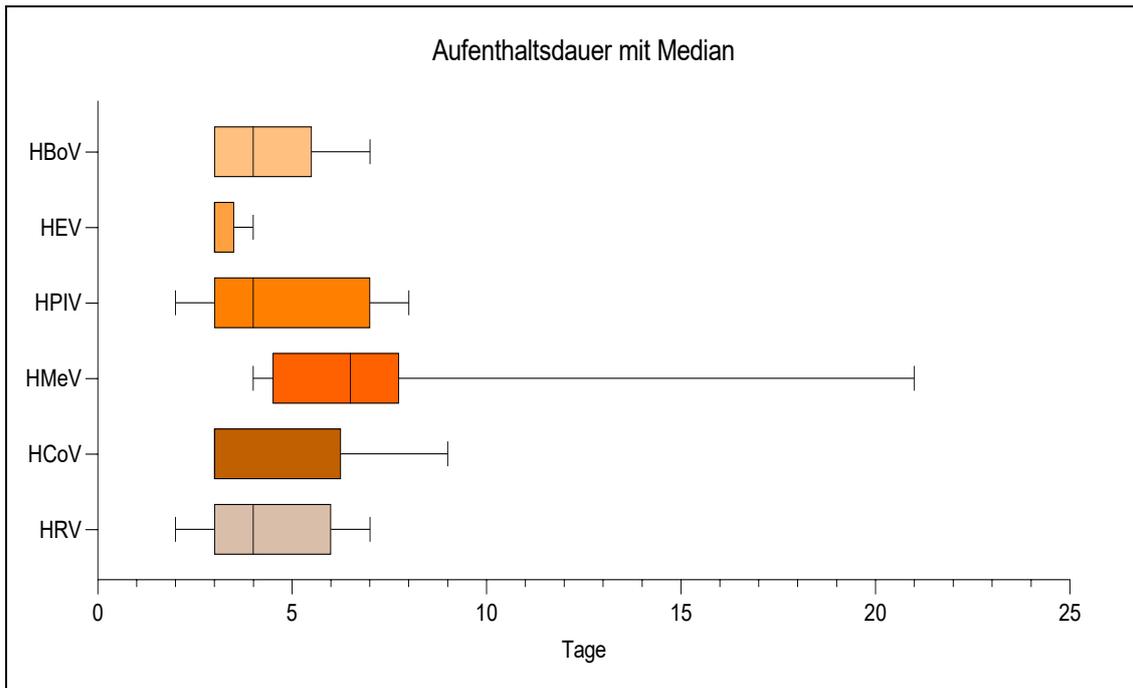


Abb. 3-16: Aufenthaltsdauer mit Median innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen (Tage)

In der Gruppe der Monoinfektionen ohne RSV zeigte sich bei den Rhino- sowie Metapneumoviren im Median die höchste maximale Atemfrequenz und passend dazu eine im Median niedrigere minimale Sauerstoffsättigung. Bei den Parainfluenza- und Enteroviren zeigte sich ebenfalls eine hohe mediane maximale Atemfrequenz, die minimale Sauerstoffsättigung lag jedoch im Median im Normbereich (s. Tab. 3-14).

Tabelle 3- 14: Vitalparameter im stationären Verlauf innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Vitalparameter im Verlauf							
Median (Min.-Max., Mittelwert)							
Atemfrequenz	49	36	52	48	55	43	60
max.	(32-110; 52,8)	(32-48; 37,8)	(40-70; 55,9)	(36-72; 51)	(28-65; 47,2)	(40-50; 44)	
Sauerstoffsätt.	89	96	81	96	95	96	88
Min. %	(70-99; 89)	(94-99; 96,6)	(59-97; 78,1)	(85-98; 92,4)	(95-98; 95,8)	(88-96; 93,6)	

3.9 Komplikationen

3.9.1 Komplikationen innerhalb der Gesamtkohorte

Eine mögliche Komplikation bei den viralen Infektionen der unteren Atemwege war eine bakterielle Superinfektion. Diese kam innerhalb der Monoinfektionen als Komplikation gleich häufig vor. Bei den Mischinfektionen gab es mit zwei bakteriellen Superinfektionen in der RSV Gruppe und einer bei der Non- RSV Gruppe ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied. Der prozentuale Unterschied ist am ehesten durch die kleine Gruppengrößen zu erklären (s. Tab. 3- 15).

Tabelle 3- 15: Nachweis von Bakterien innerhalb der Gesamtkohorte

	Monoinfektion		Mischinfektionen (2 Erreger)	
	N=180		N=26	
	RSV	Non-RSV	Mischinfektion Mit RSV	Mischinfektion Ohne RSV
	N=119	N= 61	N=11	N= 15
Weitere Erregernachweise				
Bakterien	8 (9,2%)	6 (9,8%)	2 (18%)	1 (7%)

Bei den Komplikationen erfolgte auch die nähere Betrachtung von radiologischen Veränderungen. Dabei ist zu beachten, dass eine radiologische Untersuchung nicht standardisiert durchgeführt wurde, sondern nur bei klinischer Indikation wie zum Beispiel respiratorischer Verschlechterung, hohem Sauerstoffbedarf oder seitendifferenzierter Auskultation.

Bei den Monoinfektionen zeigten sich bei je 26% der Patienten Infiltrate. Atelektasen als Komplikation konnten häufiger bei RSV nachgewiesen werden (9% RSV, 7% Non- RSV, $p= 0,0309$).

Bei den Mischinfektionen zeigte sich ein deutlich häufigerer Nachweis von Atelektasen mit 18% sowie von Infiltraten mit 55% bei der Gruppe mit RSV Nachweis. Bei Mischinfektionen ohne RSV entsprach die Häufigkeit, dem der Monoinfektionen (s. Abb. 3- 17).

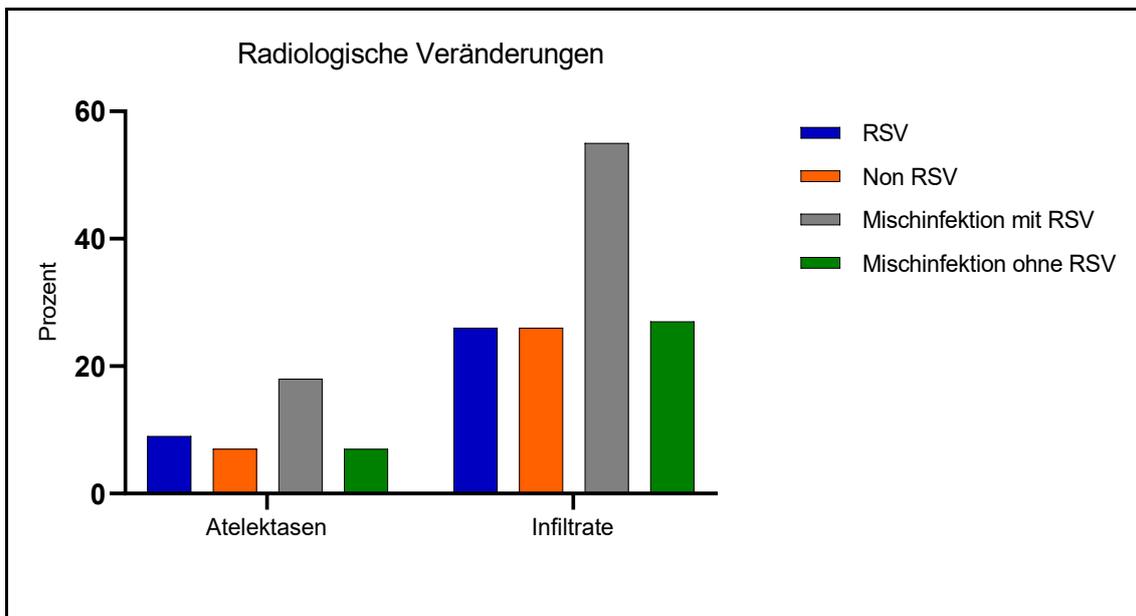


Abb. 3- 17: Radiologische Veränderungen innerhalb der Gesamtkohorte (Prozent)

In einem weiteren Schritt war bei der Untersuchung von Interesse, wie häufig eine Sauerstoffapplikation oder gar eine Beatmung bei den Patienten notwendig wurde.

Bei den Monoinfektionen war in der RSV Gruppe signifikant häufiger eine Sauerstofftherapie indiziert (62% vs. 36%, $p= 0,0004$). Die Dauer der Sauerstoffzufuhr war ebenfalls hier geringfügig länger, jedoch benötigten benötigte die Non-RSV Gruppe im Mittelwert mit 3,2 Liter/Minute statt 1,4 Liter/Minute einen höheren Flow. Die High

Flow Therapie (HFNC) kam ebenfalls geringfügig häufiger bei den Non- RSV Monoinfektionen vor, hier war die Dauer jedoch wieder in der RSV Gruppe leicht länger mit 3,5 Tagen im Mittelwert (Non- RSV 2,8 Tage). Eine nichtinvasive Beatmung mittels Rachen- CPAP war während der gesamten Studienzeit nur einmalig notwendig, dies betraf ein Kind innerhalb der Non- RSV Gruppe mit einer Parainfluenza Infektion.

Bei den Mischinfektionen war ebenfalls eine Sauerstoffzufuhr vorwiegend bei den Säuglingen mit RSV Nachweis indiziert (73% vs. 20%, $p < 0,0001$). Die Dauer und die Höhe der Sauerstoffgabe war hier gleichfalls deutlich länger bzw. höher. Eine High Flow Therapie kam nur bei den Mischinfektionen mit RSV vor. Der einzige Patient, der während der Studienlaufzeit intubiert und invasiv beatmet wurde, gehörte ebenfalls in diese Gruppe. Der ein Monat alte Säugling hatte eine Koinfektion mit Rhinoviren und eine bakterielle Superinfektion durch *Moraxella catarrhalis*.

Die detaillierte Übersicht dieser Daten sind der Tabelle 3- 16 zu entnehmen.

Tabelle 3- 16: Sauerstoffbedarf und Atemunterstützung der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
	RSV N=119	Non- RSV N= 61	Mischinfektion mit RSV N= 11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Sauerstoffbedarf, Beatmung				
Sauerstofftherapie (Anzahl)	74 (62%)	22 (36%)	8 (73%)	3 (20%)
Dauer des Sauerstoffbedarfs(Tage) Median (Min.-Max., Mittelwert)	3 (1-12; 3,6)	2 (1-19; 3,2)	4 (1-13; 4,9)	2 (1-6; 3)
Max. Sauerstoffbedarf (Liter/Min.) Median (Min.-Max., Mittelwert)	0,5 (0,25- 15,0; 1,4)	2 (0,25- 15,0; 3,2)	1 (0,5-15,0; 3,86)	1 (1,0-2,0; 1,33)
HFNC (Anzahl)	6 (5%)	4 (6,6%)	2 (18%)	-
HFNC- Dauer (Tage) Median (Min.-Max., Mittelwert)	3,5 (2-6; 3,5)	3 (1-4; 2,8)	3 (3-3;3)	-
NIV (Anzahl)	-	1 (1,6%)	-	-
NIV- Dauer (Tage)	-	2	-	-
Intubation (Anzahl)	-	-	1 (9,1%)	-
Invasive Beatmung Dauer (Tage)	-	-	10	-

3.9.2 Komplikationen innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

Innerhalb der Non- RSV Gruppe der Monoinfektionen kam lediglich bei den Rhino-, Metapneumo- sowie den Parainfluenzaviren eine bakterielle Superinfektion vor, wobei die letzten beiden Erregern deutlich häufiger dies als Komplikation hatten (s. Tab. 3- 17).

Tabelle 3- 17: Bakteriennachweis innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Weitere Erregernachweise							
Bakterien (Fallzahlen)	2 (7,7%)	-	2 (25%)	2 (28,6%)	-	-	-

Radiologische Veränderungen konnten bei allen Erregern im Sinne von Infiltraten nachgewiesen werden. Am häufigsten zeigten sich Infiltrate mit 40% bei Infektionen durch Enteroviren. Ebenfalls häufig konnten diese bei den Rhino- (34%) und Parainfluenzaviren (29%) nachgewiesen werden. Bei den Metapneumoviren waren hingegen Infiltrate trotz häufiger bakterieller Superinfektionen deutlich weniger nachzuweisen (13%). Atelektasen kamen am häufigsten mit 40% bei Monoinfektionen durch Bocaviren vor. Zusätzlich waren diese noch bei Rhinoviren zu beobachten. Bei den anderen Viren konnten keine atelektatischen Bereiche nachgewiesen werden (s. Abb. 3- 18).

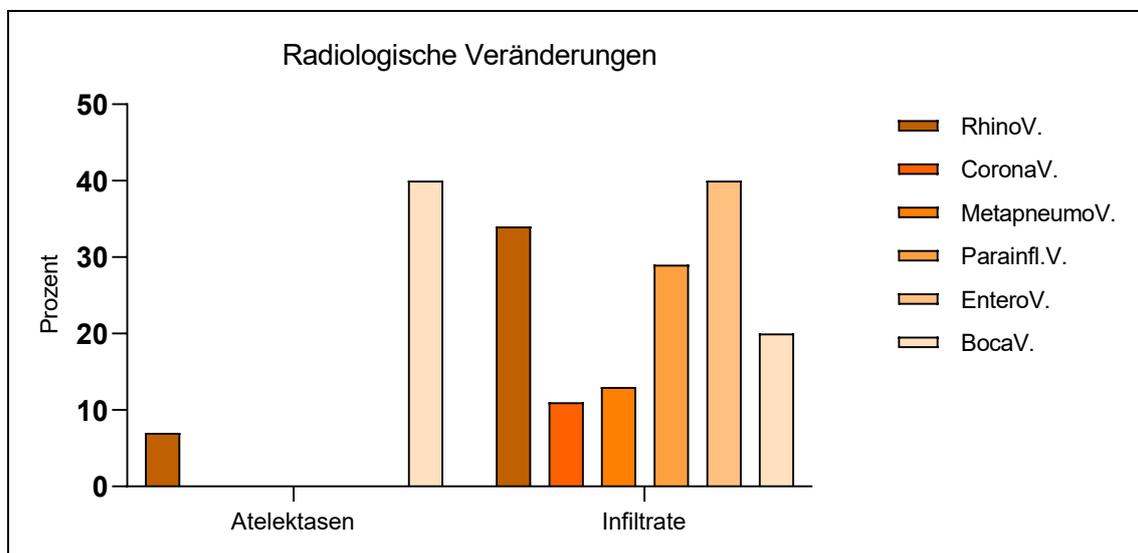


Abb. 3- 18: Radiologische Veränderungen innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen (Prozent)

Zusätzliche Sauerstoffzufuhr war am häufigsten bei Rhinoviren (53,8%) und Metapneumoviren (50%) indiziert. Halb so häufig kam dies bei Parainfluenza- und Bocavirus Infektionen vor, weiterhin benötigte der Säugling mit der Infektion durch

Adenoviren ebenfalls Sauerstoff. Kinder mit Infektionen durch Entero- und Coronaviren benötigten während der Studienzeit keinen zusätzlichen Sauerstoff.

Die Dauer der Sauerstoffgabe war bei den Metapneumoviren im Mittelwert mit 7 Tagen am längsten. Eine High Flow Therapie wurde nur bei Kindern mit Rhino- und Metapneumoviren etwa gleich häufig und gleich lange benötigt. Die Notwendigkeit der NIV mittels Rachen-CPAP betraf wie gesagt einen Säugling mit einer Parainfluenzainfektion (s. Tab. 3- 18).

Tabelle 3- 18: Sauerstoffbedarf und Atemunterstützung innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Sauerstoffbedarf, Beatmung							
Sauerstoff- therapie (Anzahl)	14 (53,8%)	-	4 (50%)	2 (28,6%)	-	1 (20%)	1
Dauer des Sauerstoff- bedarfs (Tage) Median (Min.- Max., Mittelwert)	2 (1-4; 2,3)	-	3,5 (2-19; 7)	2 (2-2; 2)	-	2	1
HFNC (Anzahl)	3 (11,5%)	-	1 (12,5%)	-	-	-	-
HFNC Dauer (Tage) Median (Min.- Max., Mittelwert)	3 (1-4; 2,7)	-	3	-	-	-	-
NIV (Anzahl)	-	-	-	1 (14,3%)	-	-	-
NIV- Dauer (Tage)	-	-	-	2	-	-	-

3.10 Therapie

3.10.1 Therapie der Gesamtkohorte

Bei jedem Patienten mit einem unteren Atemwegsinfekt erfolgte als Basistherapie eine Inhalation mit NaCl 0,9% bzw. im retrospektiven Arm in der ersten Saison 2017/2018 die Inhalationen mit NaCl 3% unter dem Zusatz von Salbutamol, da hypertone Kochsalzlösung einen Bronchospasmus auslösen kann. In diesem Abschnitt wurde untersucht, welche Säuglinge entsprechend ihrem vorherrschenden klinischen Erscheinungsbild noch zusätzliche Medikationen benötigten.

Bei den Monoinfektionen kamen Salbutamol und Atrovent zum Bronchienerweitern signifikant häufiger bei der Non-RSV Gruppe vor (Salbutamol: 54,1% vs. 16,8%; Atrovent 39,3% vs. 4,2%, p-Wert je <0,0001). Passend dazu kam hier auch systemisches Kortison vermehrt zum Einsatz. Adrenalin Inhalationen wurden ebenfalls bei der Non-RSV Gruppe etwas häufiger notwendig. Bei den Infektionen ohne RSV kam Adrenalin nur im Rahmen von einem Krupp Syndrom zum Einsatz, der einzige Einsatz von Adrenalin bei RSV erfolgte im Rahmen einer Bronchiolitis. Bei der Notwendigkeit der intravenösen Flüssigkeitszufuhr gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Kinder innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen diese etwas häufiger benötigten (RSV 40,3% vs. 49,2%, p=0,255).

In der Gruppe der Mischinfektionen kam Salbutamol etwas häufiger in der Gruppe mit RSV Nachweis vor. Hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant (72,7% vs. 66,7%, p=0,4406). Atrovent und systemische Kortikoide war hingegen wie bei den Monoinfektionen bei den Mischinfektionen ohne RSV häufiger notwendig (Atrovent und Kortison: 26,7% vs. 18,2%; p=0,1751). Eine Infusionstherapie war ebenfalls hier öfter indiziert (RSV 45,5% vs. 53,3%, p=0,3962). Adrenalin Inhalationen erfolgten bei der Non-RSV Gruppe in Rahmen von einem viralen Krupp. Seltener war dies bei der RSV Gruppe notwendig. Hier war die Indikation eine respiratorische Verschlechterung einer Bronchiolitis. (Non-RSV 6,6% vs. RSV 1,7%, p=0,1697).

Die detaillierte Übersicht dieser Daten sind der Tabelle 3- 19 zu entnehmen.

Tabelle 3- 19: Zusätzliche Therapie zur Basistherapie bei der Gesamtkohorte

	Monoinfektion N=180		Mischinfektionen (2 Erreger) N=26	
	RSV N=119	Non- RSV N= 61	Mischinfektion mit RSV N=11	Mischinfektion ohne RSV N=15
Zusätzliche Therapie zur Basisinhalation				
Fallzahl				
Salbutamol	20 (16,8%)	33 (54,1%)	8 (72,7%)	10 (66,7%)
Atrovent	5 (4,2%)	24 (39,3%)	2 (18,2%)	4 (26,7%)
Adrenalin p.l.	2 (1,7%)	4 (6,6%)	0	2 (13,3%)
Kortison system.	5 (4,2%)	18 (29,5%)	2 (18,2%)	4 (26,7%)
Infusion	48 (40,3%)	30 (49,2%)	5 (45,5%)	8 (53,3%)
Infusion Dauer (Tage)	2	1,5	3	1,5
Median	(1-9;	(1-5; 1,83)	(1-9; 3,6)	(1-2; 1,5)
(Min.-Max., Mittelwert)	1,98)			

Eine systemische antibiotische Therapie war bei den Mischinfektionen insgesamt deutlich häufiger notwendig als bei den Monoinfektionen. Innerhalb der Monoinfektionen gab es keinen Unterschied zwischen der RSV und der Non- RSV Gruppe. Bei den Mischinfektionen war eine antibiotische Therapie etwas häufiger bei den Mischinfektionen mit RSV notwendig (36% vs. 27%, $p=0,223$). Die Indikation für eine antibiotische Therapie war am häufigsten eine bakterielle Superinfektionen mit deutlich erhöhten Entzündungswerten bzw. Anstieg des C- reaktiven Proteins, in der Regel kombiniert mit hohem Fieber und sekundärer respiratorischer Verschlechterung. Zum Teil erfolgte eine antibiotische Therapie auch aufgrund sehr großer Atelektasen zur Verhinderung einer bakteriellen Superinfektion durchgeführt. Bei den Mischinfektionen wurden Antibiotika auch vermehrt bei sekundärer respiratorischer Verschlechterung in Kombination von großen Atelektasen bzw. Infiltraten und dem klinischen Bild einer bakteriellen Superinfektion (ohne dass diese Bewiesen werden konnte) durchgeführt.

Die Unterschiede bei der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie sind grafisch in der Abbildung 3- 19 dargestellt.

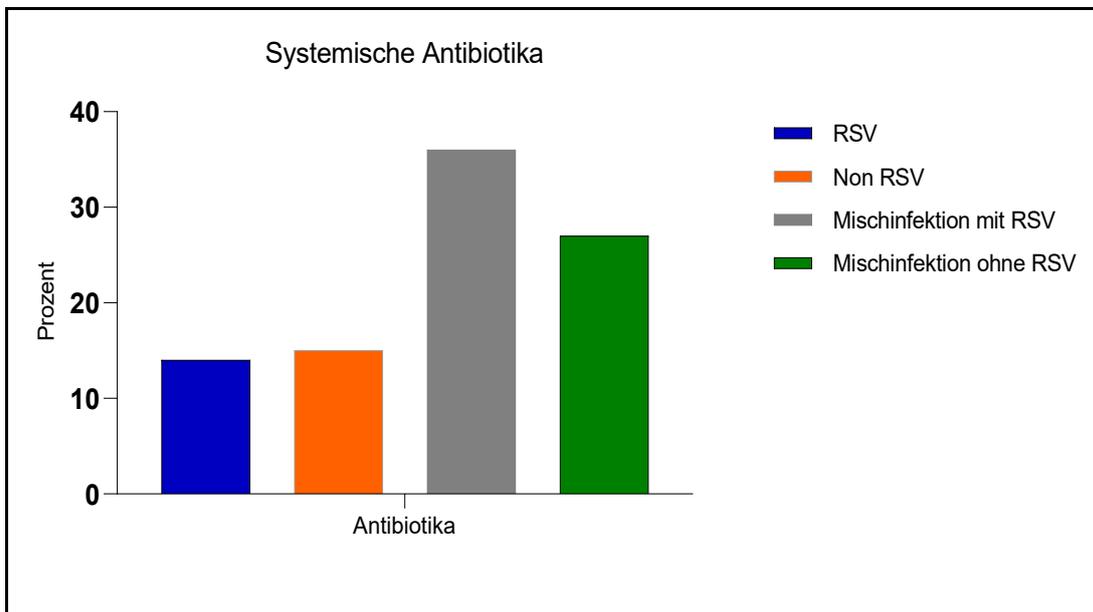


Abb. 3- 19: Notwendigkeit systemischer Antibiotika der Gesamtkohorte (Prozent)

3.10.2 Therapie innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen

Bei den Non- RSV Monoinfektionen wurde Salbutamol bei allen Erregern etwa gleich häufig eingesetzt. Lediglich Enteroviren benötigten dies deutlich seltener mit 20%. Bei diesem Erreger kam ebenfalls kein Adrenalin, Atrovent oder systemisches Kortikoid zum Einsatz. Atrovent war bei Bocaviren deutlich häufiger notwendig als bei den anderen Viren (80%), gleich verhielt es sich mit systemischen Kortison (60%). Bei Rhino-, Corona- und Metapneumoviren kam Atrovent bei etwa der Hälfte der Patienten zum Einsatz. Deutlich seltener mit 14,3% bei Parainfluenzaviren. Adrenalin kam lediglich bei Boca- und Coronaviren sowie Rhinoviren zum Einsatz, der prozentuale Unterschied liegt hier an den kleinen Gruppengrößen. Bei Infektionen durch die anderen Viren war kein Adrenalin notwendig.

Eine Infusionstherapie kam mit 80% am häufigsten bei Infektionen durch Bocaviren zum Einsatz. Bei Metapneumo-, Parainfluenza- und Enteroviren etwas seltener, zwischen diesen drei Viren gab es jedoch keinen wesentlichen Unterschied (HMPV 62,5%, HPIV 57,3%, HEV 60%). Bei Rhinovirus Infektionen und Coronaviren war dies nochmals seltener notwendig. Die Dauer der Infusionstherapie unterschied sich nicht.

Die detaillierten Daten sind der Tabelle 3- 20 aufgeführt.

Tabelle 3- 20: Zusätzliche Therapie zur Basistherapie bei der Non-RSV Monoinfektionen

	HRV	HCoV	HMPV	HPIV	HEV	HBoV	HAdV
	N=26	N=9	N=8	N=7	N=5	N=5	N=1
Zusätzliche Therapie zur Basistherapie							
Fallzahl							
Salbutamol	16 (61,5%)	5 (55,5%)	4 (50%)	4 (57,3%)	1 (20%)	3 (60%)	1
Atrovent	12 (46,1%)	4 (44,4%)	4 (50%)	1 (14,3%)	-	4 (80%)	1
Adrenalin p.l.	1 (3,8%)	2 (22,2%)	-	-	-	1 (20%)	-
Kortison system.	9 (34,6%)	1 (11,1%)	4 (50%)	-	-	3 (60%)	1
Infusion (Anzahl)	11 (42,3%)	3 (33,3%)	5 (62,5%)	4 (57,3%)	3 (60%)	4 (80%)	-
Infusion Dauer (Tage) Median (Min.-Max., Mittelwert)	1 (1-5; 1,9)	1 (1-2; 1,3)	1 (1-3; 1,8)	2 (2-3; 2,3)	1 (1-2; 1,3)	1,5 (1-4; 2)	-

Die systemische Gabe von Antibiotika aufgrund von einer bakteriellen Superinfektion war nur bei vier Erregern notwendig. Am häufigsten benötigten Patienten mit einer Infektion durch Parainfluenzaviren mit 29% eine zusätzliche antibiotische Therapie aufgrund einer bakteriellen Superinfektion und etwa gleich häufig das Metapneumovirus mit 25% der Patienten. Bei den Säuglingen mit einer Rhino- und Enteroviren Infektion wurden etwa gleich häufig Antibiotika eingesetzt (bei 19 vs. 20% der Patienten) (s. Abb. 3- 20).

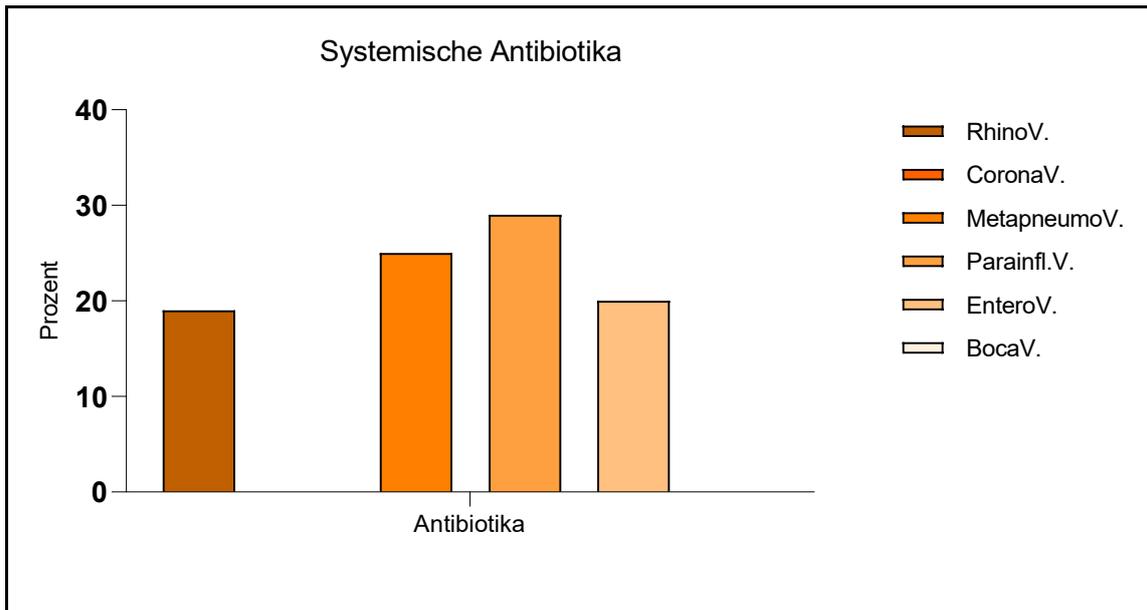


Abb. 3- 20: Notwendigkeit systemischer Antibiotika innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen (Prozent)

3.11 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf nach Alter (<6 vs. >6 Monate)

Von Interesse bei der Auswertung der Daten war ebenfalls, ob es einen relevanten Unterschied bei der Manifestation und dem Verlauf der Erkrankung je nach Altersgruppe gab. Da bei den Mischinfektionen lediglich drei Kinder über 6 Monate waren (2 x 10 Monate und 1 x 8 Monate), scheint das Risiko an einer Mischinfektion nach den vorliegenden Daten vor allem für junge Säuglinge zu bestehen und aufgrund der kleinen Gruppe erfolgte keine weitere Untersuchung der Mischinfektionen.

Bei der Monoinfektion durch RSV kam die Bronchiolitis unter 6 Monaten mit 82,8% insgesamt häufiger vor als bei den älteren Säuglingen (69,2%). Sie stellte allerdings in beiden Altersgruppen die häufigste Erkrankung dar. Die Pneumonie sowie die obstruktive Bronchitis waren dagegen bei den älteren Kindern über 6 Monaten häufiger. Insgesamt waren die Unterschiede in der Häufigkeit jedoch nur gering. Bei den Monoinfektionen ohne RSV verhielt sich die Häufigkeit der verschiedenen Erkrankungsbilder genau umgekehrt. Hier kam die Bronchiolitis deutlich häufiger bei den älteren Kindern vor (65% vs. 39%). Die Pneumonie, obstruktive Bronchitis sowie der virale Krupp betrafen hingegen eher die Kinder unter 6 Monaten.

Die detaillierte Übersicht dieser Daten sind der Tabelle 3- 21 zu entnehmen.

Tabelle 3- 21: Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Alter

	RSV Monoinfektionen N=119		Non-RSV Monoinfektionen N=61	
	< 6 Monate N=93	> 6 Monate N=26	< 6 Monate N=41	> 6 Monate N=20
Fallzahlen				
Bronchiolitis	77 (82,8%)	18 (69,2%)	16 (39%)	13 (65%)
Pneumonie	15 (16,1%)	6 (23,1%)	12 (29,3%)	3 (15%)
Obstruktive Bronchitis	2 (2,2%)	2 (7,7%)	10 (24,4%)	3 (15%)
Krupp Syndrom	-	-	3 (7,3%)	1 (5%)

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich bei den RSV Monoinfektionen wie zu erwarten eine im Median gering längere Aufenthaltsdauer im Median bei den Säuglingen unter 6 Monaten (5 Tage vs. 4 Tage). Bei der Non- RSV Gruppe dagegen gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bei der Aufenthaltsdauer (Median 4 Tage). Bei RSV sowie Non- RSV gab es jedoch bei den jüngeren Patienten die größere Spannweite, mit teils sehr langen Aufenthaltsdauern (RSV max. 16 Tage, Non-RSV max. 21 Tage).

Die Unterschiede bei der Aufenthaltsdauer ist grafisch in Abbildung 3- 21 dargestellt.

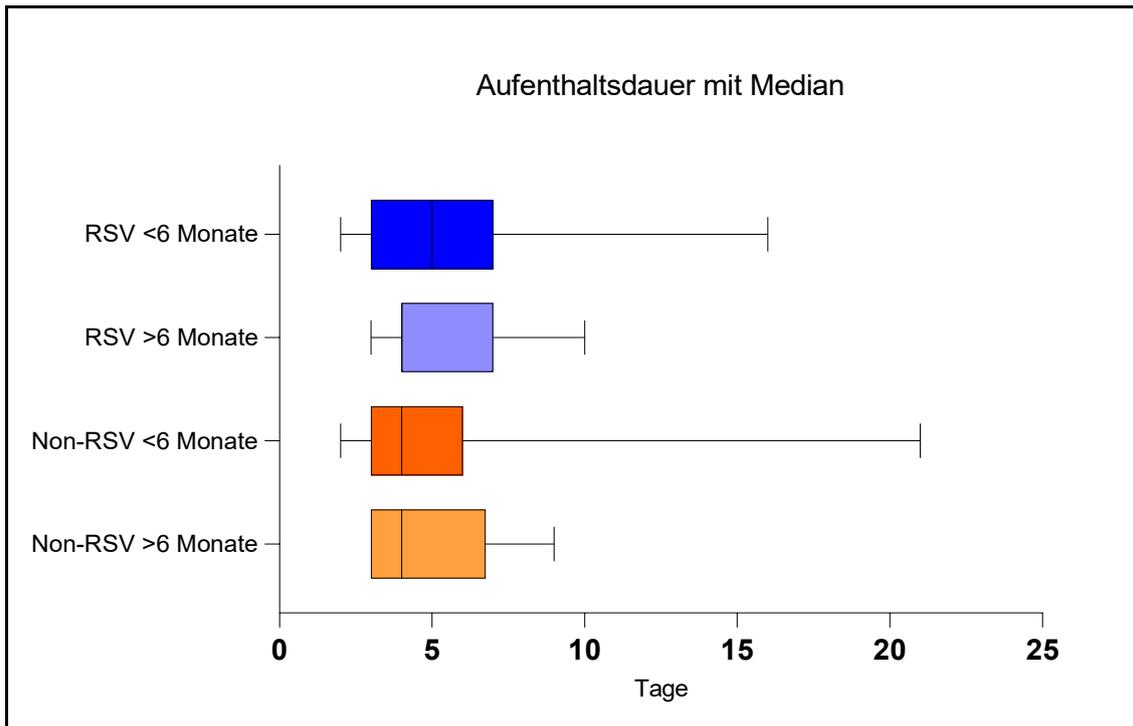


Abb. 3- 21: Aufenthaltsdauer mit Median in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen)

Im Röntgen Thorax der Kinder mit einer RSV Infektionen kamen Infiltrate passend zu der häufigeren Pneumonie vermehrt bei den Kindern über 6 Monaten vor. Die Entwicklung von Atelektasen in der RSV Gruppe hingegen war bei den jüngeren Patienten mit 11% vs. 4% häufiger ($p= 0,1046$). Erstaunlicherweise kam diese Komplikation in der Non- RSV Gruppe häufiger bei den älteren Kindern vor (10% vs. 5%). Bei den radiologisch nachgewiesenen Infiltraten gab es in dieser Gruppe keinen wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen (s. Abb. 3- 22).

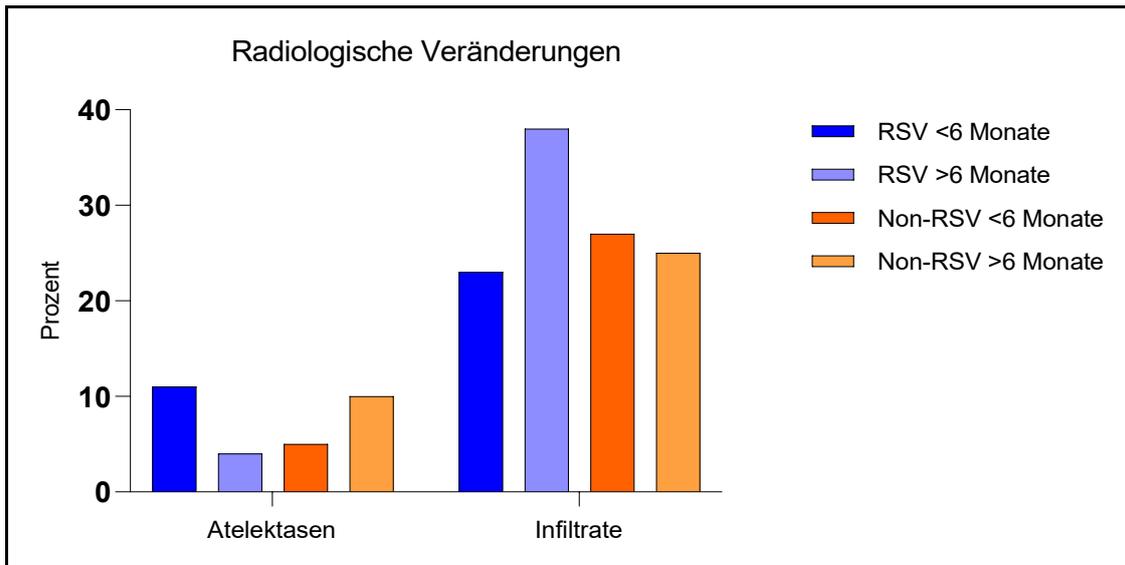


Abb. 3- 22: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen)

Anders als erwartet benötigten bei den RSV sowie auch bei den Non- RSV Infektionen die älteren Kinder signifikant häufiger eine Sauerstoffsupplementation (RSV: 76,9% vs. 59,1%, $p= 0,0097$; Non-RSV: 60% vs. 24,4%, $p= <0,0001$). Dies lässt sich dadurch erklären, dass junge Säuglinge öfter aufgrund von Apnoen bzw. dem Risiko für das Auftreten von Apnoen aufgenommen wurden. Die Dauer der Sauerstofftherapie hingegen unterschied sich nicht zwischen den beiden Altersgruppen. Der maximale Sauerstoffbedarf sowie die Notwendigkeit einer High Flow Therapie unterschied sich ebenfalls nicht wesentlich, jedoch war, anders als erwartet, die maximale Sauerstoffzufuhr im Median gering höher und die HFNC gering häufiger notwendig bei Kindern über 6 Monate. Ein Rachen-CPAP (NIV) war lediglich einmalig bei einem Kind unter 6 Monaten mit einer Non- RSV Infektion indiziert.

Die detaillierten Daten zur Sauerstofftherapie und Atemunterstützung sind in der Tabelle 3- 22 aufgeführt.

Tabelle 3- 22: Sauerstofftherapie und Atemunterstützung in Abhängigkeit vom Alter

	RSV Monoinfektionen N=119		Non- RSV Monoinfektionen N=61	
	< 6 Monate N=93	> 6 Monate N=26	< 6 Monate N=41	> 6 Monate N=20
Median (Min.-Max., Mittelwert)				
Sauerstofftherapie (Anzahl)	55 (59,1%)	20 (76,9%)	10 (24,4%)	12 (60%)
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage)	3 (1-12; 3,8)	3 (1-6; 2,8)	2 (1-19; 3,9)	3 (1-4; 2,6)
Max. Sauerstoffbedarf (Liter/Min.)	1 (0,25-8; 1,3)	0,5 (0,25-15; 1,9)	2 (0,25-12; 3)	1,8 (0,25-15; 3,5)
HFNC (Anzahl)	4 (4,3%)	2 (7,7%)	2 (4,9%)	2 (10%)
HFNC- Dauer (Tage)	4 (3-6; 4,3)	2 (2-2;2)	2 (1-3; 2)	3 (2-4; 3)
NIV (Anzahl)	-	-	1	-

Systemische Antibiotika waren bei RSV Infektionen signifikant häufiger bei der Gruppe über 6 Monate notwendig (23% vs. 9%, p=0,0113). Bei der Non- RSV Gruppe verhielt sich dies entgegengesetzt (<6 Mo.: 12% vs. >6 Mo.: 5%, p=0,1262) (s. Abb. 3- 23).

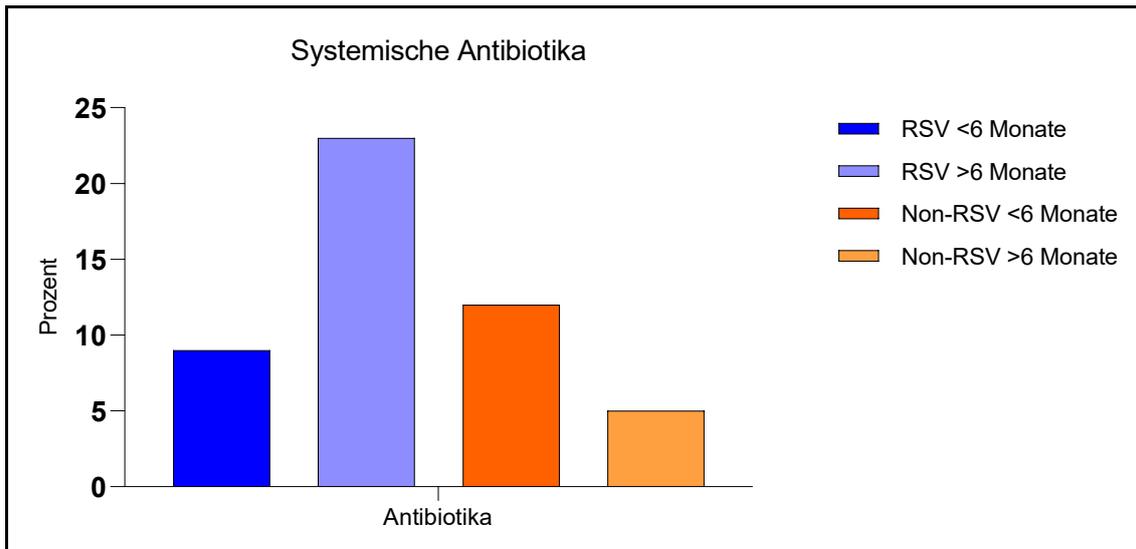


Abb. 3- 23: Notwendigkeit systemischer Antibiotika in Abhängigkeit vom Alter (Monoinfektionen)

3.12 Vergleich der Therapieformen hypertoner Kochsalzlösung + Salbutamol vs. isotoner Kochsalzlösung

Im Verlauf der Studie änderte sich in unserer Klinik nach damals neuer Studienlage das Basistherapieschema. Zu Beginn der retrospektiven Zeitachse wurde in der Saison 2017/2018 daher die Basisinhalation mit hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%) unter dem Zusatz von Salbutamol durchgeführt. Seit der Saison 2018/2019 erfolgte die Inhalation primär mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) ohne weitere Zusätze. Die weiteren Therapieergänzungen richteten sich stets nach den jeweilig vorliegenden Symptomen bzw. Komplikationen.

Bei den Mischinfektionen gab es jedoch keine Patienten mit primärer Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung und bei den Monoinfektionen der Non-RSV Gruppe gab es lediglich 3 Patienten, die als Basisinhalation mit NaCl 3% unter dem Zusatz von Salbutamol inhalierten. Daher ist hier eine nähere Untersuchung der verschiedenen Therapiewege nicht möglich bzw. sinnvoll.

Bei den Monoinfektionen durch RSV erhielten 24 Patienten standardmäßig Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung mit dem Zusatz von Salbutamol. Die restlichen 95 Patienten inhalierten mit isotoner Kochsalzlösung.

Bei den Patienten, die mit hypertoner Kochsalzlösung inhalierten, gab es keine obstruktive Bronchitis. Daher war nur ein Vergleich bei der Pneumonie sowie der Bronchiolitis möglich. Das mediane Alter entsprach sich bei der Bronchiolitis in beiden

Therapiegruppen, so dass ein Vergleich der stationären Verläufe sehr gut durchführbar war. Bei den Pneumonien war die Altersverteilung nicht vergleichbar, die Kinder in der Gruppe mit hypertoner Kochsalzlösung waren im Median deutlich jünger (1 Monate vs. 7,5 Monate), dies muss bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Die Aufenthaltsdauer war unabhängig vom Therapieschema bei den RSV- Pneumonien sowie bei den Bronchiolitiden mit hypertoner Kochsalzlösung im Median mit 6 Tagen identisch. Lediglich bei den Patienten mit einer Bronchiolitis und NaCl 0,9% Inhalationen war die Aufenthaltsdauer gering kürzer (Median 5 Tage), hatte aber die größte Spannweite mit einer maximalen Aufenthaltsdauer von 14 Tagen (s. Abb. 3-24).

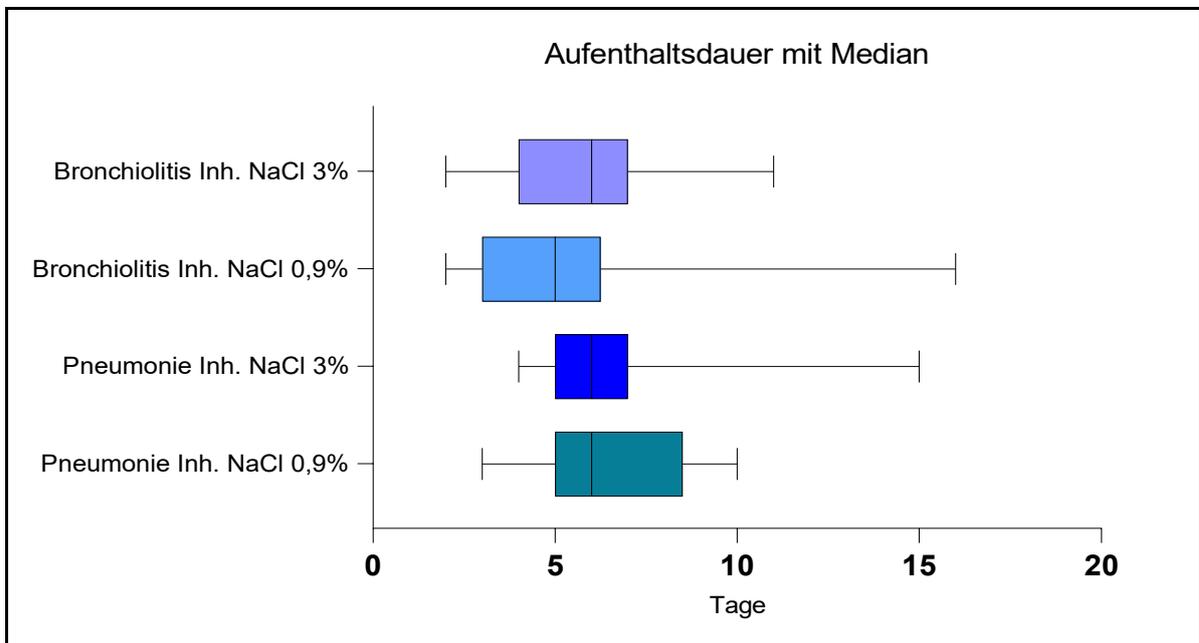


Abb. 3- 24: Aufenthaltsdauer mit Median in Abhängigkeit der Basisinhalationen (RSV Monoinfektionen)

Bei den verschiedenen Inhalationstherapien zeigten sich bei der Auswertung keine signifikanten Unterschiede in der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie (73,3% vs. 59,5%, $p=0,0718$) oder in der Dauer der Supplementation. Bei den Pneumonien entsprachen sich die prozentuale Anzahl an Patienten, die Sauerstoff benötigten. Bei der Bronchiolitis war dies häufiger bei den Säuglingen notwendig, die mit hypertonen Kochsalz inhalierten. Die Dauer war dafür gering höher bei der Gruppe mit isotoner Kochsalzinhalationen. Bei der Pneumonie verhielt sich dies umgekehrt. Bei den Kindern mit isotoner Kochsalzinhalationen war die maximale Sauerstoffzufuhr im Median gering

niedriger (0,5 Liter/Minute vs. 1 Liter/Minute). Die Notwendigkeit einer High Flow Therapie (HFNC) war ähnlich zwischen den verschiedenen Therapiearmen. Nur bei der Gruppe mit NaCl 3% Inhalationen war keine HFNC notwendig, dies kann jedoch auch an der deutlich kleineren Gruppengröße liegen.

Eine detaillierte Übersicht dieser Daten sind in Tabelle 3- 23 aufgeführt.

Tabelle 3- 23 Alter, Sauerstofftherapie und Atemunterstützung bei RSV Monoinfektionen in Abhängigkeit von Basisinhalation (NaCl 3% vs. NaCl 0,9%)

	RSV Bronchiolitis N=94		RSV Pneumonie N=21	
	Inhalation NaCl 3% N = 15	Inhalation NaCl 0,9% N=79	Inhalation NaCl 3% N=9	Inhalation NaCl 0,9% N= 12
Median (Min.-Max., Mittelwert)				
Alter	3 (0,7-8; 2,8)	3 (0,3-11; 3,8)	1 (0,4-5; 1,6)	7,5 (1-10; 6,4)
Sauerstofftherapie (Anzahl)	11 (73,3%)	47 (59,5%)	8 (88,9%)	11 (91,2%)
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage)	2 (1-6; 2,9)	3 (1-12; 3,5)	4 (2-12; 4,6)	3 (1-5; 3,4)
Max. Sauerstoffbedarf (Liter/Min.)	1 (0,25-3; 1,1)	0,5 (0,25-8; 1,2)	1 (0,5-2; 1,3)	0,5 (0,25-15; 2,3)
HFNC (Anzahl)	-	2	2	1
HFNC- Dauer (Tage)	-	3 (2-4; 3)	4,5 (3-6; 4,5)	2

Weiterhin erfolgte eine Überprüfung, ob in einer Gruppe häufiger eine antibiotische Therapie indiziert war. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen (s. Abb. 3- 25).

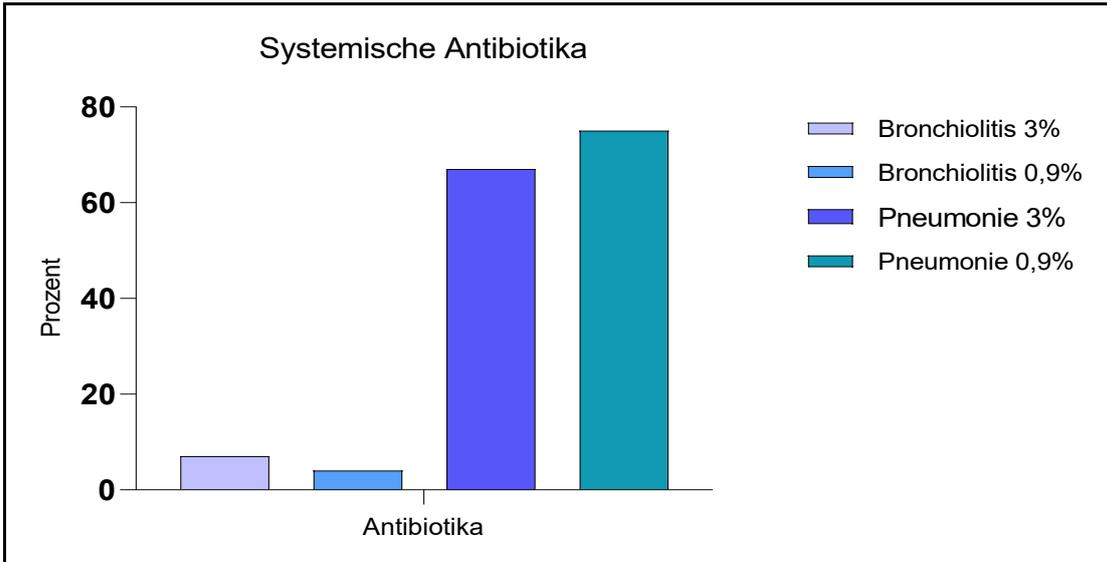


Abb. 3- 25: Notwendigkeit systemischer Antibiotika in Abhängigkeit Basisinhalationen (RSV Monoinfektionen)
 (Bronchiolitis Inh. 3%: 6,7%, n=1 vs. 3,8%, n= 3; Pneumonie Inh. 3%: 67%, n=6 vs. 75%, n=9)

4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie haben wir 206 Säuglinge mit viralen Infektionen der unteren Atemwege in Hinblick auf die verschiedenen Krankheitsverläufe sowie den damit verbundenen Komplikationen und der notwendigen symptomatischen Therapien untersucht.

Die meisten bisherigen Studien untersuchten lediglich einzelne oder wenige Viren und deren Erkrankungsverläufe. Seltener wurden viele verschiedene Viren miteinander verglichen. Unseres Wissens nach gibt es noch keine klinische Studie, die Erkrankungen durch alle hier untersuchten Viren in den ersten 12 Lebensmonaten in diesem Umfang miteinander vergleicht sowie in diesem Rahmen auch einen Vergleich zwischen Mono- und Mischinfektionen zieht.

Wir entschieden uns bewusst zum Ausschluss von Säuglingen mit schweren Grunderkrankungen sowie von extremen Frühgeborenen (< 30. SSWo), umso mögliche Einflussfaktoren auf den Erkrankungsverlauf durch eine bestehende Grundproblematik zu minimieren.

4.1. Viruspathogenität

Während der Laufzeit der vorliegenden Studien wurden die meisten Infektionen durch einen einzelnen spezifischen Erreger (87,4%) hervorgerufen. Bei den deutlich seltener vorkommenden Mischinfektionen (12,6%) konnten maximal zwei verschiedene Erreger nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, in denen die Häufigkeit von Koinfektionen zwischen 5 und 17% lag (Aberle et al., 2005; Martin et al., 2012; Legg et al., 2005).

RSV war mit 63,1%, wie bereits in anderen durchgeführten Studien (van Woensel et al., 2003; Simoes et al., 2002), der häufigste Erreger (Monoinfektionen n=119; Mischinfektionen n=11). Dies bestätigt nochmals die große klinische Bedeutung von RSV Infektionen im Säuglingsalter. Ein weiterer wichtiger Erreger von unteren Atemwegsinfekten bei Säuglingen ist das Rhinovirus, das in unserer Studie mit 18% am zweithäufigsten vorkam. Bereits in vorherigen Studien kamen die Autoren zu dem gleichen Ergebnis (Jacobs et al., 2013; Mosser et al., 2002; Papadopoulos et al., 2000). Bei den Mischinfektionen kam HRV mit n= 11 sogar genauso oft vor wie RSV. Das Coronavirus war der dritthäufigste Erreger mit 7,3% (Monoinf.: n=9, Mischinf.: n = 6).

Ähnlich oft mit 5,3% konnte das Parainfluenzavirus nachgewiesen werden (Monoinf.: n=7, Mischinf.: n = 4), gefolgt vom Metapneumovirus mit 9 Fällen (4,4%). Entero- und Bocaviren kamen mit 8 Erkrankungen (3,9%) fast genauso oft vor. Das Adenovirus spielte während der Studienzeit mit nur 5 Patienten (2,4%) die geringste Rolle. Es handelte sich dabei nur um eine Monoinfektion mit einer obstruktiven Bronchitis. Die anderen vier Patienten hatten eine Mischinfektion. Insgesamt ist die Datenlage über die unterschiedliche Häufigkeit der einzelnen respiratorischen Viren mit Ausnahme vom RSV noch sehr heterogen, wobei sich mehrere Studien mit unseren Daten decken (Jacques et al., 2008; Martin et al., 2012). In einer sechsjährigen US- Studie im New England Journal of Medicine von 2013 war das HMPV der zweithäufigste Erreger (Edwards et al., 2013), der bei uns am fünfthäufigsten nachweisbar war. Wieder andere Studien beschrieben das Coronavirus als zweithäufigsten Erreger. Dies ist zum Teil auch durch saisonale sowie regionale Ausbrüche mit erhöhten Vorkommen einzelner Erreger sowie sehr uneinheitlichen Altersspektren in den Untersuchungen zu erklären, da oft Säuglinge und Kleinkinder sowie teils auch ältere Kinder und Jugendliche zusammengefasst wurden.

Interessanterweise wurde das Bocavirus bei uns etwas häufiger in Rahmen von Monoinfektionen (n =5 vs. n =3) gefunden, auch wenn eine Infektion insgesamt selten vorkam. In der Literatur gibt es bezüglich der Pathogenität des 2005 erstmalig beschriebenen Virus sehr widersprüchliche Daten. Laut einigen Autoren wurde die Pathogenität vom Bocavirus angezweifelt und diskutiert, ob das Virus nur in Rahmen von Mischinfektionen seine Pathogenität entfalten kann und somit immer einen weiteren Erreger als Partner benötigt. HBoV wurde in diesen Studien bis zu 75% mit anderen Viren zusammen nachgewiesen (Marcello et al., 2016). Am häufigsten zeigten sich hierbei Koinfektionen mit HRV, RSV, Metapneumo-, Enteroviren und Influenza. Während unserer Studienzeit wurde HBoV passend zu diesen Daten ebenfalls zusammen mit HRV und RSV sowie zusätzlich mit Parechoviren nachgewiesen. Da HBoV lange in den oberen Atemwege persistiert, gingen einige Autoren soweit ihn als stillen Wegbegleiter zu diskutieren (Schildgen et al., 2008). Es existieren jedoch auch mehrere Studien und Fallberichte, die sich mit unseren Daten decken. In diesen konnte wie bei uns HBoV als einziger Erreger von unteren Atemwegsinfekten nachgewiesen werden und so einen Zusammenhang zur Infektion darlegen (Allander et al., 2005; Bastien et al., 2006; Jartti et al., 2007). In einigen dieser Studie konnte unterstützend dazu auch eine entsprechend hohe Viruslast im Patientenserum bzw. im respiratorischen Material nachgewiesen werden (Allander et al., 2005; Ziemele et al., 2019; Midulla et al., 2008). Eine hohe

Viruslast war mit einem schweren Verlauf und längeren stationären Aufenthalt assoziiert. Somit sollte HBoV als Erreger eines unteren Atemwegsinfektes ebenfalls im klinischen Alltag in Betracht gezogen werden.

Es ist bekannt, dass ein Virus die Replikation eines anderen Virus hemmen kann, was die deutlich seltener vorkommenden Mischinfektionen in unserer Studie erklärt. Es wird aber ebenfalls postuliert, dass die Virusreplikation in einigen Fällen durch eine Koinfektion verbessert werden kann und auch die Immunreaktionen Einfluss auf den weiteren Virus haben kann. Diese viralen Interferenzen können somit vermutlich den Krankheitsverlauf beeinflussen (Kumar et al., 2018).

Obwohl in einigen Studien diskutiert wurde, ob sich RSV und Inflenzaviren im Wettkampf bei der Replikation gegenüberstehen und daher der Höhepunkt einer Infektionswelle beider Viren nicht gemeinsam auftritt (Wang et al., 2013), konnte diese Viruspaarung bei uns sowie in mehreren vorangegangenen Studien gehäuft nachgewiesen werden. In diesen Untersuchungen fanden sich ebenfalls öfter Koinfektionen durch RSV und Rhinoviren, Rhinoviren und Influenza, RSV mit Adenoviren sowie Adeno- und Rhinoviren (Aberle et al., 2005; Huijskens et al., 2012).

In der vorliegenden Studie fanden sich ähnliche Viruspaarungen. Am häufigsten waren RSV und HRV mit je 11 Erkrankungen an Koinfektionen beteiligt. In der Gruppe der Mischinfektionen mit RSV konnten zwei Viruspaarungen (RSV + HRV: 4x; RSV + Influenza: 3x) wiederholt nachgewiesen werden. Anders verhielt es mit der Gruppe der Mischinfektionen ohne RSV. Hier kam lediglich die Kombination von Rhino- und Adenoviren sowie von Corona- und Parainflenzaviren zweimal vor. Alle anderen Viruspaarungen lagen nur einzeln vor. Anhand dieser Daten sowie den Untersuchungen von Aberle (2005) und Huijskens (2012) und Kollegen kann ein synergistischer Effekt zwischen RSV und Rhino- sowie zwischen RSV und Inflenzaviren vermutet werden. Interessanterweise kam bei uns das Adenovirus als Monoinfekt lediglich einmalig vor, in der Gruppe der Mischinfektionen ohne RSV war es dagegen der dritthäufigste Erreger (n=4). Somit scheinen evtl. auch synergistische Effekte zwischen Adenoviren und anderen Viren zu existieren. Bereits andere Studien konnten passend dazu, das Adenovirus vermehrt bei Koinfektionen nachweisen (Aberle et al., 2005). Andere Studien sahen Adenoviren aber auch gehäuft als Erreger von Monoinfektionen. Weiterhin muss bei dieser Hypothese eines möglichen synergistischen Effektes berücksichtigt werden, dass HAdV nach einer Infektion im lymphatischen Gewebe persistiert und über Monate ausgeschieden werden kann. Daher ist eine Unterscheidung zwischen Trägerschaft und

Koinfektion schwierig. Nach aktuellem Wissensstand bleiben somit die möglichen Interaktionen zwischen den einzelnen hier untersuchten Viren noch unklar. Zur Klärung dieser Fragen, welche Einflüsse die einzelnen Viren aufeinander und welchen Einfluss sie evtl. auf den Erkrankungsverlauf haben, wären weitere Studien an einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll. Diese sollten auch die entsprechende Viruslast aus respiratorischen Material in Verbindung mit einer entsprechenden Antikörperbestimmung untersuchen. Dies kann hoffentlich zur Klärung beitragen, ob es sich um eine klinisch relevante Koinfektion oder lediglich um eine asymptomatische Trägerschaft vom Virus mit der niedrigeren Viruslast handelt und es sind evtl. Rückschlüsse auf Interaktionen der einzelnen Viren in Zukunft möglich.

Bei dem Erkrankungsalter zeigte sich insgesamt ein jüngeres Alter bei den Patienten mit RSV Infektionen, dies betraf sowohl Mono- (Median 3 vs. 4 Monate) sowie auch Mischinfektionen (Median 2 vs. 6 Monaten). Bei genauerer Untersuchung fiel jedoch auf, dass die Entero- (Median 1 Monat), Parainfluenza- (Median 2 Monate) und Bocaviren (Median 3 Monate) das jüngste Manifestationsalter aufwiesen. Hier waren alle Kinder 5 Monate oder jünger. Alle anderen Erreger der Monoinfektionen hatten ein breiteres Altersspektrum. Das Risiko an einer Mischinfektion zu erkranken scheint vor allem in den ersten 6 Monaten zu bestehen, hier gab es nur insgesamt drei Patienten die älter waren. Dies wird durch andere publizierte Daten unterstützt, die ebenfalls Koinfektionen vorwiegend bei jüngeren Patienten fanden (Huijskens et al., 2012). Als mögliche Ursache dafür wurde eine langsamere Viruselimination durch ein sich noch entwickelnde Immunsystem des Säuglings herangezogen. Insgesamt liegen jedoch keine eindeutigen Daten in Bezug auf das typische Manifestationsalter einzelner Viren in der Literatur vor, da bei den Studien sehr heterogene Einschlusskriterien v.a. im Bezug auf das Alter vorlagen und die einzelnen Mediane somit nicht vergleichbar sind. In den Studien wurde aber ebenfalls herausgestellt, dass vor allem junge Säuglinge mit unteren Atemwegsinfekten hospitalisiert werden und diese dann vorwiegend durch RSV verursacht wurde.

Bei den analysierten Daten zeigte sich, wie auch in anderen Studien (Huijskens et al., 2012), bei der Mehrheit der untersuchten Viren (sowohl bei den Mono- sowie auch bei den Mischinfektionen) eine gewisse Knabenwendigkeit. Dies stimmt auch mit unseren klinischen Beobachtungen überein, dass Jungen öfter aufgrund von

Atemwegsinfektionen hospitalisiert werden. Lediglich die Kinder mit einer Monoinfektion durch RSV hatten eine gleichmäßige Geschlechterverteilung und bei den Infektionen durch Entero- und Bocaviren gab es gering mehr weibliche Patienten. In der Literatur findet sich jedoch ebenfalls eine Knabenwendigkeit v.a. bei schweren Verläufen in Rahmen von RSV Monoinfektionen (Simon et al., 2007). Bei HEV und HBoV handelte es sich jeweils nur um einen weiblichen Patienten mehr, somit war der Unterschied bei der Geschlechterverteilung nicht relevant.

4.2 Jahresverteilung

Beim jahreszeitlichen Auftreten der Infektionen lag der Höhepunkt wie zu erwarten in der kalten Jahreszeit. Auf den ersten Blick schienen Infektionen durch RSV insgesamt später aufzutreten als die Infektionen der Non- RSV Gruppe. Bei den RSV Monoinfektionen traten die ersten Infektionen im Oktober bis vorwiegend April auf, mit einem Höhepunkt im März. Einzelne Infektionen kamen auch im Mai sowie Juni vor. Die Non- RSV Gruppe trat in allen Jahreszeiten auf, der Höhepunkt lag aber ebenfalls im Herbst und Winter. Bei näherer Analyse der Monoinfektionen innerhalb der Non- RSV Gruppe zeigte sich jedoch, dass lediglich das Rhinovirus über das ganze Jahr verteilt vorkam. Alle anderen Erreger waren beschränkt auf die kalte Jahreszeit. Weiterhin waren auch alle Mischinfektionen mit und ohne RSV, auch die mit Rhinovirus Nachweis, auf die kalte Jahreszeit begrenzt.

Die verschiedenen Viren aus der Gruppe der Non- RSV Monoinfektionen hatten, mit Ausnahme vom Rhinovirus, ein ähnliches Auftreten wie RSV von November (seltener Oktober) bis März sowie vereinzelt im April. Das Coronavirus zeigte während der Laufzeit den spätesten Beginn mit der ersten Infektion im Dezember. Anhand der hier erhobenen Daten steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Infektion durch das Rhinovirus vorliegt mit zunehmend wärmerer Jahreszeit. Lediglich RSV konnte ebenfalls vereinzelt nachgewiesen werden. Die anderen Viren sowie insgesamt die Mischinfektionen scheinen in diesem Zeitraum keine wesentliche Rolle zu spielen. Im Winter oder späten Herbst ist hingegen kein Rückschluss auf den vorliegenden Virus möglich. Insgesamt bleibt RSV hier jedoch der wahrscheinlichste Erreger. In der Literatur finden sich jedoch auch Daten, dass HBoV, HPIV, HAdV sowie HMPV ebenfalls vereinzelt ganzjährig beobachtet werden können (Morikawa et al., 2015; Bastien et al., 2006). Bei HPIV ist dies von der Untergruppe abhängig. Im späten Sommer kommt Typ 3 und im späten Frühling Typ 1 vor (Moriyama et al., 2020). Laut Haynes und Kollegen (2008) zeigte sich

bei HMPV abwechselnd wie bei RSV ein früher und später Beginn der Infektionen in den USA. In den Jahren mit einem späten Beginn kamen auch vereinzelt Infektionen in wärmeren Monaten (Mai und Juni) vor. Eine mögliche Ursache der Diskrepanz zu unseren Daten ist, dass diese Studien ältere Kinder sowie zum Teil Erwachsene miteinschlossen. Es müsste daher nochmals eine Studie in Mitteleuropa über mehrere Jahre erfolgen, um unsere Daten zu überprüfen.

4.3 Klinisches Spektrum

Es zeigte sich wie erwartet, dass die häufigste Erkrankung innerhalb der Gesamtkohorte mit 136 Patienten (66%) die Bronchiolitis war. Die Pneumonie mit 21,4% (n = 44) kam als zweithäufigste Erkrankung bereits deutlich seltener vor. Die obstruktive Bronchitis konnten wir nur 21-mal nachweisen (10,2%) und der viraler Krupp trat lediglich bei vier hospitalisierten Säuglingen auf (1,9%). Diese Erkrankungsverteilung entspricht Ergebnissen von bereits publizierten Daten (van Woensel et al., 2003). Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist jedoch bei den verschiedenen klinischen Manifestationen u.a. aufgrund der unterschiedlichen Definition einer Bronchiolitis schwierig. In einigen Ländern werden mit einer Bronchiolitis alle bis ins 2. bzw. 3. Lebensjahr auftretenden viralen Infektionen der unteren Atemwegsinfektionen mit einer obstruktiven Komponente zusammengefasst und es erfolgte somit nicht die Unterteilung in die hier aufgeführten Krankheitsentitäten. Weiterhin sind oft Säuglinge und Kleinkinder, teilweise sogar ältere Kinder und Jugendliche in Studien zusammen untersucht wurden, was zu unterschiedlichen Manifestationsformen führt. Auch wurden nicht alle hier erfassten Viren untersucht.

Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass die Bronchiolitis bei allen Monoinfektionen die häufigste Erkrankung war. Bei RSV kam diese jedoch signifikant häufiger mit 79,8% (n = 95) vor als bei den Monoinfektionen der Non- RSV Gruppe (47,5%, n = 29). Der p-Wert lag hier bei <0,0001 (Fisher`s exact Test). Bei RSV handelte es sich wie zu erwarten v.a. um Säuglinge unter 6 Monaten. 82,8% der an RSV erkrankten Säuglinge unter 6 Monaten entwickelten eine Bronchiolitis und bei den Kindern über 6 Monaten waren dies nur noch 69,2%. Anders als erwartet verhielt es sich hingegen bei den Non-RSV Monoinfektionen. Hier kam die Bronchiolitis deutlich häufiger bei den älteren Kindern vor (65% vs. 39%), somit scheint mit steigendem Alter das Risiko einer Bronchiolitis anderer Genese als RSV zu steigen. Unter Berücksichtigung der zum Teil kleinen Größe der Untergruppen, scheint innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen

bei Rhino-, Corona-, Boca- sowie Enteroviren das höchste Risiko für die Entwicklung einer Bronchiolitis zu bestehen (40-44%). Das Risiko liegt aber noch deutlich unter dem von einer RSV Infektion. Bei Meta- und Parainfluenzaviren kam die Bronchiolitis mit 25 bzw. 28,6% nur halb so häufig vor.

Eine Pneumonie wurde passend zu den Daten von Tsolia und Kollegen (2004) deutlich häufiger bei den Non- RSV Monoinfektionen mit 26,2 % (n= 16) im Vergleich zu 17,65% (n= 21) bei RSV nachgewiesen. Diese Verteilung ist, wenn auch nicht statistisch relevant ($p = 0,2419$), für die Einschätzung des Risikos für eine Viruspneumonie von klinischem Interesse. Ein Trugschluss wäre jedoch anzunehmen, dass bei Vorliegen einer viralen Pneumonie eine RSV Infektion unwahrscheinlicher ist. Da RSV insgesamt deutlich häufiger vorkommt und somit trotz geringerem Risiko für den einzelnen Patienten mehr Säuglinge mit einer RSV Pneumonie während der Studie vorkamen. In der Untersuchung von Tsolia und Kollegen (2004) fanden sich jedoch insgesamt mehr Patienten mit viralen Pneumonien durch andere Viren als RSV. Hier waren jedoch auch Kleinkinder mit in die Studie eingeschlossen. Bei der Non-RSV Gruppe erkrankten bei uns vermehrt jüngere Kinder an einer Pneumonie. Dies waren 29,3% aller Kinder unter 6 Monaten vs. 15% über 6 Monaten. Bei RSV verhielt es sich umgekehrt (<6Mo.: 16,1% vs. 23,1%). Innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen wurde eine Pneumonie am häufigsten durch die Enteroviren mit 40 % verursacht. Hier kann jedoch bei nur 5 Patienten evtl. ein falsch hohes Risiko durch die kleine Gruppengröße suggeriert werden. Bei Rhino-, Boca- und Parainfluenzaviren war die Pneumonie ebenfalls eine häufige Manifestationsform mit 20 bis 28,6%. Dies deckt sich zum Teil mit Daten aus der Literatur von Kleines (2017), Krilov (1986) sowie von Tsolia (2004) und Kollegen, v.a. bezogen auf das Rhino- und Parainfluenzavirus, wobei hier nicht HBoV und HEV untersucht wurden.

Die obstruktive Bronchitis wurde signifikant häufiger (21% vs. 3,4%; p-Wert: < 0,0001) und der virale Krupp nur durch die Non- RSV Monoinfektionen hervorgerufen (6,6%). Den viralen Krupp verursachte hierbei nur Rhino-, Boca- und Parainfluenzaviren. Auch bei diesen Erkrankungsbildern war es anders als initial angenommen. Die obstruktive Bronchitis betraf vermehrt jüngere Säuglinge (<6 Mo. 24,4% vs. 15%). Bei RSV waren es vermehrt die älteren Säuglinge (<6Mo.: 2,2%, > 6 Mo.: 7,7%). Bei den Non- RSV Monoinfektionen verursachten Metapneumoviren sowie auch das Parainfluenzavirus am häufigsten eine obstruktive Bronchitis (42,9 - 50%). Das Coronavirus verursachte genauso oft eine obstruktive Bronchitis. Bei diesem Erreger war dies neben der

Bronchiolitis die häufigste hervorgerufene Erkrankung. Das Rhinovirus verursachte mit 23% ebenfalls relativ häufig eine obstruktive Bronchitis.

Bei den Mischinfektionen zeigte sich bei den vorliegenden Daten ein deutlicher Unterschied zwischen der RSV und Non- RSV Gruppe. Die Mischinfektionen mit RSV riefen während der Studienzeit lediglich zwei verschiedene Erkrankungen hervor. Hier war die Bronchiolitis ebenfalls die häufigste Erkrankung, jedoch kam sie deutlich seltener vor als bei den RSV Monoinfektionen (63,6% vs. 79,8%). Die zweite Erkrankung war die Pneumonie, die im Vergleich zu den Monoinfektionen häufiger zu beobachten war (36,4% vs. 26,2%). Bei den Mischinfektionen ohne RSV zeigte sich wie bereits bei den Monoinfektionen ohne RSV ein breiteres Erkrankungsspektrum, dies spiegelt auch die größere Heterogenität dieser Gruppe wider. Hier war die Bronchiolitis wie in den anderen Gruppen ebenfalls am häufigsten, jedoch seltener als bei den Non- RSV Monoinfektionen (33,3% vs. 47,5%). Die Pneumonie kam genauso oft vor wie bei den Non-RSV Monoinfektionen (26,7% vs. 26,2%). Die obstruktive Bronchitis kam genauso oft wie die Pneumonie vor und insgesamt etwas öfter als in Rahmen der Non- RSV Monoinfektionen (21%). Der virale Krupp war auch hier die seltenste Manifestationsform mit 13,3%.

Der virale Krupp wurde somit während der gesamten Studienzeit niemals durch RSV (weder Mono- noch Mischinfektionen) verursacht, was sich mit Daten der Universitätsklinik Köln deckt. In der Literatur wird eine Krupp Syndrom jedoch mit bis zu 10% durch RSV hervorgerufen. Auch die obstruktive Bronchitis wurde bei den Monoinfektionen deutlich häufiger durch andere Erreger als RSV verursacht bzw. bei den Mischinfektionen kam diese durch RSV überhaupt nicht vor. Die Ausnahme stellten hier die Enteroviren, die ebenfalls keine obstruktive Bronchitis verursachten. Hier ist aber wieder die kleine Gruppengröße zu berücksichtigen. Hier gelang ein Vergleich mit anderen Studien trotz intensiven Recherchen.

4.4 Komplikationen und Sauerstoffbedarf

Im klinischen Alltag ist die Gefahr von Apnoen (Atempause > 20 Sekunden) vor allem bei jungen Säuglingen mit einer RSV Infektion bekannt und gefürchtet. In der Literatur werden bis zu 20 % der Säuglinge mit einer RSV Infektion mit einer Apnoe auffällig (Ralston et al., 2009). Dieser Prozentsatz liegt deutlich über unseren Daten (6,7%). Eine mögliche Ursache für diese Differenz ist, dass wir Frühgeborene unter 30 SSWo. aus

der Studie ausschlossen. Meines Wissens nach gibt es für die anderen Erreger kaum Untersuchungen, die das Risiko für Apnoen eruieren. Lediglich in einer prospektiven Studie von S. Ricard und Kollegen konnten Apnoen bei Säuglingen mit Rhinoviren nachgewiesen werden. Es existieren weiterhin einzelne Fallberichte, die Apnoen mit Corona- und Metapneumoviren in Zusammenhang brachten (Simon et al., 2007; Leonor et al., 2007). Daher war es bei der Auswertung sehr interessant, dass während der Studienlaufzeit Apnoen bei Monoinfektionen ohne RSV sogar häufiger beobachtet werden konnte (11,5% vs. 6,7%, $p=0,2159$). Betroffen waren in allen Gruppen nur junge Säuglinge (RSV < 6 Mo.; Non-RSV: < 5 Monate). Bei der weiteren Analyse der Non-RSV Monoinfektionen zeigte sich, dass nur bei Rhino-, Meta- und Parainfluenzaviren Apnoen auftraten. Bei letztgenanntem Erreger hatte fast die Hälfte der Patienten Apnoen (42,9%), somit scheint eine Infektion durch Parainfluenzaviren mit einem hohen Risiko für Atempausen einherzugehen. Bei den Mischinfektionen waren die Apnoen ebenfalls in der Gruppe ohne RSV häufiger als bei Infektionen mit RSV ($n=2$, 13% vs. $n=1$, 9%). Bei den Mischinfektionen ist die kleine Gruppengröße jedoch zu berücksichtigen. Aufgrund der vorliegenden Daten sollte daher v.a. bei jungen Säuglingen immer die Gefahr einer Apnoe im Rahmen von unteren Atemwegsinfekten unabhängig vom Erreger bedacht werden und eine entsprechende stationäre Überwachung großzügig erfolgen.

Virale Infektionen der unteren Atemwege können durch virusinduzierte Zellschädigungen und immunologische Phänomene zu einer erhöhten bakteriellen Adhäsion beitragen und so für eine bakterielle Superinfektion prädisponieren (Hamet et al., 1999; Avadhanula et al., 2006; Golda et al., 2011; Wang et al., 2013). Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht vollständig geklärt und auch die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Insgesamt bleibt eine bakterielle Infektion selten. Wenn es zu einer bakteriellen Superinfektion kommt, ist diese meistens mit einem schwereren Verlauf assoziiert. Trotz der Tatsache, dass eine bakterielle Infektion selten ist, werden weiterhin regelmäßig Antibiotika bei unteren Atemwegsinfektionen eingesetzt, die meistens viraler Genese sind. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Entwicklung von multiresistenten Bakterien bedenklich. Daher bleibt die Untersuchung von der Häufigkeit einer bakteriellen Koinfektionen bei unteren Atemwegsinfekten sowie den unterschiedlichen Viren Gegenstand wissenschaftlichen Interesses. In der vorliegenden Studie betraf eine nachgewiesene bakterielle Superinfektion 8,3% aller Patienten.

Ebenfalls primär bakterielle Infektionen der unteren Atemwege kamen während der Studienzeit mit 14% insgesamt selten vor. Andere Studien zeigten, dass bei einzelnen Viren v.a. bei Influenzaviren sowie auch bei RSV häufiger bakterielle Superinfektionen vorkamen (Chonmaitree et al., 1990). Anhand unserer erhobenen Daten konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer bakteriellen Superinfektion und einem spezifischen Erreger oder zwischen Mono- und Mischinfektionen nachweisen. Hier war das Auftreten in allen Gruppen etwa gleich häufig. Bei genauerer Differenzierung innerhalb der Non- RSV Gruppe der Monoinfektionen kam lediglich bei den Rhino- (7,7%), Metapneumo- (25%) sowie den Parainfluenzaviren (28,6%) eine bakterielle Superinfektion vor. Somit scheint das Risiko für eine bakterielle Koinfektion bei HMPV und HPIV evtl. doch erhöht zu sein. Hier ist jedoch wieder die geringe Fallzahl zu berücksichtigen. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich weiterhin, dass keine bakterielle Superinfektion eine Pneumonie verursachte. Diese war bereits vor der sekundären Verschlechterung durch die bakterielle Beteiligung radiologisch nachgewiesen wurden. Lediglich bei einem 7 Wochen alten Säugling mit einer RSV Infektion konnte dies nicht sicher geklärt werden, da die Röntgenaufnahme erst im Rahmen der bakteriellen Superinfektion mit sekundärer Verschlechterung erfolgte. Die Klinik sprach jedoch ebenfalls für eine bereits vorher vorliegende Pneumonie.

Bei der Analyse der Daten erfolgte auch die nähere Untersuchung der radiologischen Veränderungen unter anderem in Hinblick auf Atelektasen als mögliche Komplikation. Eine Röntgenaufnahme erfolgte dabei jedoch nur bei klinischer Indikation wie einer respiratorischen Verschlechterung, hohem Sauerstoffbedarf oder seitendifferenzierter Auskultation. Somit kann hierdurch eine falsch niedrige Detektionsrate von Atelektasen vorliegen. In der Literatur finden sich trotz ausführlicher Recherche hierzu keine vergleichbaren Daten. Atelektasen werden bei unteren Atemwegsinfektionen durch die Erreger beschrieben, jedoch fanden sich keine Häufigkeitsangaben bei den einzelnen Erregern im Säuglingsalter, so dass kein Vergleich mit anderen Studien zur Überprüfung unserer Daten möglich ist. Bei den Monoinfektionen zeigte sich zunächst kein wesentlicher Unterschied zwischen der RSV- sowie der Non- RSV Monoinfektionen für das Auftreten von Atelektasen (9% vs. 7%). Die Entwicklung von Atelektasen war bei den RSV Monoinfektionen wie erwartet bei den Kindern unter 6 Monaten mit 11% vs. 4% häufiger ($p= 0,1046$). Erstaunlicherweise kam diese Komplikation in der Non- RSV Gruppe trotz des größeren Durchmessers der Atemwege häufiger bei den älteren

Kindern vor (10% vs. 5%). Bei der genaueren Auswertung der Non- RSV Monoinfektionen zeigte sich das höchste Risiko für die Entwicklung einer Atelektase mit 40% bei Infektionen durch Bocaviren. Dies ist v.a. in Hinblick auf die zum Teil angezweifelte Pathogenität des Erregers interessant. Zusätzlich waren Atelektasen nur noch bei Rhinoviren (7%) zu beobachten. Bei den Mischinfektionen waren Atelektasen signifikant häufiger bei der Gruppe mit RSV Nachweis (18% vs. 7%, $p= 0,0309$) und somit auch häufiger als bei RSV-Monoinfektionen. Bei den Non-RSV Infektionen ergab sich kein Unterschied zwischen Mono- und Mischinfektionen. Anhand dieser Auswertung sollte auf Hinblick des scheinbar hohen Risikos für eine Atelektase, v.a. bei Kindern mit einer Bocavirusinfektion, bei der klinischen Beurteilung ein großes Augenmerk auf mögliche begrenzte Minderbelüftungen gelegt werden, um diese möglichst früh zu erfassen und eine entsprechende Atemtherapie, spezielle Lagerungen und ggf. Intensivierung der Inhalationstherapie einzuleiten.

Eine weitere Komplikation im Rahmen der unteren Atemwegsinfektionen war die Entwicklung einer dekompensierten respiratorischen Azidosen. Ein Vergleich unserer Daten mit anderen Studien gelang aufgrund unzureichender Datenlage nicht. Wie zu erwarten betraf dies nur junge Säuglinge unter 6 Monaten mit Ausnahme von einem 9 Monate alten Säugling mit einer RSV Pneumonie. Bei den Non-RSV Monoinfektionen waren die Kinder sogar maximal einen Monat alt. Die respiratorisch dekompensierte Azidose fand sich in allen Gruppen ähnlich häufig, wobei bei den Monoinfektionen die Non- RSV Gruppe leicht führend war (8,2% vs. 6,7%). Bei den Mischinfektionen kam die respiratorische Azidose hingegen bei der RSV Gruppe etwas häufiger vor (9% vs.7%). Die Krankheitsbilder, die eine dekompensierte metabolische Azidose hervorriefen, waren die Bronchiolitis und die Pneumonie. Eine dekompensierte respiratorische Azidose kam innerhalb der Non-RSV Monoinfektionen nur bei drei Erregern (HRV, HMPV, HPIV) mit ähnlicher Häufigkeit vor (11,5-14,3%). Dies lässt sich bei den Rhinoviren gut damit vereinbaren, dass die Säuglinge zusätzlich zur Bronchiolitis und Pneumonie eine Atemwegsobstruktion hatten. Bei der Infektion durch Metapneumo- und Parainfluenzaviren kam diese ebenfalls bei einer Pneumonie mit Atemwegsobstruktion vor. Bei dem Säugling mit Parainfluenzaviren handelte es sich um den einzigen Patienten mit der Notwendigkeit für ein Rachen- CPAP während der gesamten Studienzeit.

Eine relativ seltene Komplikation war eine Neutropenie (< 500 Neutrophile), die eine entsprechende Umkehrisolation zur Folge hatte. Eine spezifische Therapie war in keinem Fall indiziert. Es kam stets zu einer spontanen Erholung. Die Neutropenie kam in allen Gruppen außer bei den Mischinfektionen ohne RSV vor (RSV Monoinf. 1,7%; Non- RSV Monoinf. 6,6%, Mischinf. mit RSV 9%). Ein Vergleich mit anderen Studien gelang leider nicht, da dies in vergleichbaren Studienformaten nicht untersucht wurde.

In einem weiteren Schritt war bei der Analyse unserer Daten von Interesse, ob es bei den verschiedenen Erregern einen entscheidenden Unterschied bei der Sauerstofftherapie in Häufigkeit, Dauer und Intensivität gab. Es zeigte sich passend zu den Daten von Brand und Kollegen, dass die Säuglinge mit einer Monoinfektion durch RSV im Vergleich zur Gruppe der Non-RSV Monoinfektionen insgesamt signifikant häufiger (62% vs. 36%, $p= 0,0004$) und gering länger Sauerstoff benötigten. Der benötigte Flow der Sauerstoffzufuhr war jedoch im Mittel erstaunlicherweise bei den Non- RSV Monoinfektionen höher (MW: 3,2 L/Min. vs. 1,4 L/Min.). Anders als erwartet und different zu den Daten von Brand und Kollegen (2011) benötigten bei den RSV- sowie auch bei den Non- RSV Monoinfektionen die älteren Kinder signifikant häufiger eine Sauerstoffsupplementation (RSV: 76,9% vs. 59,1%, $p= 0,0097$; Non-RSV: 60% vs. 24,4%, $p= <0,0001$). Dies lässt sich dadurch erklären, dass junge Säuglinge öfter aufgrund von Apnoen bzw. dem Risiko für das Auftreten von Apnoen aufgenommen wurden. Nach genauerer Aufschlüsselung der Non- RSV Monoinfektionen bestand bei Infektionen durch Rhinoviren mit 53,8% und durch Metapneumoviren (50%) am häufigsten ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf, der aber noch deutlich unter der Häufigkeit bei RSV lag. Bei Infektionen mit Parainfluenza- (28,6%) und Bocaviren (20%) benötigten die Patienten deutlich seltener Sauerstoff. Kein Patient mit Entero- und Coronaviren Infektion benötigte zusätzlichen Sauerstoff. Die Dauer der Sauerstoffgabe war bei den Metapneumoviren im Mittelwert mit 7 Tagen mit deutlichem Abstand am längsten. Bei den Mischinfektionen war ebenfalls eine Sauerstoffzufuhr vorwiegend bei den Säuglingen mit RSV Nachweis indiziert (73% vs. 20%, $p=<0,0001$). Im Vergleich von Mono- zu Mischinfektionen benötigten die Säuglinge mit RSV Nachweis bei den Koinfektionen passend zu den Daten von Calvo und Kollegen (2007) öfter Sauerstoff als bei einer RSV Monoinfektion. Bei den Infektionen ohne RSV bestand ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf erstaunlicherweise häufiger bei den Monoinfektionen im Vergleich zu

den Mischinfektionen ohne RSV. Die Dauer und die Höhe der Sauerstoffgabe war hier ebenfalls deutlich länger bzw. höher.

Eine Intensivmedizinische Behandlung aufgrund einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz war bei 6,8% unserer Patienten (n=14) notwendig. Dies deckt sich mit den Daten aus vorangegangenen Untersuchungen, bei denen 6-11% der Kinder eine intensivmedizinische Intervention benötigten (Brand et al., 2011; Berger et al., 2009).

Die häufigste Indikation für eine intensivmedizinische Behandlung war die Notwendigkeit einer nasalen High Flow Therapie (HFNC), die insgesamt aber selten notwendig war. Die HFNC kam bei den Monoinfektionen geringfügig häufiger in der Non- RSV Gruppe vor (6,6% vs. 5%). Hier war die Dauer jedoch wieder in der RSV Gruppe leicht länger (MW: 3,5 Tage vs. 2,8 Tage). Bei beiden Gruppen war die HFNC wie bei der Sauerstoffzufuhr etwas häufiger notwendig bei Kindern über 6 Monate (RSV: 7,7% vs. 4,3%; Non- RSV: 10% vs. 4,9%). In der Non- RSV Gruppe war die HFNC nur bei Kindern mit Rhino- und Metapneumoviren nötig. Bei den Mischinfektionen war dies nur bei der RSV Gruppe indiziert und lag mit 18% aller Patienten deutlich über den Monoinfektionen. Eine nichtinvasive Beatmung mittels Rachen- CPAP war während der gesamten Studienzeit nur einmalig notwendig. Dies betraf ein 1 Monat altes Kind innerhalb der Non- RSV Gruppe mit einer Parainfluenza Infektion. Weiterhin musste nur ein Patient intubiert und invasiv beatmet werden. Der ein Monat alte Säugling war an einer Mischinfektion mit RSV und Rhinoviren erkrankt und hatte zusätzlich eine bakterielle Superinfektion durch *Moraxella catarrhalis*. Aufgrund des geringen Aufkommens von der maschinellen Atemunterstützung ist anhand unserer Daten kein Rückschluss auf das Risiko einer möglichen Atemunterstützung bei den einzelnen Infektionen möglich. Andere Autoren beschrieben jedoch ebenfalls, dass v.a. die Kinder unter 3 Monaten die Gefahr eines schweren Verlaufes haben, v.a. bei RSV und öfter eine maschinelle Beatmung benötigen (Brand et al., 2011; Calvo et al., 2007). Hier waren jedoch auch Frühgeborene und Säuglinge mit Vorerkrankungen eingeschlossen.

4.5 Stationärer Aufenthalt und Therapie

Die Untersuchung der unterschiedlichen Länge des stationären Aufenthaltes lässt einen Rückschluss auf die Schwere der vorliegenden Infektion zu. Bei der Auswertung der klinischen Daten zeigte sich, dass innerhalb der beiden Hauptgruppen Säuglinge mit

RSV einen gering längeren stationären Aufenthalt benötigten bis eine Entlassung möglich war. Dies stimmt auch mit bereits zuvor publizierten Studien überein, dass RSV Infektionen längere Aufenthaltsdauern benötigte (Maffey et al., 2010). Im Median war dies bei den Monoinfektionen mit RSV nach 5 Tagen sowie ohne RSV nach 4 Tagen möglich. Bei den Kindern über 6 Monaten war eine Entlassung bei RSV jedoch ebenfalls im Median nach 4 Tagen möglich (vs. 5 Tage < 6 Monate). Bei den Non- RSV Monoinfektionen gab es keinen Unterschied bezüglich der Erkrankungsalters. Die längsten Aufenthaltsdauern betrafen aber in beiden Gruppen die jüngeren Kinder (RSV max. 16 Tage, Non- RSV max. 21 Tage), was den insgesamt schwereren Verlauf bei den kleinen Säuglingen widerspiegelt. Bei der weiteren Analyse der Non- RSV Monoinfektionen unterschieden sich die einzelnen Erregern nicht wesentlich. Lediglich die Säuglinge, die an einer Metapneumoviren Infektion erkrankt waren, hatten im Median einen längeren stationären Aufenthalt mit 6,5 Tagen und somit auch länger als bei RSV Monoinfektionen. Bei Infektionen durch Corona- sowie Enteroviren waren dies im Median 3 Tage und bei Rhino- sowie Parainfluenzaviren betrug die Aufenthaltsdauer im Median 4 Tage bis eine Entlassung möglich war. Bei den Mischinfektionen unterschied sich die Dauer im Median ebenfalls um einen Tag, jedoch zeigte sich insgesamt eine etwas längere Aufenthaltsdauer (RSV 6 Tage, Non- RSV 5 Tage). Dies ist gut mit bereits publizierten Daten zu vereinbaren, die einen schwereren Krankheitsverlauf bei Koinfektionen beschrieben. Dies betraf wie bei uns auch v.a. die Kinder mit RSV Beteiligung (van der Zalm et al., 2009; Aberle et al., 2005). Die tatsächlichen Auswirkungen einer viralen Koinfektion bleiben jedoch immer noch nicht geklärt, da andere Studien keinen Unterschied zwischen Mono- und Mischinfektionen nachweisen konnten (Brand et al., 2011).

Es existieren bis zum heutigen Tag noch keine einheitlichen Therapieempfehlungen für virale Atemwegsinfektionen im Säuglingsalter. Viele Therapiemöglichkeiten werden kontrovers diskutiert. Die vorhandenen Empfehlungen, v.a. bei dem Krankheitsbild der Bronchiolitis, basieren dabei auf Studien an Kindern mit RSV. Hier ist auch wieder zu beachten, dass die Studien zum Teil von anderen Definitionen einer Bronchiolitis ausgegangen sind und das Einschlussalter teils sehr heterogen war, so dass stellenweise auch ältere Kinder z.B. mit Asthma bronchiale eingeschlossen wurden. In der Literatur wird diskutiert, dass eine Unterteilung in die hier aufgeführten Krankheitsentitäten nicht notwendig ist, da alle von dem gleichen Therapieregime

profitieren. Eine Hypothese bei Beginn unserer Studie war jedoch, dass die einzelnen Erreger aufgrund ihrer unterschiedlichen Manifestation der unteren Atemwegsinfektion sowie der verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen unterschiedlicher Therapien bedürfen. Während der Studienlaufzeit erhielten alle Kinder als Basistherapie eine Feuchtinhalation, so dass ein guter Vergleich von zusätzlich benötigten Therapien möglich ist. Während der Studienzeit wurde mit Beginn der zusätzlichen Therapie der entsprechende Erfolg klinisch und mittels Auskultation überprüft und bei entsprechendem Benefit für den Patienten fortgeführt.

Bei der Auswertung zeigte sich tatsächlich, dass bei den Non- RSV Monoinfektionen im Vergleich zu RSV Monoinfektionen signifikant häufiger Salbutamol und Atrovent benötigt wurde (Salbutamol: 54,1% vs. 16,8%; Atrovent 39,3% vs. 4,2%, p Wert je $<0,0001$) und der Einsatz auch mit den verschiedenen Krankheitsbildern zusammenhing. Passend dazu kam auch bei den Non- RSV Monoinfektion systemisches Kortison vermehrt erfolgreich zum Einsatz (29,5% vs. 4,2%, $p<0,0001$). Bei weiterer Untersuchung der Non- RSV Gruppe zeigte sich nochmals ein deutlicherer Unterschied zwischen den einzelnen Erregern, wobei alle die drei Medikamente häufiger benötigten als bei einer RSV Monoinfektion. Vorwiegend Säuglinge mit einer Bocaviren Infektion hatten eine Atemwegsobstruktion und daher benötigten 80% der Patienten Atrovent und 60% systemisches Kortison. Lediglich bei den Enteroviren gab es nochmal einen wesentlichen Unterschied zu den anderen Erregern. Hier wurde Salbutamol mit 20% deutlich seltener als bei den anderen Non- RSV Monoinfektionen eingesetzt und Atrovent sowie systemisches Kortison überhaupt nicht. Atrovent war bei Parainfluenzaviren mit 14,3% ebenfalls deutlich seltener als bei den anderen Viren notwendig. Bei den Mischinfektionen kam hingegen die Inhalation von Salbutamol etwas häufiger in der RSV Gruppe vor. Hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant (72,7% vs. 66,7%, $p=0,4406$). Atrovent und systemische Kortikoide waren wieder bei den Mischinfektionen ohne RSV häufiger notwendig (Atrovent und Kortison: 26,7% vs. 18,2%; $p=0,1751$). In der Literatur wird diskutiert, dass bei RSV Infektionen v.a. bei einer Bronchiolitis Inhalationen mit Bronchodilatoren oder Kortison keinen Benefit erbringen und den Krankenhausaufenthalt nicht verkürzen kann (Fernandes et al., 2013). Andere Studien fanden passend zu unseren Daten einen Vorteil für Patienten mit deutlicher Atemwegsobstruktion bei entsprechender Therapie v.a. bei Infektionen mit Rhinoviren (Tregoning et al., 2010; Jartti et al., 2007). Studien, die ebenfalls die Häufigkeit eines solchen Benefits bei den unterschiedlichen Erregern untersuchten, existieren bis dato nicht, so dass ein Vergleich unserer Daten mit der Literatur nicht möglich war. Auch wenn

anhand unserer Daten bestimmte Viren signifikant häufiger von diesen Therapieoptionen zu profitieren scheinen, sollte die Therapieentscheidung immer klinisch getroffen werden und im Verlauf deren Erfolg überprüft werden. Auch bei RSV scheint im Einzelfall eine solche Therapie, wenn auch nicht standardmäßig, eine Berechtigung zu haben. Diese Daten zeigen nochmals, dass die Unterscheidung in die verschiedenen Krankheitsentitäten auch für die Therapieentscheidung essenziell ist, auch wenn manchmal die Übergänge der einzelnen Krankheitsbilder fließend verläuft.

Adrenalin Inhalationen waren ebenfalls bei der Non- RSV Gruppe in Rahmen von einem viralen Krupp durch Rhino-, Boca- und Coronaviren insgesamt etwas häufiger als bei RSV Monoinfektionen notwendig (6,6% vs. 1,7%, $p=0,1697$). Bei RSV Monoinfektionen hingegen war die Inhalation im Rahmen einer Bronchiolitis bei einer respiratorischen Verschlechterung indiziert. Dies deckt sich mit Daten aus Publikationen, die eine mögliche Verbesserung im Rahmen von respiratorischen Verschlechterungen bei RSV Bronchiolitiden beschrieben (Gadomski et al., 2014). Insgesamt war eine solche Therapie bei RSV Bronchiolitiden jedoch während der Studienzeit sehr selten. Bei den Mischinfektionen wurde nur bei der Non-RSV Gruppe Adrenalin ebenfalls wie bei den Non- RSV Monoinfektionen im Rahmen eines viralen Krupps nötig (13% vs. 0%).

Bei Mono- sowie auch Mischinfektionen benötigten die Säuglinge ohne RSV insgesamt etwas häufiger eine Infusionstherapie, wobei die Mischinfektionen etwas führend waren. Der Unterschied war hier jedoch nicht signifikant (Monoinf.: RSV 40,3% vs. 49,2%, $p=0,255$; Mischinf.: RSV 45,5% vs. 53,3%, $p=0,3962$). Bei den Non- RSV Monoinfektionen zeigte sich jedoch nochmals ein teils deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Erregern. Bei einer Infektion durch Bocaviren benötigten 80% aller Kinder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Bei Metapneumo-, Parainfluenza- und Enteroviren etwas seltener, jedoch insgesamt immer noch deutlich häufiger als bei RSV Monoinfektionen (HMPV 62,5%, HPIV 57,3%, HEV 60%). Die Dauer der Infusionstherapie unterschied sich insgesamt nicht wesentlich, jedoch erstaunlicherweise im Median gering länger bei den Kindern mit RSV Nachweis. Eine ähnliche Untersuchung in Bezug auf eine notwendige Infusionstherapie fand sich in der Literatur zur Überprüfung unserer Daten nicht.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der Notwendigkeit einer antibiotischen systemischen Therapie. Der häufigste Grund war eine nachgewiesene bakterielle Superinfektion. Vereinzelt wurde die antibiotische Therapie auch aufgrund sehr großer Atelektasen zur Verhinderung einer bakteriellen Superinfektion durchgeführt. Bei den Mischinfektionen

wurden Antibiotika auch vermehrt bei sekundärer respiratorischer Verschlechterung in Kombination mit großen Atelektasen bzw. Infiltraten und dem klinischen Bild einer bakteriellen Superinfektion (ohne dass diese Bewiesen werden konnte) durchgeführt. Eine systemische antibiotische Therapie war bei den Mischinfektionen insgesamt deutlich häufiger notwendig als bei den Monoinfektionen. Dies deckt sich mit Daten von Aberle und Kollegen (2005), die bei Mischinfektionen einen schweren Verlauf mit mehr Komplikationen fanden. Bei den Monoinfektionen schien es anders als bei Untersuchungen von Chonmaitree und Kollegen (1990) bei der Auswertung keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu geben (RSV 14%, Non-RSV 15%). Dieser fand vermehrt bei RSV bakterielle Superinfektion, hatte jedoch auch andere Einschlußkriterien. Bei genauerer Untersuchung der Non- RSV Gruppe wurde jedoch nur bei vier Erregern aufgrund einer bakteriellen Superinfektion eine antibiotische Therapie notwendig. Am häufigsten benötigten Patienten mit Parainfluenza- (29%) und mit Metapneumoviren (25%) Antibiotika. Etwas seltener bei Rhino- (19%) und Enteroviren Infektionen (20%). Ob die anderen Viren tatsächlich seltener Antibiotika benötigen, müsste nochmal anhand einer größeren Kohorte bestätigt werden. Bei den Mischinfektionen überwogen die Gruppe mit RSV Nachweis (36% vs. 27%). Systemische Antibiotika waren bei RSV Infektionen signifikant häufiger bei der Gruppe über 6 Monate notwendig (23% vs. 9%, $p=0,0113$). Bei der Non- RSV Gruppe verhielt sich dies andersherum, jedoch ohne statistische Signifikanz (<6 Mo.: 12% vs. >6 Mo.: 5%, $p=0,1262$).

Als letztes widmeten wir uns der Analyse vom Vergleich der beiden vorhandenen Basistherapien während der Studie, da sich innerhalb der Studienzeit in unserer Klinik nach neuer Empfehlung die Basistherapie änderte. In der Saison 2017/2018 (retrospektiv) inhalierten die Säuglinge standardmäßig mit hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%) unter dem Zusatz von Salbutamol. Seit Herbst 2018 erfolgte die Inhalation primär mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) ohne weitere Zusätze. Dieser Therapiewechsel ermöglichte eine direkt vergleichende Beurteilung beider Therapieschemas im Hinblick auf den klinischen Verlauf unter der Behandlung der gleichen Ärzte. Dies ist vor allem deshalb interessant, da es in der Literatur voneinander differente Aussagen zu dem Erfolg der verschiedenen Therapieformen gibt. Einige Studien ergaben keinen Unterschied, andere Untersuchungen zeigten, dass die Dauer der stationären Behandlung durch die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung im

Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung bei der RSV Bronchiolitis verkürzt und auch der klinische Schweregrad reduziert werden konnte (Barben et al., 2014; Zahng et al., 2015). In einer multizentrischen Studie zeigte sich widersprüchlich zu den anderen vorherigen Aussagen, dass es sogar häufiger zu pulmonalen Symptomen unter der hypertonen Kochsalzinhalation kam (Everard et al., 2014).

Bei der Analyse der beiden Gruppen zeigte sich aufgrund der zum Teil zu geringer Fallzahl in dem retrospektiven Arme mit hypertoner Kochsalzlösung, dass lediglich ein Vergleich bei der Bronchiolitis sowie der Pneumonie durch RSV-Monoinfektionen sinnvoll war. 24 Patienten erhielten als Basistherapie Inhalationen mit NaCl 3% und Salbutamol sowie 95 Patienten inhalierten mit isotoner Kochsalzlösung. Aufgrund des im Median gleichen Alters bei der Bronchiolitis war hier ein guter Vergleich möglich. Bei den Pneumonien war die Altersverteilung nicht vergleichbar, die Kinder in der Gruppe mit hypertoner Kochsalzlösung waren im Median deutlich jünger (1 Monate vs. 7,5 Monate).

Bei der Auswertung ergab sich bei den Pneumonien kein wesentlicher Unterschied bei der Aufenthaltsdauer oder dem Sauerstoffbedarf sowie der Länge dieser Supplementation. Bei der Bronchiolitis war in der Gruppe der hypertonen Kochsalzlösung die Aufenthaltsdauer im Median um einen Tag länger. Diese Kinder benötigten auch öfter Sauerstoff (73,3% vs. 59,5%, $p=0,0718$). Die Dauer war erstaunlicherweise jedoch in der Gruppe mit isotoner Kochsalzinhalation länger. Eine High Flow Therapie war ebenfalls nur bei der Bronchiolitis mit hypertoner Kochsalzlösung notwendig. Diese Unterschiede können aber auch durch die deutlich geringere Gruppengröße der hypertonen Kochsalzlösung falsch suggeriert werden.

Weiterhin erfolgte eine Überprüfung, ob in einer Gruppe häufiger eine antibiotische Therapie indiziert war. Dies war von Interesse, da es Überlegungen gibt, ob eine Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung die Flora in den Bronchien verändert und eine bakterielle Infektion begünstigt. Dies zeigte sich an den erhobenen Daten nicht. Dabei müssen jedoch die kurze Inhalationsdauer sowie die kleinen Gruppengrößen berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigten sich bis auf die Häufigkeit in der Notwendigkeit der Sauerstofftherapie und der Notwendigkeit einer HFNC bei der Bronchiolitis, die jedoch gegensinnig waren, kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Therapieformen. Somit kann anhand der Daten keine Überlegenheit einer Therapieform abgeleitet werden. Hier ist jedoch auch eine Limitation der vorliegenden Studie. Zur Klärung dieser Frage müsste eine

doppelblinde prospektive Studie durchgeführt werden mit ähnlich großen Gruppengrößen und vergleichbaren Alter der Patienten.

4.6 Limitationen

Limitationen der vorliegenden Studie ist trotz der insgesamt großen Patientenkohorte und der Laufzeit von 30 Monaten mit Erfassung von 2,5 epidemiologischen Jahren, die teilweise relativ kleinen Gruppengrößen. Ein guter Vergleich gelang anhand der Daten zwischen RSV und Non- RSV Monoinfektionen sowie ebenfalls relativ gut zwischen den Mischinfektionen, obwohl hier bereits die Gruppengröße aufgrund des selteneren Auftretens geringer war. Innerhalb der Non- RSV Monoinfektionen waren die Untergruppen deutlich kleiner. Hier können aufgrund der geringen Fallzahl evtl. falsch hohe aber auch falsch niedrige Zahlen suggeriert werden. Daher müsste zur Bestätigung der Ergebnisse die Studie nochmals über mehrere Jahre fortgesetzt werden, umso auch bei den selteneren Erregern eine gute Gruppengröße zu erreichen und unterschiedliches Aufkommen in einzelnen Jahren z.B. durch regionale Ausbrüche auszugleichen.

Eine weitere Limitation war, dass das respiratorische Material aus dem tiefen Nasopharynx gewonnen wurde und nicht aus den tieferen Atemwegen. Durch dieses Verfahren kann es zu einer falsch niedrigen Detektion von Koinfektionen kommen und einige spezifische virale Infektionen konnten vermutlich nicht nachgewiesen werden. Bei fehlender Virusdetektion wurden die Säuglinge aus der Studie ausgeschlossen und somit sind evtl. einige Viren unterrepräsentiert. Aber auch eine Unterscheidung zwischen Trägerschaft und Koinfektion ist dadurch zusätzlich erschwert. Eine Sputumgewinnung war jedoch aufgrund des jungen Alters des Patientenkollektives nicht möglich. Eine Bronchoskopie mit bronchoalveoläre Lavage war weder medizinisch noch ethisch zu rechtfertigen. Daher entschieden wir uns für diese Art der Probengewinnung, die sich auch im klinischen Alltag durchgesetzt hat.

4.7 Schlussfolgerungen und Zukunftsaussichten

Wir haben zeigen können, dass RSV Infektionen im Gegensatz zu Non- RSV Infektionen insgesamt eher bei jüngeren Säuglingen vorkamen sowie vermehrt mit einer Bronchiolitis und Sauerstoffbedarf einhergingen. Lediglich Infektionen durch Entero- und

Parainfluenzaviren betrafen noch jüngere Kinder. Das Risiko für eine virale Pneumonie sowie die obstruktive Bronchitis und der virale Krupp ist bei den anderen Erregern höher.

Mischinfektionen mit oder ohne RSV waren insgesamt mit einem schwereren Verlauf assoziiert. Dies spiegelte sich im längeren Krankenhausaufenthalt sowie der vermehrten Notwendigkeit von Antibiotika und den schwereren Atemwegsobstruktionen wider. Die RSV Koinfektionen zeigten nochmals einen schwereren Verlauf mit zusätzlich vermehrten Infiltraten und Atelektasen.

Wir konnten weiterhin zeigen, dass eine konsequente Virusdiagnostik nicht nur zu Kohortierungszwecken sinnvoll ist. Durch den Nachweis spezifischer Viren kann das Risiko für die Entwicklung bestimmter Komplikationen abgeschätzt werden. Das Risiko für zentrale Apnoen zeigte sich vor allem bei Non- RSV Infektionen erhöht. Eine Infektion mit Bocaviren zeigte ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung von Atelektasen.

Wir konnten ebenfalls darlegen, dass Monoinfektionen ohne RSV signifikant häufiger von Salbutamol und Atrovent sowie von systemischen Kortikoiden profitierten. Vor allem bei Infektionen mit Bocaviren benötigte die Mehrheit der Patienten diese Therapieoptionen. Trotz dieser Unterschiede in der Häufigkeit profitieren zum Teil auch Kinder mit RSV von einer antiobstruktiven Therapie, v.a. wenn eine Atemwegsobstruktion im Vordergrund steht. Daher sollte die Therapieentscheidung immer klinisch getroffen werden und im Verlauf deren Erfolg überprüft werden. Weiterhin zeigte sich, dass der Einsatz von Antibiotika insgesamt selten indiziert ist, wenn auch bei Mischinfektionen sowie Infektionen durch HPIV HMPV ein etwas höheres Risiko besteht. Der Einsatz sollte nur bei klaren Hinweisen auf eine bakterielle Beteiligung erfolgen.

Eine Fortführung der Untersuchung über einen längeren Zeitraum zur Überprüfung unserer Daten wäre aufgrund der teils selten vorkommenden Erreger sinnvoll.

Weiterhin würde eine klinische Nachverfolgung der erkrankten Kinder in den nächsten Jahren eine gute Möglichkeit bieten, um eine mögliche Prädisposition von durchgemachten viralen unteren Atemwegsinfektionen im Säuglingsalter und der späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale zu überprüfen. Dieser Zusammenhang ist bereits bei durch gemachten Infektionen mit RSV und Rhinoviren in anderen Studien belegt. Für die anderen Viren stehen solche Folgeuntersuchungen noch aus.

5. Zusammenfassung

Untere Atemwegsinfektionen verursachen jährlich erhebliche Gesundheitskosten und stellen bis heute weltweit die häufigste Todesursache für Säuglinge laut WHO dar. Trotzdem existiert kein einheitliches Therapieregime und vieles der Pathogenese ist noch unverstanden. Wir untersuchten daher den klinischen Verlauf inklusive der Komplikationen sowie den notwendigen Therapien bei 206 Säuglinge, die von Oktober 2017 bis einschließlich März 2020 aufgrund eines spezifischen viralen unteren Atemwegsinfektes in unserer Klinik behandelt wurden. Der Virusnachweis erfolgte mittels einer Multiplex PCR (FTD™ Respiratory pathogens 21 der Firma Siemens) aus einem nasopharyngealen Abstrich.

Wir haben zeigen können, dass RSV Infektionen im Gegensatz zu Non- RSV Infektionen insgesamt eher bei jüngeren Säuglingen vorkamen sowie vermehrt mit einer Bronchiolitis und einem gering längeren stationären Aufenthalt einhergingen. Einzelne andere Viren stellten hier bezogen auf das typische Alter eine Ausnahme dar. Das Alter von RSV und Bocaviren entsprach sich und Infektionen durch Entero- und Parainfluenzaviren betrafen insgesamt die jüngsten Säuglinge. Die virale Pneumonie wurde prozentual vorwiegend durch andere Viren als RSV ausgelöst. Das Enterovirus zeigte hier das höchste Risiko. Die obstruktive Bronchitis wurde ebenfalls signifikant häufiger und der virale Krupp nur durch andere Viren als RSV hervorgerufen. Es zeigte sich weiterhin, dass RSV Infektionen mit einem vermehrten Sauerstoffbedarf einhergingen. Atelektasen kamen bei den Monoinfektionen sowie bei den Mischinfektionen ohne RSV ähnlich häufig vor. Eine Ausnahme bei der Häufigkeit stellte das Bocavirus dar. Hier zeigte sich mit 40% ein deutlich höheres Risiko als bei den anderen Monoinfektionen.

Es zeigte sich, dass alle Erreger bei Säuglingen unter 6 Monaten zu einer zentralen Apnoe führen können. Wir konnten darlegen, dass das Risiko, anders als erwartet, bei einer Non- RSV Monoinfektion höher war als bei RSV. Bei Mischinfektionen ohne RSV erhöhte sich dieses Risiko nochmals. Am häufigsten wurden Apnoen jedoch durch Parainfluenza Monoinfektionen verursacht.

Die deutlich seltener vorkommenden Mischinfektionen mit und ohne RSV gingen insgesamt mit einem schwereren Verlauf einher. Diese waren mit einem längeren Krankenhausaufenthalt sowie vermehrten Komplikationen in Form von einer vermehrten Notwendigkeit von systemischen Antibiotika und schwereren Atemwegsobstruktionen

assoziiert. Die RSV Koinfektionen zeigten hierbei nochmals einen schweren Verlauf mit zusätzlich vermehrten Infiltraten und Atelektasen. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr war ebenfalls bei RSV Mischinfektionen am höchsten.

Wir konnten aufzeigen, dass Monoinfektionen ohne RSV im Vergleich zu RSV signifikant häufiger von Salbutamol und Atrovent sowie von systemischen Kortikoiden profitierten. Vor allem bei Infektionen mit Bocaviren benötigte die Mehrheit der Patienten diese Therapieoptionen. Mischinfektionen profitierten ebenfalls häufig von Salbutamol, hier waren die Koinfektionen mit RSV leicht führend.

Bakterielle Superinfektionen kamen mit nur 8,3% selten vor. Insgesamt gab es hier keinen Unterschied zwischen den meisten Monoinfektionen. Lediglich eine Infektion mit HPIV oder HMPV schien bei den Monoinfektionen sowie insgesamt alle Mischinfektionen mit einem erhöhten Risiko einherzugehen. Antibiotika sollten aufgrund der Seltenheit daher zurückhaltend und nur bei sicherem Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung eingesetzt werden, umso der Entwicklung von multiresistenten Keimen entgegenzuwirken.

6. Summary

Lower respiratory infections cause significant health care costs annually and are still the most common cause of death among infants worldwide to this day. Nevertheless, there is no uniform treatment regimen and many of the pathogenesis is still not understood. We examined the clinical course including the complications, as well as the necessary therapies in 206 infants treated in our clinic due to specific viral infection of the lower respiratory tract from October 2017 up to March 2020. The virus detection was carried out by means of a multiplex PCR (FTD™ Respiratory Pathogens 21 by Siemens) from a nasopharyngeal smear.

We were able to show that RSV infections, in contrast to non-RSV, generally, were more likely to occur in younger infants aggravated with bronchiolitis and a slightly prolonged hospital confinement. Some other individual viruses were an exception in terms of typical age. The age of RSV and HBoV corresponded to each other and infections caused by HEV and HPIV overall affected the youngest infants. The viral percentage of pneumonia was predominantly caused by viruses other than RSV with enterovirus showing the highest incidence. Obstructive bronchitis was significantly more common and viral croup caused by other viruses, aside from RSV was identified.

Furthermore, RSV infections were also found to be associated with increased oxygen demand. Atelectasis occurred with similar frequency in the mono-infections and in the non-RSV mixed infections. The exception in terms of frequency was the Bocavirus at 40%, with a significantly higher risk than with other mono-infections.

It was shown that all pathogens identified with infants under 6 months of age can cause central apnea. We could show that the risk, contrary to expectations, was higher with a non-RSV mono-infection than with RSV. Mixed infections without RSV increased this risk again. The most common apneas, however, were caused by parainfluenza mono-infections.

The significantly less common mixed infections with and without RSV had a more serious course, in general. They were those with prolonged hospitalizations and with increased complications in the form of more frequent use of antibiotics and associated with airway obstruction. The RSV co-infections, likewise, showed another severe complication with additionally increased infiltrates and atelectasis. The need for additional oxygen supply was also most common in mixed RSV infections.

We were able to show that mono-infections without RSV as compared to RSV significantly improved condition with salbutamol and atrovent, as well as with systemic corticosteroids treatments. It benefits specifically those who had infections caused by bocaviruses. These treatment options were necessary among the majority of the patients. Mixed infections also often improved with salbutamol, and the co-infections with RSV, were slightly improved.

Bacterial superinfections were rare with only 8.3%. As a whole, there was no difference among most mono-infections. Only an infection with HPIV or HMPV seemed to be associated with an increased risk as related to mono-infections and all mixed infections. Due to their rarity, antibiotics should be used cautiously and only if there is definite evidence of bacterial infection, in order to counteract the development of multi-resistant germs.

7. Literaturverzeichnis

Aberle, J.H., Aberle, S.W., Popow-Kraupp, T. et al. (2005): Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24: 605-610.

Allander, T., Tammi, M.T., Eriksson, M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A. et al. (2005): Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples; *Proc Natl Acad Sci US A*. 2005; 102 : 12891–12896; PMID: 16118271; DOI: 10.1073/pnas.0504666102

Allander, T. et al. (2007): Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children; *Clin Infect Dis*. 2007 Apr 1;44(7):904-10.; doi: 10.1086/512196. Epub 2007 Feb 14 Published online 2007 Apr

Avadhanula, V., Rodriguez, C.A., Adderson, E.E. et al. (2006): Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol*80:1629–1636

Barben, J., Kuehni, C.E. (2014): Hypertonic saline for acute viral bronchiolitis: take the evidence with a grain of salt, *European Respiratory Journal* 2014 44: 827-830; DOI: 10.1183/09031936.00129914

Barry, W., Cockburn, F., Vardag A. et al. (1986): Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis, 1986; PMID 3524473, PMC1777824; DOI: 10.1136/adc.61.593

Bartlett, N. W., Walton, R. P., Edwards, M. R., Johnston, S.L. et al. (2008): Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nat. Med.* 14:199-204

Bastien, N., Brandt, K., Dust, K., Ward, D., Li Y. (2006): Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:848–850.

Berger, T.M., Aebi, C., Duppenhaler, A., Stocker, M. (2009): Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001–2005). *Infection* 2009; 37: 109– 116.

Brand, H.K., de Groot, R., Warris, A. et al.: Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr. Pulmonol* 2011, 47: 393-400., First published: 07 September 2011; <https://doi.org/10.1002/ppul.21552>

Calvo, C. et al. (2007): Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(10): p. 904-8.

Canchola, J., Vargosko, A.J. and Kim, H. W. (1964): Antigenic variation among newly isolated strains of parainfluenza type 4 virus. *Am. J. Hyg.* 79:357-364.

Christensen, A., Nordbo, S.A., Krokstad, S., Rognlien, A.G., Dollner, H. (2010): Human bocavirus in children: mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. *J Clin Virol*49:158–162. doi:10.1016/j.jcv.2010.07.016.

Chonmaitree, T., Owen, M., Howie, V. (1990): Respiratory viruses interfere with bacteriologic response to antibiotic in children with acute otitis media . J. Infect. Dis.162,546–549 1.

de Haan, C. A. & Rottier, P. J. (2005): Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. Adv Virus Res 64: 165-230.

de Haan, C. A., Li, Z., te Lintelo, E., Bosch, B. J., Haijema, B.J. and. Rottier, P.J. (2005): Leavage of Group 1 Coronavirus Spike Proteins: How Furin Cleavage Is Traded Off against Heparan Sulfate Binding upon Cell Culture Adaptation; PMC2395124; PMID: 18400867

Dijkman, R., Koekkoek, S.M., Molenkamp, R., Schildgen, O., van der Hoek, L. (2009): Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells, J Virol. 2009; 83 : 7739–7748

Dollner, H., Risnes, K., Radtke, A., Nordbo, S.A. (2004): Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 436–40

Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, Doerr, H. W. et al. (2003): Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 348(20): 1967-76.

Edwards, K.M., Zhu, Y., Griffin, M.R. et al. (2013): Burden of human metapneumovirus infection in young children. N Engl J Med. 2013;368:633-643, 193:1236-1243.

Ehlken, B., Ihorst, G., Forster, J. et al. (2005): Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany; European Journal of Pediatrics volume 164, pages607–615(2005)

Everard, M.L., Hind, D., Ugonna, K., Freeman, J., Bradburn, M., Cooper, C.L. et al. SABRE (2014): A multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. Thorax 2014; 69(12): 1105–1112.

Fernandes, R.M., Bialy, L.M., Vandermeer, B., Tjosvold, L., Plint, A.C., Patel, H. et al. (2013): Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD004878. doi: 10.1002/14651858.CD004878.pub4.

Fleming, D.M., Pannell, R.S., Cross, K.W. (2005): Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. J Epidemiol Community Health 2005;59:586–90.

Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer, T. M., Niemeyer, B., de Jong, J. C., Simon, J. H. & Osterhaus, A. D. (2004): A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 101(16): 6212-6.

Franklin, D., et al. (2018): A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. NEJM 2018; 378:1121-31

Gadomski, A.M., Scribani, M.B. (2014): Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Jun 17(6): CD001266.; doi: 10.1002/14651858.CD001266.pub4

Gern, J.E., Galagan, D.M., Jarjour, N.N., Dick, E.C., Busse, W.W. (1997): PubMed: Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1159–61.

Gern, J.E. (2010): The 10 ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma; *J Virol.* 2010 Aug;84(15):7418-26. doi: 10.1128/JVI.02290-09. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375160, DOI: 10.1128/JVI.02290-09

Golda, A., Malek, N., Pyrc, K. et al. (2011): Infection with human coronavirus NL63 enhances Streptococcal adherence to epithelial cells. *J Gen Virol*92:1358–1368

Griffiths, C., Drews, Steven, J.; Marchant, D.J. (2017): Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment; *Clinical microbiology reviews*, 2017-01, Vol.30 (1), p.277-319

Greensill, J., McNamara, P.S. Dove, W., (2003): PubMed: Human Metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(3):372-375

Guido, M., Tumolo, M.R., Zizza, A. et al. (2016): Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterology* 2016 Oct 21; 22(39):8684-8697. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8684

Hament, J.M., Kimpen, J.L., Fleer, A., Wolfs, T.F. (1999): Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review; *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec;26(3-4):189-95., PMID: 10575129, DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01389.x

Hartling, L., Bialy, L.M., Vandermeer, B., Tjosvold, L., Johnson, D.W., Plint, A.C. et al. (2011): Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD003123. doi: 10.1002/14651858. CD003123. pub3.

Haynes, A.K., Fowlkes, A.L., Schneider, E., Mutuc, J.D., Armstrong, G.L., Gerber, S.I. (2016): Human metapneumovirus circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics* 137:e20152927

Henrickson, K.J., and Savatski, L. (1992): Genetic variation and evolution of human parainfluenza virus type 1 hemagglutinin neuraminidase: analysis of 12 clinical isolates. *J. Infect. Dis.* 166:995-1005.

Henrickson, K.J., Kuhn, S.M. and Savatski, L.L. (1994): Epidemiology and cost of human parainfluenza virus type one and two infections in young children. *Clin. Infect. Dis.* 18:770-779.

Henrickson, K.J., and Savatski, L.L. (1996): Two distinct human parainfluenza virus type one genotypes detected during the 1991 epidemic. *J. Clin. Microbiol.* 34:695-700.

Henrickson, K.J. (2003): Parainfluenza Viruses; *Clin Microbiol Rev.* 2003 Apr;16(2):242-64. doi: 10.1128/cmr.16.2.242-264.2003, PMCID: PMC153148

Hermos, C.R., Vargas, S.O., McAdam, A.J. (2009): PubMed Human Metapneumovirus; 10.1016/j.cll.2009.10.002

Hubble, D., Osborn, G.R. (1941): Acute bronchiolitis in children. Br Med J 1941;1:107–261.

Huijskens, E.G., Biesmans, R.C., Rossen, J.W. et al. (2012): Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR; Virology Journal 9(1):276, DOI:10.1186/1743-422X-9-276

Ison, M.G. (2006): Adenovirus infections in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2006;43(3):331–339. doi: 10.1086/505498. Epub 2006 Jun 19

Jackson, D.J., Ronald, E. Gangnon, RE., Lemanske, RF. Jr. et al. (2008): Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children; Published online 2008 Jun 19. Doi: 10.1164/rccm.200802-309OC

Jacobs, S.E., Lamson, D.M., Kirsten, S., Walsh. T.J. (2013): Human rhinoviruses. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):135–62

Jartti, T., Lehtinen, P., Vuorinen, T., Ruuskanen, O. (2009): Bronchiolitis: Age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. Pediatr. Infect. Dis. J. 2009;28:311–317. doi: 10.1097/INF.0b013e3181818ee0c1.

Jartti, T., et al. (2007): Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing. Pediatr Allergy Immunol, 2007. 18(4): p. 326-34.

Jartti, T., Hedman, K., Jartti L., Ruuskanen, O., Allander, T., Söderlund-Venermo, M. (2012): Human bocavirus-the first 5 years. Rev Med Virol. 2012;22:46–64.

Jacques, J., et al. (2008): Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. J Clin Microbiol, 2008. 46(1): p. 206-13.

Jones, M. S.II, Harrach, B., Ganac, R.D. et al. (2007): New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. J Virol. 2007;81(11):5978–5984.

Kleines M. (2017): Virale Atemwegserkrankungen – Influenza, RSV und neue Viren; Published online 2017 Oct 27. German. doi: 10.1055/s-0043-114856

Kreuter, M., Costabel, U., Herth, F., Kirsten, D.(2016); Seltene Lungenerkrankungen, Erscheinung 2016, Verlag: Springer Berlin Heidelberg; Print ISBN: 978-3-662-48418-0; Electronic ISBN: 978-3-662-48419-7

Krilov, L., Pierik, L., McIntosh, K. et al. (1986): The association of rhinoviruses with lower respiratory tract disease in hospitalized patients. Med Virol. 1986 Aug; 19(4):345-52.

Kumar, N., Sharma, S., Barua, S., Tripathi, B.N., Rouse, B.T. (2018): Virological and Immunological Outcomes of Coinfections . Clin Microbiol Rev. 2018

Kuypers, J., Martin, E.T., Heugel, J., Wright, .N, Morrow, R., Englund, J.A. (2006): Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes; Pediatrics 2007 Jan;119(1):e70-6. Epub 2006 Nov 27.

Lamson, D., Renwick, N., Kapoor, V., Liu, Z., Palacios, G., Ju, J., et al. (2006): MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J. Infect. Dis.* 194, 1398–1402. doi: 10.1086/508551

Leader, S., Kohlhase, K. (2002): Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999; Affiliations expand, PMID: 12237593, DOI: 10.1097/00006454-200207000-00005

Lee, J., Choi, E.H., Lee, H.J. (2010): Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007) *J Med Virol.* 2010;82(4):624–631.

Legg, J.P., et al. (2005): Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(7): p. 611-6.

Lemanske, R. F., Jr. (2002): The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 13(Suppl. 15):38-43.

Leonor, J.M., Luchsinger, V., Muñoz, A. et al. (2007): Apnea as a presenting symptom in human metapneumovirus infection; *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia* 24(4); DOI:10.4067/S0716-10182007000400010

Maffey, A.F., Barrero, P.R., Mistchenko, A.S. et al. (2010): Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatric pulmonology*, 45(6), pp. 619-625

Marcello Guido, Tumolo, M.R., Verri, T., Zizza T. et al. (2016): PubMed: Human bocavirus: Current knowledge and future challenges, *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 21;22(39):8684-8697.; doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8684.

Martin, E.T., et al. (2008): Clinical disease and viral load in children infected with respiratory syncytial virus or human metapneumovirus. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008. 62(4): p. 382-8

Martin, E.T., et al. (2012): Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012. 6(1): p. 71-7

Martinello, R.A., Chen, M.D., Weibel, C., Kahn, J.S. (2002): Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis.* 2002 Sep 15;186(6):839-42. doi: 10.1086/342414. Epub 2002 Aug 9

McMillan, J.A., Weiner, L.B., Higgins, A.M., Macknight, K.: (1993): Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients; *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Apr; 12(4):321-5.

Midulla, F., Scagnolari, E.B., Moretti, C. et al. (2008): Respiratory Syncytial Virus, Human Bocavirus and Rhinovirus Bronchiolitis in Infants PMID: 19822538, DOI: 10.1136/adc.2008.153361

Moriyama, M., Hugentobler, W.J., Iwasaki, A.(2020): Seasonality of Respiratory Viral Infections, Review in Advance first posted online on March 20, 2020, Annual Review of Virology, Vol. 7:83-101; <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>

Morikawa, S., Kohdera, U., Tetsuo Kase et al. (2015): Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. Published online 2015 Oct 22. doi: 10.1016/j.jcv.2015.10.001; PMID: 26521224; PMCID: PMC7106374;

Morris, J.A., Blount, R.E., Savage, R. 1. Juli 1956 (zitiert 9. September 2015): Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. Exp Biol Med;92(3):544–9.

Mosser, A.G., Brockman-Schneider, R.A., Amineva, S.P., Gern J.E. et al. (2002): Similar Frequency of Rhinovirus-Infectible Cells in Upper and Lower Airway Epithelium. The Journal of Infectious Diseases, Volume 185, Issue 6, 15 March 2002, Pages 734–743, <https://doi.org/10.1086/339339>

Papadopoulos, N.G., Bates, P.J., Bardin, P.G. et al. (2000): Rhinoviruses infect the lower airways. J Infect Dis. 2000, Jun;181(6):1875-84. doi: 10.1086/3155

Papadopoulos, N.G., Moustaki, M., Tsolia, M. et al (2002): Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis; J Respir Crit Care Med. 2002 May 1;165(9):1285-9. doi: 10.1164/rccm.200112-118BC.

Pastey, M.K., Samal, S.K. (1999): Analysis of bovine respiratory syncytial virus envelope glycoproteins in cell fusion; J Gen Virol. 1997 Aug;78 (Pt 8):1885-9. doi: 10.1099/0022-1317-78-8-1885.

Peiris, J.S., Lai, S.T., Poon, L.L., Guan, Y., Yuen, K.Y. et al (2003): Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 361(9366): 1319-25.

Piedimonte, G. (2015): RSV infections: State of the art. Cleve Clin J Med. 2015 Nov; 82(11 Suppl 1):S13-8. doi: 10.3949/ccjm.82.s1.03.

Ralston, S.L., Lieberthal, A.S., Meissner, H.C., Alverson, B.K. (2014): Clinical Practice Guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014; 134; e1474-e1502

Renwick, N. et al (2007): A Recently Identified Rhinovirus Genotype Is Associated with Severe Respiratory-Tract Infection in Children in Germany; J Infect Dis . 2007 Dec 15;196(12):1754-60. doi: 10.1086/524312.

Ricart, S., Rovira, N., Marcos, M.A. et al.: Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis; PMID: 24797994; DOI: 10.1097/INF.0000000000000365

Robert-Koch Institut (RKI Ratgeber): Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV)

Roqué i Figuls, M., Giné-Garriga, M., Granados Rugeles, C., Perrotta, C. (2012): Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2): CD004873

Sakulchit, T. and Goldman, R.D. (2016): Nebulized epinephrine for young children with bronchiolitis; Can Fam Physician. 2016 Dec; 62(12): 991–993. PMID: 27965333; PMCID: PMC5154648;

Sánchez, B.M., Martín Martín, R., Cano Fernández J. et al. (2012): Chest physiotherapy and bronchiolitis in the hospitalised infant. Double-blind clinical trial [in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):5–11

Schildgen, O., Müller, A., Allander, T., Simon, A. et al. (2008): Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):291-304, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00030-07.

Semple, M.G., Cowell, A., Dove, W. (2005): PubMed: Dual Infection of infants by human Metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191(3):382-386

Silver, A.H., Esteban-Cruciani, N., Azzarone, G., O'Connor, K. et al. (2015): Hypertonic saline versus normal saline in inpatient bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136 (6): 1036-1043

Simoës, E.A., (1999): Respiratory syncytial virus infection. September 4, 1999, Volume 354 (9181), p 847-852; *The Lancet Ltd*, 1999. ISSN: 0140-6736

Simoës, E.A., Groothuis JR. (2002): Respiratory syncytial virus prophylaxis--the story so far. *Respir Med*. 2002 Apr;96 Suppl B:S15-24. doi: 10.1016/s0954-6111(02)90066-1.

Simon, A., Völz, S., Schildgen, O. et al. (2007): *Pediatric Pulmonology*, April 2007, Volume 42 (4), p 393-396, Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Inc., doi: 10.1002/ppul.20595, ISSN: 8755-6863;

Top, F.H. Jr. (1975): Control of adenovirus acute respiratory disease in U.S. Army trainees. *Yale J Biol Med*. 1975;48(3):185–195.

Tregoning, J.S., Schwarze, J. (2010): Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology, *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09 PMID: 20065326

Tsolia, M.N. et al. (2004): Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(5): p. 681-6

Überla, K., (2006): Emerging viruses – human metapneumovirus and coronavirus NL63. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(3): A-118 / B-101 / C-101.

Unger, B.L., Ganesan, S., Comstock, A.T., Faris, A.N., Hershenson, M.B., Sajjan, U.S. (2014): Nod-like receptor X-1 is required for rhinovirus-induced barrier dysfunction in airway epithelial cells. *J. Virol*. 2014;88:3705–3718. doi: 10.1128/JVI.03039-13.

Vandini, S., Biagi, C., Fischer, M., Lanari, M. (2019): Impact of Rhinovirus Infections in Children; University of Bologna, 40138 Bologna, Italy. PMID: 31195744; PMID: PMC6632063; DOI: 10.3390/v11060521

van den Hoogen, B.G., de Jong, J.C., Groen, J. et al. (2001): A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–24

van der Zalm, M.M., van Ewijk, B.E., Wilbrink, B., Uiterwaal, C.S., Wolfs, T.F., van der Ent, C.K. (2009): Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *J Pediatr* 2009, 154: 396-400. 400 e391 10.1016/j.jpeds.2008.08.036

van Woensel, J.B., van Aalderen, W.M.C. and Kimpen, J.L.L. (2003): Viral lower respiratory tract infection in infants and young children; *BMJ* 2003;327:36, doi: 10.1136/bmj.327.7405.36

van Woensel, J.B., Bos, A.P., Lutter, A. (2006): PubMed: Ascence of human Metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus inction. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(9):872-874

Vargas, S.O., Harry, P.W., Antonio, R. et al (2004): Pathology of Human Metapneumovirus Infection: Insights into the Pathogenesis of a Newly Identified Respiratory Virus; *Pubmed*, doi.org/10.1007/s10024-004-1011-2

Viazov, S., Ratjen, F., Scheidhauer, R., Fiedler, M., Roggendorf, M. (2003): High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043–5

von Mutius, Gappa, Eber, Frey (2013): Buch: Pädiatrische Pneumologie, Springer Verlag, 3. Auflage 2013; ISBN 978-3-642-34826-6

Wang, Y., Zhang, Y., Yu, B. et al. (2013): Epidemiological characteristics of influenza virus und des respiratory syncytial virus among children in Wuhan area from 2008 to 2012. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2013;47(5):415–9.

Welliver, R.C. (2003): Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection; *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5 Suppl):S112-7. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00508-0.

Williams, J.V., Harris, P.A., Tollefson, S.J. et al. (2004): Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; Jan29;350(5):443-450; 10.1056/NEJMoa025472

Wolff, M. (2004): Identifizierung und Charakterisierung von Interaktionen der Nichtstrukturproteine NS1 und NS2 des Respiratorischen Synzytialvirus mit Proteinen der Wirtszelle. Dissertation, L MU München: Fakultät für Biologie; DOI:10.5282/edoc.2425, URN: urn:nbn:de:bvb:19-24259

Zhang, L., Mendoza-Sassi, R.A., Klassen, T.P., Wainwright, C. (2015): Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: A systematic review. *Pediatrics* 2015; 136 (4): 687-701

Ziemele, I., Man Xu, Dace Gardovska et al. (2019): Acute Human Bocavirus 1 Infection in Child With Life-Threatening Bilateral Bronchiolitis and Right-Sided Pneumonia: A Case Report, *J Med Case Rep.* 2019 Sep 14;13(1):290. PMID: 31519214

8. Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Göttingen:

Prof. Dr. med. Dunkelberg, Prof. Dr. med. G. Emons, Prof. Dr. med. R.W. Grunewald, Prof. Dr. med. E. Hallier, Prof. Dr. med. G. Hellige, Prof. Dr. Dr. med. C.F. Hess, Prof. Dr. med. Ch.P. Hommerich, Prof. Dr. med. W. Knepel, Prof. Dr. med. M. Kochen, Prof. Dr. med. E. Kunze, Prof. Dr. med. Ch. Neumann, Prof. Dr. med. J. Petersen, Prof. Dr. med. R.-H. Ringert, Prof. Dr. med. U. Rüger, Prof. Dr. Dr. med. Saturnus, Prof. Dr. med. L. Schweigerer

8.2 Danksagung

An erster Stelle danke ich ganz herzlich Frau Prof. Dr. Stefanie Weber, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation unter ihrer Leitung durchzuführen. Ich bin dankbar dafür, dass sie stets mit sehr großem Interesse meine Fortschritte verfolgte und für die immerwährende moralische Motivation, die konstruktiven Anregungen und das Anspornen, die Arbeit zu vollenden. Ich bedanke mich auch ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Wilfried Nikolaizik für die interessante Themenstellung, die mein Forscherherz geweckt hat sowie für die Betreuung und ständige Hilfestellung. Der Weg als Doktorandin neben der Arbeit in der Klinik war ein spannender, aber auch herausfordernder Weg, den ich ohne die beiden nicht gemeistert hätte.

Der Dank gilt auch den Schwestern und Pflegern der Station 039/040 sowie den Assistenzärzten/-innen der Kinderklinik, die immer an die PCR- Testung der kleinen, Patienten bei stationärer Aufnahme gedacht haben, und somit zu dem Gelingen dieser klinischen Studie beigetragen haben, ohne dass es zu zusätzlichen Belastungen bei den Patienten durch einen 2. nasopharyngeal Abstrich gekommen ist.

Bei PD Dr. Christian Keller aus dem Institut für Virologie und seinem Team bedanke ich mich für die konsequente Durchführung der Multiplex PCR bei allen betroffenen Säuglingen.

Ein großer Dank geht auch an Frau Sophia Jennifer Huber für die wertvollen Tipps bei der Auswertung der Statistik.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern für all die Unterstützung und das große Interesse an meiner Arbeit. Ich danke meinen Eltern aus tiefsten Herzen, dass sie mir nach einer wundervollen Kindheit das Medizinstudium ermöglicht haben und mich immer bedingungslos auf meinen Wegen und zu meinen Zielen begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch meinen besten Freundinnen Jenny Giambalvo Rode und Dr. med. Karin Stübinger, die mich moralisch ebenfalls immer unterstützt und ermutigt haben. Auch für ihr Verständnis, dass die Zeit für gemeinsame Unternehmungen in der Zeit reduziert war, und sie immer an das Gelingen geglaubt haben.

8.3 Einverständniserklärung

Patienteneinverständniserklärung zur Studie

„Klinische Symptomatik und Verlauf viraler Atemwegsinfektionen bei Säuglingen“

Patientenaufkleber / Patientencode

Ich, (Name des Elternteils),
als Sorgeberechtigte/r von (Name des Kindes) wurde vom
zuständigen Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit
dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich
hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere
sie. Der Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken
und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme meines Kindes an dieser Studie zu
entscheiden und weiß, dass diese freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne
Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dieser Entschluss
einen Nachteil für mich oder mein Kind ergibt.

Mir ist bekannt, dass die persönlichen Daten meines Kindes in verschlüsselter Form
gespeichert werden.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit die freiwillige Teilnahme meines Kindes an dieser klinischen Studie. Ich handle in Übereinstimmung mit dem 2.Sorgeberechtigten meines Kindes.

.....
Ort und Datum (eigenhändig) Unterschrift Eltern/Sorgeberechtigte (eigenhändig)

.....
Ort und Datum (eigenhändig) Unterschrift Eltern/Sorgeberechtigte (eigenhändig)

.....
Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

8.4 Studienbeschreibung für Eltern

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte Sorgeberechtigte,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten uns Ihr Einverständnis zu geben, dass Ihr Kind an der oben genannten Studie teilnehmen darf. Im Folgenden möchten wir Ihnen Informationen zu der Studie geben, die derzeit in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wird.

Erklärung der Studie

Ihr Kind ist an einer Infektion der sehr kleinen Atemwege, einer Bronchiolitis, erkrankt. Eine Bronchiolitis wird üblicherweise durch Viren verursacht, vor allem durch sogenannte Respiratory Syncytial Viren (RSV). Die Behandlung erfolgt symptomatisch, wobei vor allem eine Feuchtinhalation und bei Bedarf die Zufuhr von Sauerstoff einen nachgewiesenen Effekt haben. Weitere Behandlungsmaßnahmen hängen vom jeweiligen Verlauf ab. Neben RSV können auch andere Viren eine Bronchiolitis verursachen, z.B. Parainfluenzaviren, Influenzaviren, Adenoviren, Rhinoviren, Humane Metapneumoviren oder Bocaviren. Dabei wird ein ähnlicher Verlauf wie bei RSV Viren angenommen, und auch die Behandlung erfolgt wie bei einer Bronchiolitis durch RSV. In dieser Studie wollen wir untersuchen ob der Verlauf und die Behandlungsmaßnahmen einer Bronchiolitis durch RSV tatsächlich vergleichbar sind mit einer Bronchiolitis durch andere Viren.

Was wird mit Ihrem Kind gemacht?

Die Behandlung Ihres Kindes erfolgt nach den Leitlinien zur Behandlung einer Bronchiolitis im Säuglingsalter. Die Teilnahme an der Studie ergibt sich keine Änderung in der Diagnostik oder Behandlung. Es werden lediglich die Verlaufs- und Behandlungsdaten in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Welche Risiken ergeben sich für Ihr Kind?

Durch die Teilnahme an der Studie ergeben sich keine Risiken für Ihr Kind.

Umgang mit den erhobenen Daten

Die für die klinische Studie wichtigen Daten, darunter auch Ihre personenbezogenen Daten, werden gespeichert und ausgewertet. Die Speicherung, Auswertung und ggf. Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgen pseudonymisiert.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen, Initialen, Geburtsdatum verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, so dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Dies ist nur dem Studienleiter unter Verwendung einer Schlüsselliste möglich, die gesondert und sicher aufbewahrt wird. Die persönlichen Daten und die verschlüsselten Daten werden an keine anderen Personen weitergegeben. Auch innerhalb der Abteilungen erhalten nur Personen Einblick in diese Unterlagen, die an der Patientenversorgung und der Studie beteiligt sind. Ihr Name und der Name Ihres Kindes, sowie sonstige personenbezogenen Daten werden vom Prüfarzt nicht veröffentlicht. Die Schlüsselliste wird nach 10 Jahren/nach Beendigung der Studie vernichtet.

Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können

Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten

Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:	<i>Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg</i>	ggf. Name:	<i>Der Hessische Datenschutzbeauftragte</i>
Adresse:	<i>Biegenstraße 10 35032 Marburg (Paketpost: 35037 Marburg)</i>	Adresse:	<i>Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden</i>
Telefon:	<i>06421-2826155</i>	Telefon:	<i>Telefon: 0611-140 80</i>
E-Mail	<i>datenschutz@uni-marburg.de</i>	E-Mail	<i>poststelle@datenschutz.hessen.de</i>

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
ggf. Name	<i>Philipps Universität Marburg</i>
Adresse:	<i>Biegenstrasse 10 35037 Marburg</i>
Telefon:	<i>06421- 28 20</i>
E-Mail	<i>info@uni-marburg.de</i>

Freiwilligkeitsklausel

Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass Ihrem Kind daraus Nachteile entstehen.“

Nutzen und Risiken

Ihr Kind wird wahrscheinlich keinen direkten Nutzen durch die Studie haben. Die Untersuchung kann jedoch helfen, die Krankheitsverläufe einer Bronchiolitis in Abhängigkeit vom Erreger besser beurteilen und die vorhandenen Behandlungsmethoden gezielt und optimal einsetzen zu können.

Fragen

Sollten Sie weitere Fragen haben, so sollten Sie diese auf diesem Blatt vermerken. Wir werden, wie bereits oben erwähnt, in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit Ihnen alle Sie interessierenden Fragen besprechen und stehen selbstverständlich auch für Fragen, die im Laufe der Studie auftreten, zur Verfügung.