

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

**Parapneumonische Ergüsse bei Kindern – Unterschiede in
Diagnostik und Therapie zweier Behandlungszentren in
Deutschland und Frankreich**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i.Br.

Vorgelegt 2009
von Katharina Regina Kunkel
geboren in Nürnberg

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Christoph Peters

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Matthias Kopp

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Stephan Sorichter

Jahr der Promotion: 2009

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER PLEURA	2
1.2	PATHOPHYSIOLOGIE DER ENTSTEHUNG EINES PLEURAERGUSSES.....	5
1.2.1	<i>Entstehung eines Pleuraergusses und Komplikationen.....</i>	<i>5</i>
1.2.2	<i>Transsudat oder Exsudat</i>	<i>6</i>
1.2.3	<i>Ursachen für ein Exsudat bei Kindern und Erwachsenen</i>	<i>6</i>
1.2.4	<i>Pathophysiologie der Entstehung eines Exsudates bei einer Pneumonie.....</i>	<i>7</i>
1.3	STADIENEINTEILUNG DER PARAPNEUMONISCHEN ERGÜSSE	10
1.4	ÄTIOLOGIE DES PLEURAEMPYEMS BEI KINDERN	12
1.5	DIAGNOSTIK DES PARAPNEUMONISCHEN ERGUSSES	12
1.6	THERAPIE DES PARAPNEUMONISCHEN ERGUSSES.....	13
1.7	FRAGESTELLUNG	15
2	METHODEN.....	16
2.1	STUDIENPOPULATION IN FREIBURG.....	16
2.2	STUDIENPOPULATION IN BORDEAUX	21
2.3	DATENERHEBUNG IN BEIDEN LÄNDERN.....	21
2.3.1	<i>Persönliche Patientendaten und Krankengeschichte</i>	<i>22</i>
2.3.2	<i>Klinische Präsentation der Patienten mit Symptomen und klinischen Befunden.....</i>	<i>23</i>
2.3.3	<i>Initiale Diagnostik</i>	<i>24</i>
2.3.4	<i>Therapie</i>	<i>25</i>
2.3.5	<i>Nachbetreuung.....</i>	<i>26</i>
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	27
3	ERGEBNISSE.....	28
3.1	POPULATIONSBESCHREIBUNG	28
3.2	KLINIK UND DIAGNOSTIK	30
3.2.1	<i>Initiale Symptomatik</i>	<i>30</i>
3.2.2	<i>Klinische Untersuchung.....</i>	<i>31</i>

3.2.3	<i>Initiale Diagnostik</i>	34
3.2.4	<i>Pleurapunktat</i>	46
3.3	THERAPIE	46
3.3.1	<i>Invasive Therapie</i>	46
3.3.2	<i>Antibiotische Therapie</i>	49
3.3.3	<i>Antiphlogistische Therapie</i>	51
3.3.4	<i>Steroidale Therapie</i>	52
3.4	WEITERER VERLAUF UND NACHSORGE	53
3.4.1	<i>Übersicht</i>	53
3.4.2	<i>Bildgebende Diagnostik</i>	54
3.4.3	<i>Lungenfunktion</i>	57
3.5	INDIVIDUELLE KRANKHEITSVERLÄUFE	59
3.5.1	<i>Darstellung der Lungenfunktion im Verlauf einzelner Patienten aus Freiburg</i>	59
3.5.2	<i>Kasuistiken von Patienten aus Freiburg</i>	65
4	DISKUSSION	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	92
6	ANHANG	93
6.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	94
6.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	96
6.3	TABELLENVERZEICHNIS	98
6.4	DER MODIFIZIERTE ERHEBUNGSBOGEN FÜR DIE DEUTSCHE POPULATION	100
6.5	INITIALES BLUTBILD DER KINDER IN FREIBURG	104
6.6	ANGABE ZUR ANTIBIOTIKA-THERAPIE FÜR JEDES EINZELNE KIND IN FREIBURG MIT DAUER IN TAGEN	106
6.7	BEWERTUNGSSYSTEM FÜR STUDIEN MIT EMPFEHLUNGSGRADE	108
7	LITERATURVERZEICHNIS	109
8	LEBENS LAUF	123
9	DANKSAGUNG	126

1 Einleitung

Im Kindesalter sind Pleuraergüsse im Rahmen von Pneumonien ein allgemeinpädiatrisches „Problem“: Pleuraergüsse gehen dabei mit einer höheren Morbiditäts- (Sahn, 2007) und Mortalitätsrate (Light, 2006; Sahn, 2007) als Pneumonien allein einher. In einer Übersicht stellte Light dar (Light, 2006), dass die Mortalität bei erwachsenen Patienten mit Pleuraerguss bei bilateralem Befund 6,5 mal und bei unilateralem Erguss 3,7 mal höher ist (Hasley PB, 1996) als bei Patienten ohne parapneumonischen Erguss.

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben, wie viele Kinder mit ambulant erworbener Pneumonie („community aquired pneumonia“ = CAP) ein Empyem entwickeln. Hardie et al. geben an, dass 0,6% der pädiatrischen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) ein Empyem bilden (Hardie et al., 1996). Byington et al. stellten fest, dass bis zu 28,3% der Kinder, die wegen CAP hospitalisiert waren, ein Empyem vorwiesen (Byington et al., 2002).

Kinder, die wegen eines Pleuraempyems stationär behandelt wurden, machten in einer Studie von Asindi et al. einen Anteil von 0,2 % aller pädiatrischen Einweisungen insgesamt aus (Asindi et al., 1992).

Pleuraergüsse stellen die häufigste Reaktion der Pleura auf unterschiedliche pathogene Stimuli dar. Bei Erkrankungen des respiratorischen Systems ist die Pleura in etwa 30% der Fälle mit beteiligt (Frank, 2004). In der pädiatrischen Population tritt das Pleuraempyem am häufigsten als eine Komplikation der bakteriellen Pneumonie auf (King and Thomson, 2002). Der parapneumonische Erguss und das parapneumonische Empyem haben hier je nach Autor eine Inzidenz von 0,5 (Buckingham et al., 2003) bis 3,3 (Hardie, et al., 1996) bis 5 (Byington, et al., 2002) pro 100 000 Kinder. Während der Wintermonate ist die Prävalenz signifikant erhöht (Byington, et al., 2002; Hardie, et al., 1996), wobei die Angaben bezüglich der Inzidenz je nach Erscheinungsjahr der Studie variieren.

Die häufigsten Erreger sind *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (Alexiou et al., 2003; Buckingham, et al., 2003; Byington, et al., 2002; Cirino et al., 2004; Eastham et al., 2004; Epaud et al., 2006; Huang et al., 2002; Le Monnier et al., 2006; Shankar et al., 2000; Wong et al., 2005b) und *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) (Satpathy et al., 2005; Yilmaz et al., 2002).

Viele Autoren stellen eine steigende Inzidenz des parapneumonischen Ergusses und Pleuraempyems bakteriellen Ursprunges fest (Buckingham, et al., 2003; Byington, et al., 2002; Desrumaux et al., 2007; Rees et al., 1997).

So haben Deiros Bronte et al. in einer spanischen Studie beobachtet, dass die jährliche Inzidenz parapneumonischer Ergüsse von 18,1 pro 100 000 Kinder im Jahre 1993 statistisch signifikant auf 42,9 pro 100 000 Kinder im Jahre 2003 anstieg (Deiros Bronte et al., 2006).

Die Erkenntnisse in der klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie des Pleuraempyems bei erwachsenen Patienten lassen sich nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen. Es ist daher wichtig, bei der Behandlung von Kindern darauf zu achten, dass es bedeutende Unterschiede zu Erwachsenen gibt (Balfour-Lynn, 2005). Balfour-Lynn gibt als möglichen Grund dafür an, dass die meisten Kinder in der Regel nicht an schweren Vorerkrankungen leiden, bevor sie eine Pneumonie bekommen und ein Empyem entwickeln. Daher ist die Prognose des Pleuraempyems bei Kindern meistens sehr gut (Balfour-Lynn, 2005).

Allerdings gibt es derzeit keine allgemein akzeptierten Leitlinien für Diagnostik und Therapie des parapneumonischen Ergusses (Baranwal et al., 2003; Huang, et al., 2002).

Im Jahre 2005 erschienen die „Guidelines for the management of pleural infection in children“ von der British Thoracic Society (BTS) (Balfour-Lynn et al., 2005), die Richtlinien zur Behandlung des parapneumonischen Ergusses für Pädiater in England darstellen sollen. Allerdings bemängeln die Autoren in dieser Leitlinie ein Fehlen von kontrollierten Studien (Balfour-Lynn, 2005). Balfour-Lynn schreibt in einem weiteren Artikel, dass die Guidelines auf keiner einzigen A-Empfehlung beruhen, sondern auf 7 C und 46 D-Empfehlungen. Das bedeutet, dass 80% der Richtlinien auf „case reports“, „case series“ und Expertenmeinungen basiert sind (Balfour-Lynn, 2005). Im Anhang 6.7. finden sich die Definitionen dieser Empfehlungen und Evidenzgrade von Harbour und Miller aus dem Jahre 2001 (Harbour and Miller, 2001). Die Notwendigkeit randomisierter, kontrollierter Studien wird hier besonders deutlich.

1.1 Anatomie und Physiologie der Pleura

Der Pleuraspalt (Cavitas pleuralis) wird durch die Pleura parietalis und visceralis gebildet. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2007 stellten Agostoni et Zocchi die Kenntnisse über die Breite des Pleuraspaltes („pleural liquid thickness“) (Agostoni and Zocchi, 2007) zusammen: Bei Hunden, Katzen, Kaninchen, Ratten und Mäusen wurde eine Breite von 5-10 µm bestimmt (Agostoni et al., 1969a; Agostoni et al., 1968; Agostoni et al., 1969b). Lai-Fook et al. bestimmten später die Breite des Pleuraspaltes derselben Tiere und kamen zu dem Ergebnis, dass Geschöpfe mit einem größeren Body-Mass-Index einen weiteren Pleuraspalt hatten (Lai-Fook and Kaplowitz, 1985) und dass dieser zwischen 6,9 – 23,6 µm lag und .

Beide Pleurablätter bestehen aus je zwei Gewebsschichten: eine oberflächliche Pleuramesothelzellschicht (ein Monolayer), die jeweils dem Pleuraspalt zugewandt ist und eine darunter gelegene Bindegewebsschicht (Agostoni and Zocchi, 2007; Lee and Olak, 1994; Mutsaers, 2004; Rennard et al., 1984).

Früher wurde davon ausgegangen, dass die Pleuramesothelzellen eine rein passive Funktion haben. Mittlerweile sind diese Zellen dafür bekannt, in zahlreiche metabolische Funktionen eingebunden zu sein (Antony et al., 1992; Kroegel and Antony, 1997; Mutsaers, 2002; Rennard, et al., 1984; Wang, 1998).

Einerseits hat die Pleuramesothelschicht eine mechanische Funktion (Bildung einer non-adhäsiven und schützenden Oberfläche), andererseits spielt sie durch Sekretion von Mediatoren eine Schlüsselrolle bei Flüssigkeits- und Zelltransport über die Pleurahöhle (Mutsaers, 2002; Mutsaers, 2004), Antigenpräsentation, Entzündungsreaktion, Gewebsreparation, Koagulation, Fibrinolyse und Tumorzelladhäsion (Mutsaers, 2004; Mutsaers and Wilkosz, 2007).

Anhand kultureller pleuraler Mesothelzellen von Ratten zeigten Rennard et al., dass die Pleuramesothelzellen in der Lage sind, Moleküle der extrazellulären Matrix des daruntergelegenen Bindegewebes zu produzieren, wie Kollagen Typ I, III und IV, Elastin, Laminin und Fibronectin (Rennard, et al., 1984). In anderen Studien wird ebenfalls belegt, dass Kollagen synthetisiert wird (Owens et al., 1996), und es konnte auch die Hyaluronsäure-Sekretion nachgewiesen werden (Asplund et al., 1993; Baumann et al., 1996; Heldin and Pertoft, 1993).

In einer Übersichtsarbeit von Mutsaers (Mutsaers, 2002) wird dargestellt, dass Pleuramesothelzellen außerdem zahlreiche pro- und antiinflammatorische sowie immunmodulatorische Mediatoren ausschütten: davon unter anderem Cytokine (IL-1 (Interleukin) (Demetri et al., 1989), IL-6 (Fujino et al., 1996), CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) (Demetri, et al., 1989)), Chemokine (IL-8 (Antony et al., 1995), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (Antony, et al., 1995)), Wachstumsfaktoren (TGF- β (transforming growth factor beta 1)), (Bermudez et al., 1990) FGF (fibroblast growth factor) (Bermudez, et al., 1990), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (Gary Lee et al., 2002), PDGF (platelet-derived growth factor) (Versnel et al., 1988), (Langerak et al., 1996)), N-Cadherine (Davidson et al., 2001; Simsir et al., 1999) , E-Cadherine (Simsir, et al., 1999), Integrine (Boylan et al., 1995; Liaw et al., 2001), NO (Stickstoffmonoxid) (Choe et al., 1998; Owens and Grisham, 1993; Owens et al., 1995) und Proteine der Gerinnungskaskade wie tPA (tissue plasminogen activator) (Idell et al., 1992), PAI-1 und PAI-2 (plasminogen activator inhibitors) (Idell, et al., 1992; Mutsaers, 2002).

Die Sekretion der Glycosaminglycane (Baumann, et al., 1996; Mutsaers, 2002; Mutsaers and Wilkosz, 2007), die zwischen den Mikrovilli an der Oberfläche der Pleuramesothelzellen eingelagert sind (Wang, 1998), schützt nicht nur das Gewebe vor Abrasion, sondern auch vor Infektion und wahrscheinlich auch Tumordissemination (Mutsaers, 2002).

Im Pleuraspalt befinden sich physiologischerweise beim gesunden, nicht rauchenden Menschen 0,26 +/- 0,1 ml Pleuraflüssigkeit pro kg Körpergewicht (Noppen et al., 2000). Das entspricht bei einem Erwachsenen absolut ca. 30-50 ml eines eiweißarmen Transsudats (Frank, 2004). Der pH-Wert ist in der Regel etwas höher als im Serum und wird mit ca. 7,6 angegeben (Zocchi, 2002). Durch mehrere Studien von Noppen et al. wurde dargestellt, dass sich in der Pleuraflüssigkeit ca. 1700 Leukozyten pro mm³ befinden, davon 75% Makrophagen und 23% Lymphozyten. Mesotheliale Zellen (1%), eosinophile und neutrophile Granulozyten waren nur geringfügig vorhanden (Noppen, 2004; Noppen, et al., 2000).

Für die physiologische Funktion der Pleura sind sowohl die Flüssigkeit als auch der mittlere Unterdruck im Pleuraspalt wichtig. Beim Menschen beträgt der Druck an der pleuralen Oberfläche auf einer mittleren Lungenhöhe während des Atemzuges im Durchschnitt ca. -6 cm H₂O in Ruhe (Agostoni and Zocchi, 2007; Zocchi, 2002) und -12 cm H₂O während starker aerober Anstrengung (Agostoni and Zocchi, 2007).

Die Pleuraflüssigkeit dient zur mechanischen Kopplung und als Gleitmittel zwischen Thoraxwand und Lunge und erlaubt eine reziproke Verschiebung beider während der Atembewegung (Zocchi, 2002). Das Gleiten der Pleurablätter wird durch die Glycosaminglycane und den Surfactant, die beide von den Mesothelzellen sezerniert werden, ermöglicht (Mutsaers and Wilkosz, 2007).

Bei der Bildung und Resorption der Pleuraflüssigkeit handelt es sich um ein Fließgleichgewicht, dessen Volumen durch die Filtrations- und Resorptionsmenge bestimmt wird, welche von hydrostatischen und onkotischen Kräften abhängen. Die Flüssigkeit wird durch die parietale Pleura in den Pleuraspalt filtriert. Volumen, Zusammensetzung und Resorption liegen unter der Kontrolle verschiedener Mechanismen wie Starlingkräfte (zwischen Pleuraspalt, Mesothel und den darunterliegenden Kapillaren), lymphatischer Drainage durch Stomata der parietalen Pleura und durch aktive Mitwirkung der Mesothelzellen (Zocchi, 2002). Die Mesothelzellen transportieren aktiv Flüssigkeiten, Zellen und Partikel über die serosale Membran und zwischen den einzelnen serosalen Körperhöhlen (Mutsaers, 2004; Mutsaers and Wilkosz, 2007).

1.2 Pathophysiologie der Entstehung eines Pleuraergusses

1.2.1 Entstehung eines Pleuraergusses und Komplikationen

Bei der Entstehung eines Pleuraergusses sind ein oder mehrere Mechanismen des Fließgleichgewichtes gestört. Die Ursachen für die Entwicklung eines Pleuraergusses werden von Zocchi in drei Hauptgruppen eingeteilt.

1. Ursachen, die den transpleuralen Druckgradienten ändern
2. Ursachen, die den lymphatischen Drainageweg verlegen
3. Ursachen, die die mesotheliale und kapilläre Permeabilität erhöhen (Zocchi, 2002).

Dabei kann Berechnungen zufolge die physiologische Transportrate von 0,3 – 0,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag um das ca. 20-fache gesteigert werden (bis maximal 700 ml), ohne dass ein Pleuraerguss entsteht (Frank, 2004).

An pleuralen Entzündungsreaktionen beteiligen sich sowohl immigrierte Leukozyten (Mutsaers, 2002) (neutrophile und eosinophile Granulozyten oder Lymphozyten (Kroegel and Antony, 1997)), als auch die Pleuramesothelzellen selbst aktiv (Kroegel and Antony, 1997). Ein Kennzeichen pleuraler Inflammation ist das Einströmen inflammatorischer phagozytorischer Zellen, vor allem neutrophiler Granulozyten und mononukleärer Phagozyten (Antony, et al., 1995). Es gibt Hinweise darauf, dass die pleuralen Mesothelzellen an deren temporären Einstrom beteiligt sind, indem sie aufgrund verschiedener Stimuli (TNF-alpha (Tumor-Nekrose-Faktor alpha), IL-1 beta, LPS (Lipopolysaccharide)) IL-8 und MCP-1 synthetisieren, die eine signifikante Rolle in der Chemotaxis spielen (Antony, et al., 1995).

Außerdem reagieren die Pleuramesothelzellen bei inflammatorischen Stimuli mit vermehrter Ausschüttung zahlreicher Enzyme (Mutsaers, 2002), auf die bereits ausführlich eingegangen wurde. Als Beispiel sollen hier Prostaglandine, Prostacyclin, NO, Cytokine, Wachstumsfaktoren und Proteine der Gerinnungskaskade genannt werden.

In den Pleuraergüssen selbst wurden erhöhte Konzentrationen bestimmter Entzündungsmediatoren gefunden wie z.B. Il-6 (Yokoyama et al., 1992), Lysosyme, Eosinophil-Derived Cationic Proteins und Produkte der Gerinnungskaskade (Kroegel and Antony, 1997).

Eine Komplikation bei Erkrankungen der Pleura stellt die Entwicklung einer Pleurafibrose dar. Diese kann definiert werden als exzessive Ablagerung von Matrix-Komponenten, die die normale Gewebearchitektur der Pleura zerstören und ihre Funktion beeinträchtigen. Die Läsion kann dabei lokalisiert als fibröse Plaque oder als diffus generalisierte Fibrose oder pleurale Verdickung

auftreten (Mutsaers et al., 2004). Dabei gibt es verschiedene Ursachen für eine pleurale Fibrose, unter anderem der hämorrhagische, der tuberkulöse, der purulente Erguss oder die pleurale Asbestose (Mutsaers, et al., 2004). Die genaue Pathogenese der Entstehung der Pleurafibrose ist bisher noch nicht genau verstanden, der subpleurale Fibroblast wird jedoch generell als primäre Zielzelle der pleuralen Fibrose gesehen (Mutsaers, et al., 2004). Allerdings gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass die Mesothelzellen auch eine signifikante Rolle spielen, da sie die Entzündung initiieren und Matrixkomponenten sezernieren (Mutsaers, et al., 2004).

1.2.2 Transsudat oder Exsudat

Einen wichtigen diagnostischen Hinweis auf die Ätiologie des Pleuraergusses gibt die Feststellung, ob es sich bei dem Erguss um ein Exsudat oder Transsudat handelt.

Zur Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat können die seit 36 Jahren bestehenden und lange Zeit am häufigsten (Light, 1997) verwendeten Kriterien nach Light (Light et al., 1972) herangezogen werden. Trotz kontroverser Meinungen und zahlreicher Publikationen, in denen andere Marker zur Unterscheidung von Transsudat und Exsudat vorgeschlagen wurden (Light, 1997), sind sie immer noch allgemein akzeptiert. Somit sind die Kriterien für ein Exsudat dann gegeben, wenn

- der Proteingehalt der Pleuraflüssigkeit / Proteingehalt des Serums $> 0,5$
- der LDH-Gehalt der Pleuraflüssigkeit > 200 UI/L
- der LDH-Gehalt der Pleuraflüssigkeit / Serum-LDH $> 0,6$

beträgt. Die Sensitivität der Kriterien nach Light für Exsudate liegt bei fast 100% (Porcel and Light, 2006; Porcel et al., 2001; Villena Garrido et al., 2006), allerdings ist die Spezifität geringer und es werden 15-30% der Transsudate fälschlicherweise als Exsudate klassifiziert (Villena Garrido, et al., 2006). Die Kriterien sind besonders nach Diuretikagabe nur begrenzt anwendbar, nach welcher bis zu 20% der Transsudate bei Herzinsuffizienz fälschlicherweise als Exsudate klassifiziert werden (Porcel, et al., 2001).

1.2.3 Ursachen für ein Exsudat bei Kindern und Erwachsenen

Beim parapneumonischen Erguss und beim Pleuraempyem handelt es sich typischerweise um ein Exsudat. Die häufigste Ursache des Exsudates beim Kind ist die bakterielle Pneumonie. Die am häufigsten vorkommenden Exsudate generell sind entzündlich-mikrobiellen Ursprungs und werden nach Frank mit einer Häufigkeit von 40-45% der exsudativen Pleuraergüsse angegeben (Frank,

2004). Dem tuberkulösen Erguss kommt ohne Angabe der Altersgruppe laut Frank (Frank, 2004) in den westlichen Industrieländern mit einem Anteil von < 1% der nicht mehr dieselbe Bedeutung zu wie früher, ist aber für die Differentialdiagnostik wichtig.

Des Weiteren können Exsudate malignen Ursprunges sein (u.a. Metastase, Mesotheliom oder Lymphom). Diese werden mit einer Häufigkeit von 20-30% beim Erwachsenen angegeben (Frank, 2004). Im Kindesalter sind maligne Pleuraergüsse jedoch selten.

In allen Altersgruppen können auch Pleuraergüsse viralen oder parasitären Ursprunges auftreten (z.B. verursacht durch *Entamoeba histolytica* (Roberts, 1988; Shamsuzzaman and Hashiguchi, 2002), *Echinococcus* (Roberts, 1988), *Paragonimus* (Devi et al., 2007; Roberts, 1988)). Es gibt Fälle, in denen von sehr seltenen Erregern wie *Trichomonas* berichtet wird (Radosavljevic-Asic et al., 1994).

In einer Übersichtsarbeit von Frank wird dargestellt, dass reaktive Exsudate bei Erwachsenen nach Thromboembolie eine große Rolle spielen (Frank, 2004).

Andere Autoren stellen zusammen (Hamm and Light, 1997), dass die Thoraxchirurgie für einen bedeutenden Anteil exsudativer Pleuraergüsse beim Erwachsenen verantwortlich ist (20%) (Smith et al., 1991; Snider and Saleh, 1968; Yeh et al., 1963). Circa 5% der Exsudate bei Erwachsenen treten aufgrund eines Thoraxtraumas und weitere 5% aufgrund einer (oft iatrogenen) Perforation des Oesophagus auf. Bei jeweils 2% der Patienten folgen sie einem Spontanpneumothorax oder Pleurapunktionen, und bei jeweils 1% einer Sepsis oder subdiaphragmaler Infektion. In 7% der Fälle gab es sonstige Ursachen für das Empyem oder die Ursache war unbekannt (Smith, et al., 1991; Snider and Saleh, 1968; Yeh, et al., 1963).

Als seltene Ursachen exsudativer Pleuraergüssen gelten systemische Erkrankungen. Joseph et Sahn berichten dabei von Pleuraergüssen im Rahmen von rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes, Morbus Wegener, ankylosierender Spondylitis u.a. (Joseph and Sahn, 1993).

1.2.4 Pathophysiologie der Entstehung eines Exsudates bei einer Pneumonie

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen, die bei einer Pneumonie zu der Entstehung eines Exsudates führen, sind bisher noch nicht genau verstanden. Einem Exsudat liegen meist eine vermehrte mikrovaskuläre und mesotheliale Permeabilität zugrunde (Zocchi, 2002).

Choi et al. untersuchten in einer prospektiven Studie aus dem Jahre 2006 die Serum VEGF-Spiegel bei Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie. Dabei waren die Serum-VEGF bei

Kindern mit Pneumonie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Serum-VEGF war zusätzlich höher bei Kindern mit Lobärpneumonie im Vergleich zur Bronchopneumonie. Außerdem war Serum-VEGF bei Kindern mit Pleuraerguss höher als bei Kindern mit Lobärpneumonie ohne Erguss. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass VEGF einer der Schlüsselmediatoren darstellen könnte, der zur Entstehung komplizierterer Pneumonien mit Ergüssen führt im Vergleich zu unkomplizierten Pneumonien (Choi et al., 2006).

Mohammed et al. stellten in ihrem Artikel dar (Mohammed et al., 2001), dass während eines Inflammationsprozesses die perizelluläre Permeabilität der Pleura steigt und eine Dysfunktion des Pleuramesothels daraus resultiert (Nasreen et al., 1999).

Auch andere Autoren stellten erhöhte VEGF-Spiegel in Pleuraflüssigkeiten fest (Kaya et al., 2005; Mohammed, et al., 2001; Momi et al., 2002). Hinzu kommt, dass es Hinweise darauf gibt, dass VEGF in Exsudaten signifikant höher ist als in Transsudaten (Kaya, et al., 2005; Mohammed, et al., 2001; Tomimoto et al., 2007). In einer Übersicht von van der Flier et al. wird darauf hingewiesen (van Der Flier et al., 2000), dass VEGF von einer großen Reihe Zellen produziert wird, darunter Makrophagen, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten (Gaudry et al., 1997).

Mohammed et al. berichten, dass in ihrer Studie die VEGF Konzentration mit $4,048 \pm 499$ pg/ml 14,31 mal höher und in unkomplizierten parapneumonischen Ergüssen mit 755 ± 284 pg/ml 2,74 mal höher waren als in den Pleuraflüssigkeiten von Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz (Mohammed, et al., 2001).

Mohammed et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen bakterieller Infektion der Lunge, Induktion von VEGF und Erhöhung der Permeabilität des Pleuramesothels. Es wurde nachgewiesen, dass *S. aureus* in vitro zu einer vermehrten Produktion von VEGF in den Pleuramesothelzellen, einer Abnahme des elektrischen Widerstandes des Pleuraepithels und zu einer erhöhten Proteinpermeabilität der Pleuramesothelschicht führt (Mohammed, et al., 2001). Im Gegenzug dazu verhindern VEGF-Antikörper die Induktion der Permeabilitätserhöhung durch *S. aureus*. VEGF scheint dabei eine Schlüsselrolle als Mediator dieser Entwicklungen zu spielen (Mohammed, et al., 2001). Zudem zeigten van der Flier et al. in einer in vitro Stimulation von humanen neutrophilen Granulozyten, dass *S. pneumoniae* die VEGF-Sekretion induziert (van Der Flier, et al., 2000).

Die meisten parapneumonischen Ergüsse sind durch *S. pneumoniae* und *S. aureus* bedingt. In diesen beiden Studien wurde gezeigt, dass beide Erreger die Produktion von VEGF stimulieren können und zu einer erhöhten kapillären Permeabilität führen können.

Die permeabilitätssteigernde und angiopoetische Wirkung von VEGF spielt dabei nicht nur eine Rolle bei physiologischen und inflammatorischen Prozessen, sondern auch besonders bei tumorösen Veränderungen (Qu et al., 1995). Dies ist konsistent mit der Tatsache, dass in der Literatur häufig beschrieben wurde, dass VEGF bei malignen Ergüssen signifikant höher war als bei den Ergüssen anderen Ursprunges (Kaya, et al., 2005; Momi, et al., 2002; Tomimoto, et al., 2007).

Auf zellulärer Ebene stellen Feng et al. dar, dass VEGF mit zwei Tyrosinkinaserzeptoren (VEGFR-1 und VEGFR-2) (Feng et al., 2000) interagiert, um die vaskuläre Permeabilität zu erhöhen (Dvorak et al., 1995; Tomimoto, et al., 2007; van Der Flier, et al., 2000) und die Angiogenese zu induzieren (Feng, et al., 2000). Beide Rezeptoren werden von den Endothelzellen exprimiert (de Vries et al., 1992; Matthews et al., 1991; Mustonen and Alitalo, 1995; Quinn et al., 1993; Terman et al., 1991).

In einer Übersichtsarbeit von Dvorak et al. wird dargestellt, wie VEGF zur Angiogenese beiträgt (Dvorak, et al., 1995). VEGF stimuliert dazu Endothelzellen, die neben Mikrogefäßen liegen, zur Proliferation, Migration und Änderung ihrer Genexpression. Außerdem veranlasst VEGF die Hyperpermeabilität dieser Endothelzellen, damit sie Plasmaproteine in den Extrazellulärraum lassen, die zu einer Bildung von Fibrin aus extrazellulärem Fibrinogen führen. Dieses dient als Matrix, die das Einwachsen neuer Blutgefäße oder anderer mesenchymaler Zellen gewährleistet, welche ein reifes, vaskularisiertes Stroma generieren. Dieselben Prinzipien laufen sowohl bei tumorösen Neoplasien als auch bei physiologischen Prozessen wie Angiogenese oder Entwicklung neuen Stromas ab (Dvorak, et al., 1995).

In neueren Studien gibt es Hinweise darauf, dass VEGF auch eine Rolle bei der Lymphangiogenese (Nagy et al., 2002) spielt.

Es gibt ein Erklärungsmodell, welches erklärt, wie VEGF die mikrovaskuläre Permeabilität bei Tumorzellen und physiologischen Zellen erhöht. Es öffnet VVOs (vesiculovacuolar organelles = traubenartige Ansammlung von miteinander verbundenen Vesikeln und Vakuolen (Feng et al., 1996)), um die transendotheliale Zellpassage von Plasma und Plasmaproteinen zu erlauben (Feng, et al., 2000). Feng et al. wiesen nach, dass VVOs ca. 16-18% des Cytoplasmas in normalen Venolen besetzen. VVOs stellen Ansammlungen von zahlreichen (Median: 124) miteinander verbundenen Vesikeln und Vakuolen dar, welche einen komplexen Pfad zwischen dem venulären Endothel mit multiplen Öffnungen, sowohl zur luminalen, als auch zur abluminalen Seite bilden. In dieser Studie konnte VEGF die Funktion dieser VVOs erhöhen und die Autoren schließen deswegen darauf, dass die VVOs einen der Hauptmechanismen darstellen, wie lösliche

Plasmaproteine als Antwort auf Mediatoren die Venolen verlassen und somit die venöse Hyperpermeabilität bedingen (Feng, et al., 1996).

1.3 Stadieneinteilung der parapneumonischen Ergüsse

Wenn die Entzündung des Lungenparenchyms zu einer Mitbeteiligung der Pleura führt, kommt es zuerst zu einer lokalen Reaktion der Pleura visceralis, welche man als „Pleuritis sicca“ bezeichnet. Klinisch hat dies Thoraxschmerzen und Pleurareiben zur Folge (Hamm and Light, 1997). Es wird von mehreren Fällen berichtet, in denen Patienten über Thoraxschmerzen klagen, ohne dass sich in Folge ein begleitender Erguss entwickelt. Dies wird von manchen Autoren als eine auf dieses Stadium der Pleuritis sicca limitierten Pleurareaktion interpretiert (Light et al., 1980).

Wenn im Rahmen einer Pneumonie ein Pleuraerguss auftritt, verändert sich seine Zusammensetzung im Laufe der Entwicklung. Der Pleura-LDH-Gehalt wird höher, pH- Wert und Glucosegehalt fallen (Light, 2006; Sahn, 2007), es kommt zu einer bakteriellen Besiedelung des Pleuraspalt und zu einer Veränderung der Zytologie in der Pleuraflüssigkeit.

Man findet in der Literatur verschiedene Einteilungen der Stadien bei der Entwicklung eines Pleuraempyems (Hamm and Light, 1997; Sahn, 2007; Wagner and Vogelmeier, 2005). Begriffe wie „unkomplizierter“ oder „komplizierter parapneumonischer Erguss“, „Empyem“ und „exsudatives“, „fibrinopurulent“ und „Organisationsstadium“ werden nicht einheitlich gebraucht.

Manche Autoren schreiben, dass der unkomplizierte parapneumonische Erguss durch eine sterile, ipsilaterale Ansammlung exsudativer pleuraler Flüssigkeit bei ipsilateraler pulmonaler Infektion (Hamm and Light, 1997; Wagner and Vogelmeier, 2005) gekennzeichnet ist. Es kommt zu einem Influx neutrophiler Granulozyten (Wagner and Vogelmeier, 2005).

Der komplizierte parapneumonische Erguss definiert sich durch eine dauerhafte bakterielle Besiedelung des Pleuraraumes (Hamm and Light, 1997; Wagner and Vogelmeier, 2005). Light gibt an, dass der sensitivste Nachweis für einen komplizierten parapneumonischen Erguss der pH-Wert ist, der unter 7,2 fällt, bevor Glucose- oder LDH-Spiegel unter die entsprechenden Grenzwerte fallen (Light, 2006).

Ein Empyem ist definiert durch das Vorhandensein von Eiter im Pleuraspalt (Dikensoy and Light, 2007; Hamm and Light, 1997).

Mehrere Autoren beschreiben, dass der Erguss in der Pathophysiologie das exsudative, fibrinopurulente und Organisationsstadium durchläuft (Hamm and Light, 1997; Sahn, 2007; Wagner and Vogelmeier, 2005).

Light definiert diese wie folgt.

1. Exsudatives Stadium: Dieses Stadium ist dadurch charakterisiert, dass der Erguss steril ist, einen Glucosegehalt über 60 mg/dl, einen pH >7,2 und LDH < Serum-LDH multipliziert mit 3.
2. Fibrinopurulenten Stadium: In diesem Stadium können Bakterien im Pleuraspalt gefunden werden, der Glucosegehalt ist < 60 mg/dl, der pH- Wert ist <7,2 und der Pleura-LDH-Gehalt ist > 3x Serum-LDH. In diesem Stadium wird die Pleuraflüssigkeit zunehmend dichter.
3. Organisationsstadium: Fibroblasten wachsen sowohl von der parietalen als auch von der viszeralen Pleura ein und bilden dicke Septen und schließlich eine dicke Haut. Diese behindert die Lunge im Laufe der Atemexkursionen (Light, 2006).

Man findet in der aktuellen Literatur leicht differente Werte der biochemischen Parametern (pH-Wert, LDH und Glucose) in den einzelnen Stadien (Sahn, 2007; Wagner and Vogelmeier, 2005).

Für Sahn ist die Einteilung in unkomplizierter, komplizierter parapneumonischer Erguss und Empyem eine klinische Einteilung, aus der eine bestimmte Therapie resultiert. Auf pathophysiologischer Ebene korreliert der unkomplizierte parapneumonische Erguss mit dem exsudativen Stadium, der komplizierte parapneumonische Erguss mit dem fibrinopurulenten Stadium und das Empyem mit dem Organisationsstadium (Sahn, 2007). Die Abbildung 1-1 zeigt den zeitlichen Verlauf eines parapneumonischen Ergusses in seinen Entwicklungsstadien, wenn dieser nicht therapiert wird.

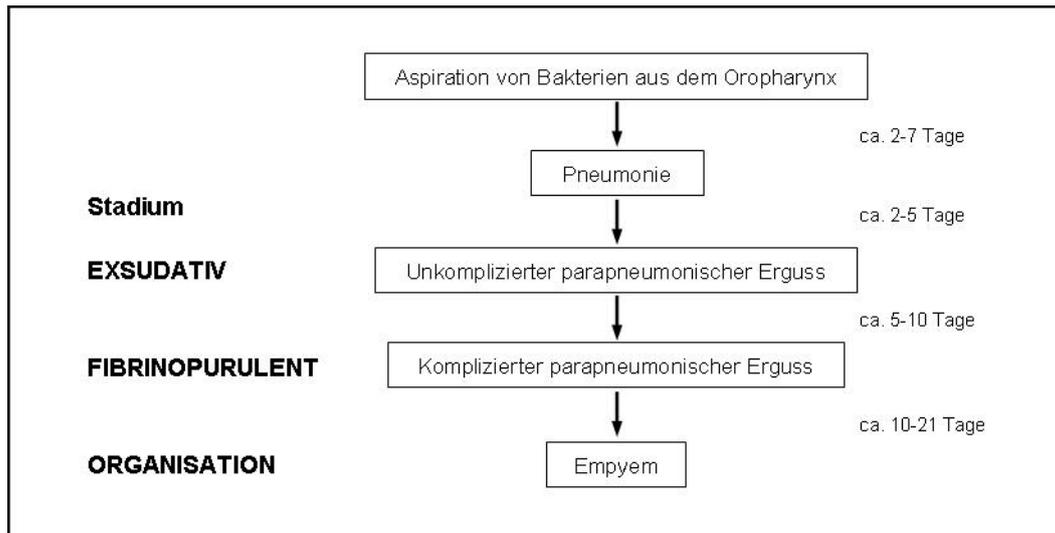


Abbildung 1-1: Modifiziert nach Sahn (Sahn, 2007). Der geschätzte zeitliche Verlauf von unbehandelten oder schlecht behandelten parapneumonischen Ergüssen. Ein Pleuraempyem tritt gewöhnlich 4-6 Wochen nach Aspiration von Bakterien auf (Sahn, 2007).

1.4 Ätiologie des Pleuraempyems bei Kindern

Das Pleuraempyem resultiert speziell bei Kindern in über 50 % der Fälle aus einer bakteriellen Pneumonie (Hamm and Light, 1997). In selteneren Fällen kann ein Empyem nach einem septischen Embolus, Lungenabszess, subphrenischen Abszess, Osteomyelitis einer Rippe oder nach Aspiration eines übersehenen Fremdkörpers entstehen (King and Thomson, 2002).

1.5 Diagnostik des parapneumonischen Ergusses

Zur Diagnostik einer Pleuropneumopathie sind Anamnese und Klinik richtungweisend.

Im Blutbild kann man erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose, BSG, CRP) und eine Linksverschiebung (das heißt der Quotient von stabkernigen zu segmentkernigen neutrophilen Granulozyten ist $\geq 0,2$) finden.

Die Diagnose der Pneumonie wird mit einer Röntgenthoraxaufnahme gestellt. Ein Pleuraerguss kann bei einer Größe von mehr als 75 ml in einer Röntgenthoraxaufnahme dargestellt werden (Villena Garrido, et al., 2006). Dabei kann durch die Röntgenthoraxaufnahme kein Empyem diagnostiziert werden, lediglich kann die Aussage getroffen werden, dass parapneumonische Flüssigkeit vorhanden ist. Wenn der Erguss frei auslaufend ist, zeigt er sich auf der entsprechenden Seite als eine homogene Verschattung (King and Thomson, 2002).

In der Regel wird neben der initialen Röntgenthoraxaufnahme eine Sonographie der erkrankten Lunge durchgeführt. Die Sonographie kann eine Aussage treffen über die Beschaffenheit des Ergusses, und ob Fibrinfäden oder Septen vorhanden sind, welche den Erguss kammern. Die Größe des Ergusses und pleurale Verdickungen können dargestellt werden und es können auch Aussagen über das darunterliegende Lungengewebe getroffen werden (King and Thomson, 2002).

Weitere Möglichkeiten der differenzierten Diagnostik stellen die Computertomographie und in seltenen Fällen die bronchoalveoläre Lavage dar.

Zusätzlich kann zur Abklärung des Pleuraergusses eine diagnostische Pleurapunktion durchgeführt werden, und durch Einordnung des Ergusses als Exsudat oder Transsudat kann seine Ätiologie eingegrenzt werden.

Manche Autoren fordern, dass die Pleurapunktion bei Erwachsenen bei jedem Nachweis eines Ergusses indiziert (Frank, 2004; Porcel and Light, 2006; Villena Garrido, et al., 2006) ist, sobald eine ausreichende minimale Flüssigkeitsmenge vorhanden ist und es keine klaren Hinweise auf einen Erguss sekundären Ursprunges, z. B. bei einer speziellen Grunderkrankung gibt (Villena Garrido, et al., 2006). Als Ausnahme für die Notwendigkeit einer diagnostischen Pleurapunktion wird in mehreren Artikeln das Vorliegen gewichtiger klinischer Argumente für ein Transsudat bei Herzinsuffizienz (Frank, 2004; Porcel and Light, 2006; Villena Garrido, et al., 2006) genannt.

Die Pleurapunktion sollte dabei bei Ergüssen, die größer als 1 cm sind und unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden (Villena Garrido, et al., 2006). Bei der Untersuchung des Pleurapunktates können der makroskopische Aspekt (Farbe, Konsistenz) und der Geruch einen ersten Hinweis auf den Ursprung geben. Zur biochemischen Untersuchung können die oben genannten Kriterien von Light herangezogen werden.

Zur mikrobiologischen Diagnostik können Blutkulturen und Kulturen von Pleuraflüssigkeit, Sputum, Nasopharyngealsekret oder anderen Körpersekreten angelegt werden. Weitere Möglichkeiten der Diagnostik stellen die serologische Untersuchung und Lungenfunktionsdiagnostik dar.

1.6 Therapie des parapneumonischen Ergusses

Für die Therapie gibt es bislang keine einheitlichen und international allgemein akzeptierten Leitlinien, vor allem Indikation und Zeitpunkt anderer Therapieoptionen werden kontrovers diskutiert (Heffner, 1999; Shankar, et al., 2000).

Diskutiert werden dabei derzeit der Stellenwert von oraler und parenteraler antibiotischer Therapie, diagnostischer und therapeutischer Pleurapunktion, Pleuradrainage mit oder ohne Fibrinolytikaapplikation, Thorakoskopie mit Dekortikation, Dekortikation bei Thorakotomie, Minithorakotomie und in besonderen Fällen Lobektomie.

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer retrospektiven klinischen Studie das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern mit einem postinfektiösen parapneumonischen Pleuraerguss in den Ländern Deutschland und Frankreich an zwei Zentren (C.H.U Bordeaux Pellegrin – Hopital des Enfants und Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Uniklinik Freiburg) zu vergleichen.

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

1. Wie sieht das klinische Beschwerdebild bei Kindern mit diagnostiziertem Pleuraerguss aus? Gibt es dabei Unterschiede zwischen Freiburg und Bordeaux?
2. Welche diagnostischen Maßnahmen werden in Freiburg und Bordeaux zur Abklärung eines Pleuraergusses eingesetzt? Gibt es Unterschiede in der Diagnostik zwischen den beiden Zentren?
3. Gibt es Unterschiede zwischen Freiburg und Bordeaux im Erregerspektrum parapneumonischer Ergüsse?
4. Gibt es Unterschiede zwischen Freiburg und Bordeaux in der therapeutischen Vorgehensweise?
5. Gibt es bei Kindern aus Freiburg und Bordeaux Unterschiede im Heilungserfolg?

2 Methoden

Ziel dieser Arbeit war es, das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern mit Pleuraerguss in Deutschland und Frankreich zu vergleichen.

Hierzu wurden zwei Populationen von Kindern, die wegen parapneumonischer Pleuraergüsse stationär behandelt wurden, verglichen:

1. Kinder des Zentrums für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg
2. Kinder des C.H.U Pellegrin, Hôpital des Enfants, Bordeaux, Gironde, France

2.1 Studienpopulation in Freiburg

In Freiburg wurden retrospektiv Daten von Kindern mit Pleuraergüssen erhoben.

Um Kinder für die Population aus Freiburg zu identifizieren, wurden die Diagnoseziffern des ICD10-Systems J90, J91, J 86.0 und J86.9 für einen Zeitraum 01.01.2001 und dem 31.04.2006 in das Computerprogramm MEDOC, das für die Datenspeicherung der Patienten am Zentrum für Kinderheilkunde benutzt wird, eingegeben.

Zur Erklärung der Diagnoseziffern wird auf die Tabelle 2-1 verwiesen.

Diagnoseziffer	Erläuterung
J90	Pleuraerguss, andernorts nicht klassifiziert Pleuritis mit Erguss Exklusive: <ul style="list-style-type: none"> - Chylöser (Pleura-) Erguss - Pleuritis ohne nähere Angaben - Tuberkulose
J91	Pleuraerguss bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
J86.-	Pyothorax Inklusive: <ul style="list-style-type: none"> - Abszess: Pleura, Thorax - Empyem - Pneumothorax
J86.0	Pyothorax mit Fistel
J86.9	Pyothorax ohne Fistel (chronisches) Pleuraempyem o.n.A.

Tabelle 2-1: Erläuterung der Diagnoseziffern des ICD-10.

Mindestens eine dieser Diagnoseziffern wurde im oben genannten Zeitraum bei n = 97 Kindern angegeben.

Anschließend wurden mit Hilfe des Computerprogrammes Medoc die Arztbriefe jedes einzelnen Patienten durchgesehen und drei Gruppen gebildet.

Die Zuteilung zu den Gruppen jedes einzelnen Patienten wurde mit Herrn Prof. Dr. med. M. Kopp (Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, pädiatrischer Pneumologe, Allergologe) durchgesprochen.

In Gruppe A wurden alle Kinder mit einem Pleuraerguss nach ambulant erworbener Pneumonie (CAP) zusammengefasst (n = 28). Die Diagnose der Pneumonie musste radiologisch gestellt worden sein. Diese Gruppe sollte mit der französischen Population verglichen werden.

In Gruppe B (n = 15) wurden alle Kinder erfasst, die einen Pleuraerguss hatten und bei denen eine maligne Grunderkrankung bestand.

In dieser Gruppe sind n = 5 Kinder, die bei maligner Grunderkrankung eine Pneumonie mit parapneumonischem Pleuraerguss entwickelten.

Dazu gehören

- 2 Kinder mit Akuter Myeloischer Leukämie
- 1 Kind mit Chronisch Myeloischer Leukämie
- 2 Kinder mit Myleodysplastischem Syndrom

Weitere 10 Kinder hatten Pleuraergüsse ohne eine gesicherte begleitende bakterielle Pneumonie:

- Pleuraergüsse aufgrund von Lungenmetastasen eines Primärtumors (z.B.Ewing-Sarkom)
n = 3
- Pleuraergüsse bei Hodgkin-Lymphom n = 3
- Pleuraergüsse bei T-Non-Hodgkin-Lymphom n = 1
- Pleuraergüsse bei Akuter Lymphatischer Leukämie n = 1
- Pleuraergüsse bei thorakalem Lymphangiom n = 1
- Pleuraergüsse bei X-linked-lymphoproliferativem Syndrom mit rezidivierenden Lymphomen
n = 1

Gruppe C (n = 54) umfasst Kinder mit einem Pleuraerguss, dessen Ursprung nicht parapneumonisch war.

Die Tabelle 2-2 gibt eine Übersicht über die Kinder, die wegen eines Pleuraergusses anderen Ursprunges aus der Studie ausgeschlossen wurden:

Ursprung des Pleuraergusses	Anzahl n =
Kardiovaskulärer Ursprung	28
Kongenitale Fehlbildung	9
Falscher Diagnoseschlüssel	9
Post-traumatisch	3
Andere Lungengrunderkrankung (CF, Hyper-IgE-Syndrom)	2
Nephrotisches Syndrom mit Eiweißverlustsyndrom	1
Immunologische Erkrankung (systemischer Lupus erythematodes, Polyserositis)	2

Tabelle 2-2: Übersicht über die Anzahl der Kinder mit Pleuraergüssen nicht postpneumonischen Ursprunges in Freiburg.

Den größten Anteil in dieser Gruppe machen Pleuraergüsse kardialen Ursprunges aus. Dahinter verbergen sich folgende Krankheiten:

- Pleuraergüsse post-OP bei Fallot-Tetralogie n = 2
- Pleuraergüsse post-OP bei Ventrikel-Septum-Defekt n = 7
- Pleuraergüsse post-OP bei komplexem Vitium cordis n = 2
- Pleuraergüsse post-OP bei einer totalen cavopulmonalen Anastomose n = 8
- Pleuraergüsse bei dekompensierter Kardiomyopathie mit dekompensierter Herzinsuffizienz und kardialem Ödem n = 1
- Pleuraergüsse bei Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnungsstörung nach Abszess im Bereich des Jugulums bei Double outlet right ventricle n = 1

- Pleuraergüsse bei Infektion post-OP nach Rekonstruktion der AV-Klappen n = 1
- Pleuraergüsse post-OP Blalock-Taussig Anastomose n = 2
- Pleuraergüsse post-OP Norwood I OP bei hypoplastischem Linksherzsyndrom n = 1
- Pleuraergüsse post-OP Schrittmacherimplantation bei Mutter mit Sjögren Syndrom n = 1
- Pleuraergüsse post-OP nach Double outlet right ventricle und persistierender Ductus arteriosus Botalli n = 1
- Pleuraergüsse post-OP nach Aortosternopexie bei Down-Syndrom, Tracheomalazie n = 1

Kongenitale Fehlbildungen sind die zweithäufigste Ursache für Pleuraergüsse nicht pneumonischen Ursprunges. Es ist zu erwähnen, dass 7 von 9 der hier folgenden Neugeborenen Frühgeborene waren. Es handelte sich dabei um folgende Krankheiten:

- Pleuraergüsse bei konnatalem Hydrops fetalis n = 5
- Pleuraergüsse bei Aspirationspneumonie bei Ösophagusatresie mit ösophagotrachealer Fistel Typ IIIb n = 1
- Pränatal bekannte Pleuraergüsse n = 1
- Pleuraergüsse bei transientem Hyperinsulinismus, Neugeboreneninfektion, Perikarderguss unklarer Genese, Vorhofseptumdefekt, bakterielle Pneumonie n = 1

Des Weiteren wurden Pleuraergüsse aufgrund eines Traumas ausgeschlossen. Es traten drei Fälle auf, die zu dieser Gruppe gezählt werden mussten:

- Pleuraergüsse in Folge einer Lungenkontusion bei Sturz n = 2
- Pleuraerguss nach stumpfem Bauchtrauma, Milzruptur und anschließender Infektion n = 1

Bei den Patienten, bei denen ein falscher Diagnoseschlüssel vergeben wurde, handelte es sich um folgende Kinder:

- Patienten mit Pneumonie ohne Erguss n = 5
- Patienten, für die es keinerlei Daten mehr gibt n = 2
- Patienten ohne Pneumonie/ mit anderer Erkrankung n = 3

Nach Festlegung, welche Kinder in Gruppe A und somit in die Auswertung mit eingeschlossen werden sollten, wurden anschließend die Akten dieser Kinder einzeln aus dem Archiv angefordert und systematisch durchgesehen.

2.2 Studienpopulation in Bordeaux

Unter der Leitung von Dr. Stephanie Bui, Practicien hospitalier en pneumopédiatrie, Hôpital des Enfants, Bordeaux, wurden die Akten der Kinder mit einer Pleuropneumonie infektiösen Ursprunges zur Verfügung gestellt.

Alle Kinder aus Bordeaux, ohne Rücksicht auf ihr Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen mit einem Pleuraerguss infektiösen Ursprunges (nach ambulant erworbener Pneumonie), wurden in die Studie eingeschlossen. Die Tatsache, dass es sich um einen Pleuraerguss infektiöser Natur handelte, wurde begründet auf die klinische Präsentation der Erkrankung mit Inflammationssyndrom und/ oder einem Pleurapunktat reich an neutrophilen Granulozyten, einem pH- Wert $< 7,1$, einem Glucosegehalt $< 0,4\text{mg/l}$, LDH > 1000 und wenn möglich einem Erregernachweis in Blutkultur oder Pleurapunktat.

Im Gegensatz dazu wurden Kinder mit Pleuraergüssen kardialen, renalen, traumatischen, kongenitalen oder anderen Ursprunges ausgeschlossen.

Eine Übersicht über die Gesamtzahl der Kinder mit Pleuraergüssen vergleichbar mit der Freiburger Population gibt es für die französische Population nicht.

2.3 Datenerhebung in beiden Ländern

Die Auswertung der französischen und deutschen Akten fand aufgrund zeitlicher und räumlicher Trennung zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Die französischen Akten wurden von März bis September 2005, und die deutschen Akten von Mai bis August 2006 ausgewertet.

Deswegen können eventuelle Datenmängel oder Fragestellungen, die bei Bearbeitung der deutschen Fälle auftraten, nicht mehr für die französische Population nachgeholt werden.

Der Studie liegt ein französischer Fragebogen zugrunde («Pleuropneumopathies infectieuses (hors ligne bordante) chez l'enfant (29 jours à 18 ans) sans facteur de risque années 2002 et 2003», (GPIP, ACTIV, CPPA, 2004)).

Für die deutsche Population wurde der Fragebogen auf Deutsch übersetzt und modifiziert. Der modifizierte Fragebogen auf Deutsch befindet sich im Anhang **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..**

Mit den französischen Daten wurde ursprünglich die Fragestellung bearbeitet, ob eine antibiotische Therapie im Monat vor Aufnahme ins Krankenhaus einen Einfluss auf die Entwicklung eines Pleuraempyems beim Kind hat. Daher wurden bei der Ausfüllung des Fragebogens in Bordeaux zum Teil andere Schwerpunkte gesetzt. Da der Fragebogen größtenteils übernommen und ergänzt wurde, sind zum Teil für die deutsche Population manche Aspekte nicht bearbeitet worden, da sie für die Fragestellung dieser Arbeit eine untergeordnete Rolle spielen.

In dieser vergleichenden Arbeit wurden folgende Aspekte betrachtet:

1. Persönliche Patientendaten und Krankengeschichte vor Krankenhauseinweisung (im vorherigen Monat bis zur Einweisung)
2. Symptome und klinische Befunde bei Aufnahme
3. Initiale Diagnostik mit Pleurapunktion
4. Therapie
5. Nachsorge

In der folgenden Beschreibung der Vorgehensweise werden die Aspekte, die sowohl in Freiburg, als auch in Bordeaux untersucht wurden, ohne Kommentar aufgelistet und die Aspekte, bei denen sich die Aufzeichnungen unterscheiden, mit Kommentar hervorgehoben.

2.3.1 Persönliche Patientendaten und Krankengeschichte

Zur Person der Patienten wurden festgehalten:

- Alter (Angabe in Jahren und Monaten)
- Gewicht in kg
- Geschlecht

Zur Krankengeschichte wurden festgehalten:

- Krankheitsverlauf in den Tagen bis maximal ein Monat vor Krankenhauseinweisung mit Beginn der aktuellen Episode/ Symptomatik

- Auftreten eines viralen Infektes in der Zeit vor Krankenhauseinweisung für die französische Population
- Antibiotische Therapie vor Krankenhauseinweisung mit Wirkstoff und Dosierung
- Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika vor Krankenhauseinweisung für die französische Population
- Beginn und Ende des Krankenhausaufenthaltes mit Anzahl der Krankenhaustage. Wenn Kinder für die gleiche Krankheitsepisode mehrmals hospitalisiert wurden, wurden die Tage jedes einzelnen Aufenthaltes addiert. Bei der Zählung der Tage der Hospitalisation werden der Aufnahmetag als $n = 1$ und der Ausweisungstag mitgezählt. Das heißt, wenn ein Kind vom 14.05.2003 – 18.05.2003 hospitalisiert war, dann wurde die Dauer des Aufenthaltes mit 5 Tagen gerechnet.

Bei der Bestimmung der Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zur Einweisung ins Krankenhaus wurde der erste Tag, an dem die Symptomatik begann, als Tag 1 festgehalten und der letzte Tag vor Krankenhauseinweisung als Tag $n + 1$ gewertet.

2.3.2 Klinische Präsentation der Patienten mit Symptomen und klinischen Befunden

Zu den Symptomen und klinischen Befunden bei Aufnahme wurden festgehalten:

- Fieber (Temperatur $> 37,8^{\circ}\text{C}$ wurde als Fieber gewertet) und Fieberdauer (hier wurde vom ersten Tag, an dem Fieber vorlag, bis zum letzten Tag mit Temperatur $> 37,8^{\circ}\text{C}$ gezählt)
- Allgemeinzustand des Kindes
- Husten
- Dyspnoe
- Herzfrequenz und Vorliegen einer Tachykardie. Für die Feststellung, ob es sich um eine Tachykardie handelte, wurde die Tabelle TABLE 415-3. „Pulse Rates at Rest“ aus dem Buch „Nelson Textbook of Pediatrics“ zu Rate gezogen (Kliegman, 1999).
- Respirationsfrequenz und Vorliegen einer Tachypnoe. Hierfür wurde aus demselben Buch die Tabelle TABLE 57-1. „Vital Signs at Various Ages“ zugrunde gelegt (Kliegman, 1999).

- Blutdruck
- O₂-Sättigung vor Oxygenierung
- Beteiligung des Trommelfells. Für die deutsche Population wurde dabei jede Affektion, für die französische Population nur eine akute Mittelohrentzündung festgehalten.
- Abschwächung des Atemgeräusches in der Auskultation
- Dämpfung des Klopfeschalles in der Perkussion

Für die deutsche Population wurden zusätzlich folgende Daten erhoben:

- Rasselgeräusche in der Auskultation
- Thoraxschmerzen
- Abdominalschmerzen
- Auswurf
- Abschwächung des Stimmfremitus
- Nasenflügeln, sternale und interkostale Einziehungen, Zyanose, Schaukelatmung für die kleinen Kinder

2.3.3 Initiale Diagnostik

Hier wurden notiert:

- Differentialblutbild: für die Freiburger Population maximale Leukozytenzahl und CRP in den ersten vier Tagen nach Aufnahme ins Krankenhaus, sowie der prozentuale Anteil an Lymphozyten, Stabkernigen, Segmentkernigen, Thrombozytenzahl und Hb. Eine Linksverschiebung wurde festgehalten, wenn der Quotient Stabkernige/ Segmentkernige $\geq 0,2$ war). Für die französische Population wurden die Zahlen für Leukozyten, CRP und neutrophile Granulozyten notiert.
- Röntgenthoraxaufnahme: Seite des Infiltrates, Vorhandensein eines Ergusses, Seite, und abgeschätzte Ergussmenge
- Ergussmenge: die schriftlichen Wortlaute der Befunde des Röntgenthorax der Freiburger Population wurden wie folgt in Gruppen zusammengefasst:

- klein: „kleiner Randwinkelerguss“, „winziger Erguss“, „Randwinkel nicht mehr abgrenzbar“, „Begleiterguss“, „schmaler Erguss“, „Erguss von 1cm“
- mittel: „auslaufend“, „deutlich“, „breitbasige Ergussichel“, „ausgedehnt“
- groß: „riesig“, „den Hemithorax ausfüllend“

Diese Angaben wurden ohne entsprechendes Feld auf dem Fragebogen direkt mit Hilfe des Programmes MEDOC, in welchem die Befunde gespeichert sind, ausgewertet.

- Pleurasonographie: Anzahl der Kinder, die während der gesamten Hospitalisationszeit mindestens eine Sonographie erhielten, mit Datum und Befund.
- CT-Thorax: Anzahl der Kinder, die während der gesamten Hospitalisationszeit eine CT-Thorax erhielten, mit Datum
- Ergussdicke und das Vorhandensein von Fibrinsepten oder Schwarten
- Durchführung einer diagnostischen Pleurapunktion
- Analyse des Pleurapunktates: für beide Populationen wurden Erregerdiagnostik, Menge und makroskopischer Aspekt des Pleurapunktates festgehalten. Für die französische Population wurden zusätzlich die Ergebnisse der zytologischen und biochemischen Untersuchung mit pH-Wert, LDH und Glucose notiert. Es wurden dabei der Mittelwert berechnet und untersucht, ob die LDH >200 U/l und der pH-Wert >7,2 in der Pleuraflüssigkeit betrogen. Für die deutsche Population wurde dies aufgrund von Datenmangel nicht erhoben.
- Mikrobiologische Diagnostik: durchgeführte Untersuchungen und eventuell darin nachgewiesene Erreger mit Resistenzbestimmung. Für Freiburg wurden alle durchgeführten diagnostischen Verfahren zum bakteriologischen und virologischen Erregernachweis ausgewertet. Für Frankreich wurde ausschließlich der in den Hämokulturen und Pleurapunktaten durchgeführte bakteriologische Erregernachweis festgehalten und zusätzlich die Sensibilität von *S. pneumoniae* gegenüber Penicillinen getestet.
- Blutkulturen: Anzahl der Patienten, bei denen sie durchgeführt wurde, und Ergebnis
- Serologische Untersuchungen: im Rahmen der Erregerdiagnostik

2.3.4 Therapie

Bezüglich der Therapie wurden folgende Parameter festgehalten:

- antibiotische Therapie
- antiphlogistische Therapie
- Steroidtherapie
- Therapeutische Pleurapunktion
- Pleuradrainage
- Dekortikation per Thorakoskopie oder Thorakotomie
- Lungenteilresektion oder Lobektomie

In Hinblick auf die antibiotische, antiphlogistische und steroidale Therapie waren von Bedeutung:

- Administrationsweise (oral oder intravenös)
- Dauer
- Einzel- oder Kombinationstherapie
- Wirkstoff
- Dosierung

Des Weiteren wurde festgehalten, wie viele Kinder eine Pleurapunktion erhielten und die Zeitspanne bis zur Punktion. Dies gilt ebenfalls für die Anzahl der Kinder, deren Pleura mit einer Drainage versehen wurde. Für diese Kinder wurde zusätzlich festgehalten, ob bei ihnen intrapleurale Fibrinolytika appliziert wurden. Falls vorhanden, wurden Art und Dosierung des Fibrinolytikums notiert.

Für die französische Population wurden zusätzlich der Zeitabstand der Punktion, Drainage, Fibrinolytika und der Thorakoskopie seit Beginn der Symptomatik vor Krankenhauseinweisung festgehalten.

2.3.5 Nachbetreuung

Um festzuhalten, wie lange ein Kind für die Erholung von einem parapneumonischen Erguss braucht und welche Komplikationen eventuell entstehen, wurden retrospektiv die Kontrolluntersuchungen durchgesehen.

Dabei wurde zuerst für jedes Kind bestimmt, ob es Nachsorgeuntersuchungen gab, oder ob diesbezüglich keine Untersuchungen mehr angestellt wurden.

Wenn es Daten gab, wurden festgehalten:

- Art und Weise der Nachsorgeuntersuchung und das Ergebnis
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Datum, Ergebnisse und Verlauf in der Lungenfunktionsdiagnostik speziell für Freiburg
- Tod

Für die deutsche Population wurden zusätzlich die Befunde der Röntgenkontrollthoraxaufnahme genauer untersucht nach

- Restergüssen
- Restinfiltrat
- Zwerchfellhochstand
- Narbige Veränderungen in der Lunge
- Pleurale Verbreiterung

Die Einzelbefunde der Röntgenthoraxaufnahmen befinden sich nicht in dem Fragebogen, sondern wurden mit Hilfe der Befunde der einzelnen Patienten, die im MEDOC gespeichert waren, ausgewertet.

2.4 Statistische Auswertung

Die Boxplots wurden mit dem Programm Matlab Version 6.5.0.18091a Release 13 angefertigt. Die Gruppenunterschiede zwischen der französischen und der deutschen Population wurden mittels Vier-Felder-Test bzw. für kontinuierliche Variablen mittels eines Wilcoxon-2-Stichprobentestes erfasst, das Signifikanzniveau betrug < 0.05 . Hierzu wurde die SAS Software verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Populationsbeschreibung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, anhand von Krankenakten diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen bei Kindern mit einem parapneumonischen Pleuraerguss in Deutschland und Frankreich zu vergleichen.

In Freiburg wurden anhand von Diagnoseschlüsseln (ICD-10-Diagnosen: J90, J91, J86.0 und J86.9) alle Akten mit diesen Diagnoseziffern zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.04.2006 am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg i. Br. durchgesehen.

Insgesamt wurden bei $n = 97$ Kindern eine der oben genannten Diagnosen vergeben. Hiervon wurden 28 Kinder mit ambulant erworbenen Pneumonien ohne Grunderkrankung (Herzvitium, Malignom etc.) in die weitere Auswertung eingeschlossen.

Diese Gruppe wurde verglichen mit $n = 58$ Kindern des Service de pneumologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, C.H.U de Bordeaux, France. Der Erhebungszeitraum der französischen Daten lag zwischen dem 01.04.1999 und dem 31.12.2004.

Das Verhältnis Jungen zu Mädchen betrug in Freiburg 1,8:1 (18 Jungen zu 10 Mädchen) und das Alter bei Diagnose lag im Mittel bei 7,3 Jahren (Range: 0,7 bis 15.6 Jahre).

In Frankreich betrug das Verhältnis Jungen zu Mädchen 1,5:1 (35 Jungen, 23 Mädchen), wobei das jüngste Kind 0,6 Jahre und das älteste Kind 15,2 Jahre alt waren (Mittelwert 5,5 Jahre). Die statistische Auswertung ergab, dass es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen gab. Die Verteilung des Alters der Kinder in beiden Ländern im Vergleich ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

Im Durchschnitt waren in Freiburg die Kinder 12,5 Tage (Range: 2 Tage bis 41 Tage) hospitalisiert und in Bordeaux 15,1 Tage (Range: 3 bis 40 Tage). In der Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnte beim Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Eine zusammenfassende Beschreibung der Populationen im Vergleich ist der Tabelle 3-1 und Abbildung 3-1 zu entnehmen.

	Deutschland	Frankreich	P-Wert
Patienten n =	28	58	-
Erhebungszeitraum	01.01.01 – 31.12.06	1.04.99-31.9.04	-
Geschlecht: weiblich n =	10 von 28 Kindern (36%)	23 von 58 Kindern (40%)	-
Krankenhausaufenthalt in Tagen			
Mittelwert:	12,5	15,1	0,1954
Range:	(2 - 41)	(3 - 40)	
Alter in Jahren			
Mittelwert:	7,3	5,5	0,0763
Range:	(0,7 – 15,6)	(0,6 – 15,2)	

Tabelle 3-1: Überblick über die Populationen in Deutschland und Frankreich mit parapneumonischem Pleuraerguss.

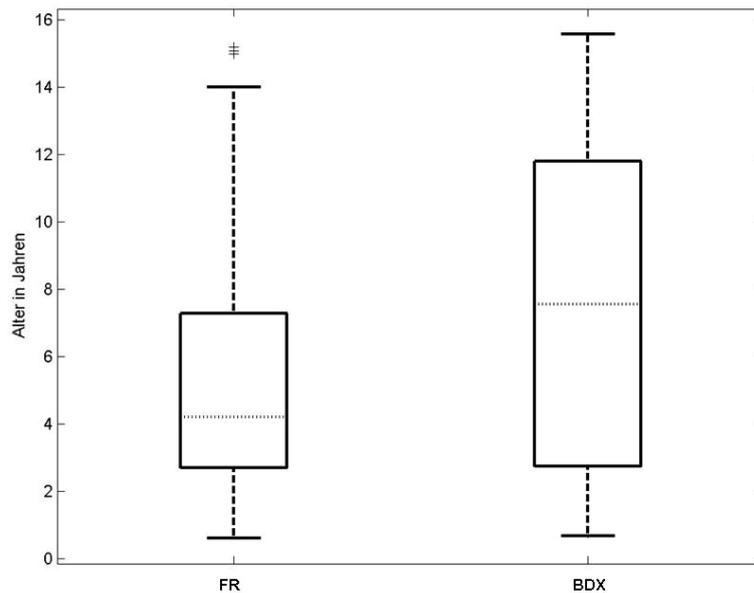


Abbildung 3-1: Darstellung der Altersverteilung in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%- und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.

3.2 Klinik und Diagnostik

3.2.1 Initiale Symptomatik

Die häufigsten Symptome bei Aufnahme waren bei den Freiburger Kindern Husten (89%, 25 von 28 Kindern), Fieber (82%, 23 von 28 Kindern), Reduktion des Allgemeinzustandes (82%, 23 von 28 Kindern), Dyspnoe (43%, 12 von 28 Kindern) und Abdominalschmerzen (29%, 8 von 28 Kindern). In Bordeaux waren diese Beschwerden ebenfalls die häufigsten Symptome und Husten kam bei 72% (42 von 58 Kindern), Fieber bei 67% (39 von 58 Kindern) und eine Reduktion des Allgemeinzustandes bei 66% (38 von 58 Kindern) der Kinder vor. Bezüglich Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Thoraxschmerzen und Auswurf liegen für die Population in Bordeaux keine Daten vor.

Weitere Symptome, deren Häufigkeit und der Vergleich Freiburg – Bordeaux sind der Abbildung 3-2 zu entnehmen.

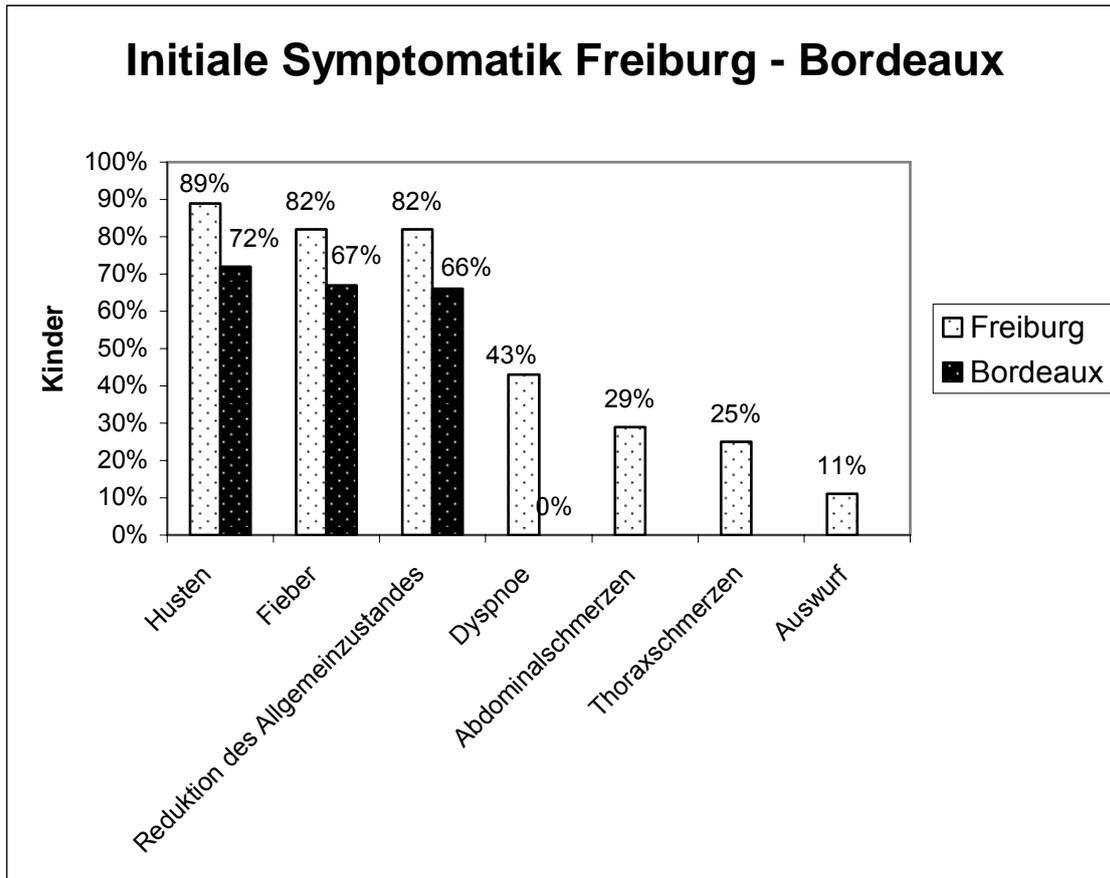


Abbildung 3-2: Initiale Symptomatik der Kinder in Freiburg und Bordeaux in Prozent im Vergleich.

3.2.2 Klinische Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung wurden in Freiburg am häufigsten eine Abschwächung des vesikulären Atemgeräusches in der Auskultation bei 17 von 28 Kindern (61%), Rasselgeräusche bei 16 von 28 Kindern (57%) und eine Tachykardie bei 14 von 28 Kindern (50%) beschrieben. Bei 10 von 28 (36%) Kindern kam es zu einer Beteiligung des Trommelfells (assoziierte Mittelohrentzündung, leichte Rötung etc.) und bei 8 von 28 Kindern (29%) wurde eine Tachypnoe festgehalten. Dabei ist zu beachten, dass bei 19 von 28 Kindern (68%) die Respirationsfrequenz nicht bestimmt wurde.

In Bordeaux wurden als häufigster Untersuchungsbefund ebenfalls eine Abschwächung des vesikulären Atemgeräusches (88%, 51 von 58 Kindern), als zweithäufigster Befund eine Tachykardie (57%, 33 von 58 Kindern), dann eine Tachypnoe (55%, 32 von 58 Kindern), anschließend eine Dämpfung des Klopfschalles in der Perkussion (40%, 23 von 58 Kindern) gefolgt von einer assoziierten Mittelohrentzündung (12%, 7 von 58 Kindern) angegeben. Für die

Population aus Bordeaux wurden keine Daten erhoben bezüglich Rasselgeräusche, interkostaler Einziehungen, Stimmfremitus, Nasenflügeln und Zyanose.

Die nachfolgende Abbildung 3-3 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Befunde in der körperlichen Untersuchung und ihre Häufigkeit in Freiburg und in Bordeaux.

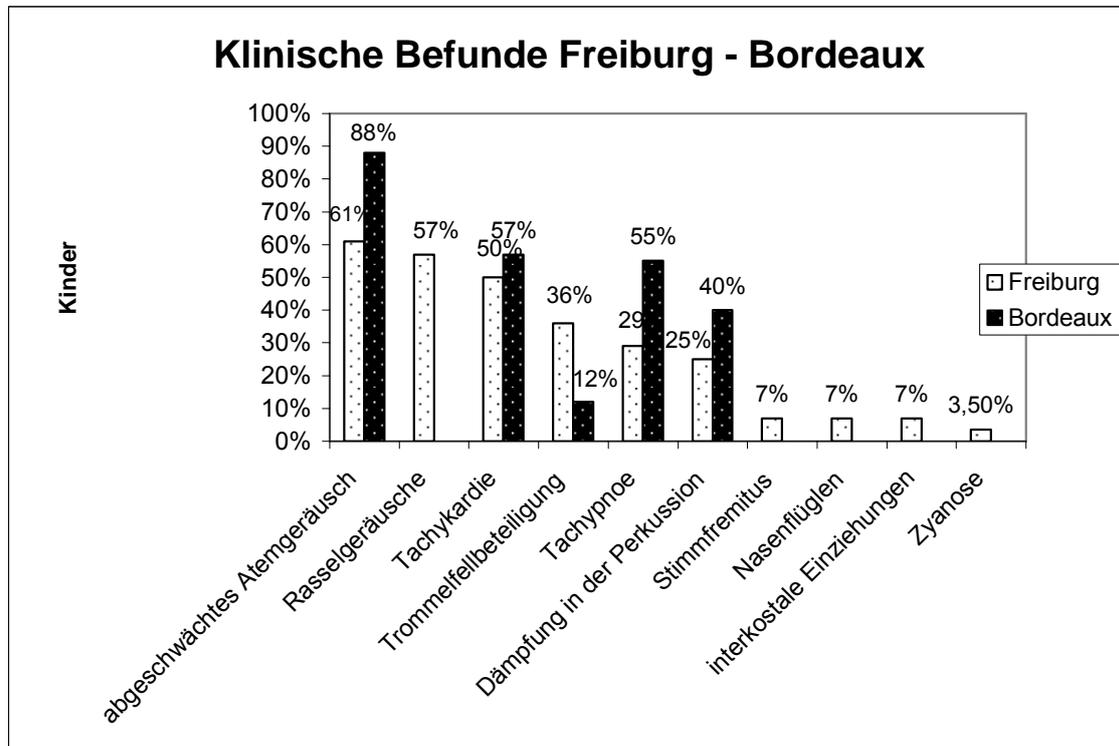


Abbildung 3-3: Befunde in der körperlichen Untersuchung in Freiburg und Bordeaux in Prozent im Vergleich.

In Freiburg wurde bei 26 von 28 Kindern (93%) die Körpertemperatur bei Aufnahme ins Krankenhaus bestimmt. Diese betrug im Mittel 38,9°C. Bei 2 von 28 Kindern (7%) gibt es keine Angaben darüber. Bei 49 von 58 Kindern (84%) in Bordeaux wurde die Körpertemperatur festgehalten. Diese betrug im Mittel 38,5°C. Bei 9 von 58 Kindern (16%) fehlen die Angaben zur Körpertemperatur. In der Abbildung 3-4 ist die Körpertemperatur der Kinder bei Aufnahme ins Krankenhaus dargestellt.

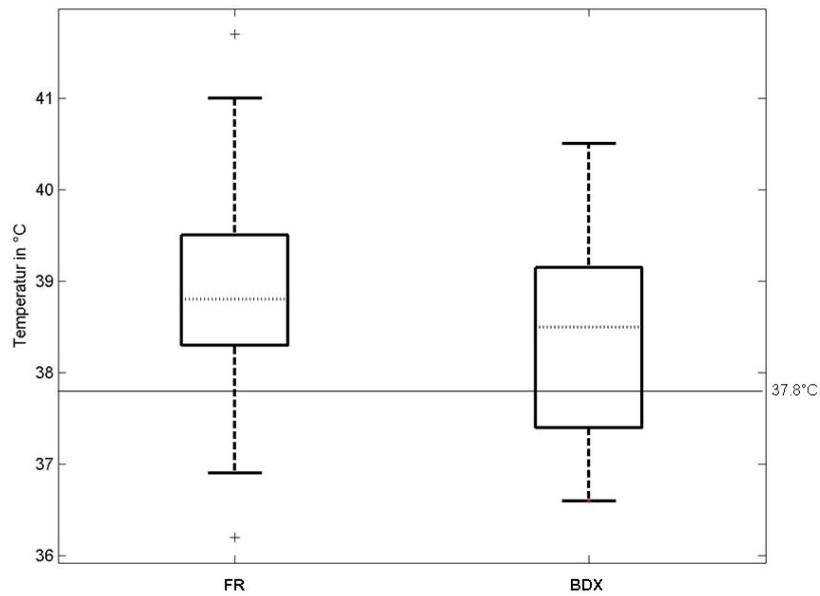


Abbildung 3-4: Dargestellt ist die Körpertemperatur der Kinder bei Aufnahme in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%- und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.

Bei 19 von 28 Kindern (68%) in Freiburg liegen Angaben über die O₂-Sättigung der Kinder bei Aufnahme ins Krankenhaus vor. Diese betrug im Mittel 93%. Bei 39 von 58 Kindern (67%) in Bordeaux gibt es Angaben über die O₂-Sättigung bei Krankenhausaufnahme, welche hier im Mittel 96% betrug. Dies ist in der Abbildung 3-5 graphisch dargestellt.

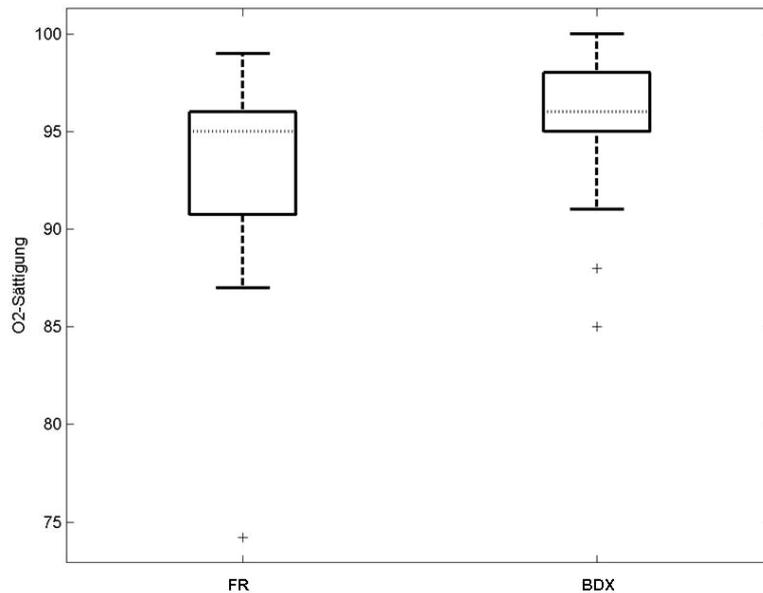


Abbildung 3-5: Dargestellt ist die O₂-Sättigung der Kinder bei Aufnahme in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%-und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.

3.2.3 Initiale Diagnostik

3.2.3.1 Blutbild

In Freiburg wurde bei der Untersuchung des Blutbildes ein mittleres CRP von 139,3 mg/l (Range: <3 – 379 mg/l) gefunden. Die mittlere Leukozytenzahl lag bei 15,99 G/l (Range: 5,7 – 28,9 G/l). Der jeweils mittlere Anteil der Lymphozyten lag bei 21% (Range 2,7 – 77%), der Stabkernigen bei 14% (Range: 0 – 38%) und der Segmentkernigen bei 52% (Range: 15 – 84%).

Bei 14 von 28 Kindern (50%) konnte eine Linksverschiebung im Blutbild nachgewiesen werden. Bei 3 von 28 Kindern (11%) fehlten diesbezüglich die Daten.

Der mittlere Hb-Wert lag bei 11,7 g/dl (Range 8 – 14 g/dl) und die mittlere Thrombozytenzahl bei 372,8 G/l (Range 194 – 864 G/l). Eine tabellarische Darstellung des Blutbildes jedes Patienten der Freiburger Population findet sich im Anhang 6.5

In der französischen Population lag das CRP im Durchschnitt bei 193,8 mg/l (Range: 5 – 500 mg/l) und die durchschnittliche Leukozytenzahl bei 16,0 G/l. (Range: 1,32 – 37,0 mg/l).

Das CRP der französischen Population ist nach statistischer Auswertung signifikant höher als in Freiburg. Für die Leukozytenzahlen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

Die Tabelle 2-1 stellt die wichtigsten Blutparameter in beiden Populationen im Vergleich dar.

	Freiburg	Bordeaux	P-Wert
Leukozyten	15,5 G/l (5,7–28,9 G/l)	16,0 G/l (1,32–37,0 G/l)	0,7660
CRP	139,3 mg/l (<3 – 379 mg/l)	193,8 mg/l (5 – 500 mg/l)	0,0474
Hb	11,7 g/dl (8 – 14 g/dl)	- keine Daten erfasst	-
Thrombozyten	372,8 G/l (194 – 864 G/l)	- keine Daten erfasst	-
Lymphozyten	21,1% (2,7 – 77%)	- keine Daten erfasst -	-
Stabkernige	13,9% (0 – 38%)	- keine Daten erfasst -	-
Segmentkernige	52,12% (15 – 84%)	- keine Daten erfasst -	-
Anzahl der Kinder mit Linksverschiebung n =	14 von 28 Kindern (50%)	- keine Daten erfasst -	-

Tabelle 3-2: Initiales Blutbild von Freiburg und Bordeaux im Vergleich.

3.2.3.2 Bildgebende Diagnostik

Eine Übersicht über die Häufigkeit der Anwendung einzelner bildgebender Verfahren gibt die folgende Tabelle 3-3:

Bildgebung	Kinder in Freiburg n =	Kinder in Bordeaux n =
Röntgenthorax	28 (100%)	58 (100%)
Sonographie	16 (57%)	58 (100%)
CT	10 (36%)	12 (21%)
Sonographie und CT	8 (29%)	12 (21%)

Tabelle 3-3: Bildgebende Diagnostik in Freiburg und Bordeaux. In Klammern steht der prozentuale Anteil bezogen auf alle Kinder in Freiburg bzw. Bordeaux.

Alle Kinder sowohl in Deutschland als auch in Frankreich erhielten eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Bezüglich der Ergussseite ist aufgrund mangelnder Angaben in Freiburg ein Kind aus der Wertung herausgefallen und im Diagramm nicht mitaufgeführt. In Freiburg trat bei 12 von 27 Kindern (44%) der Erguss auf der rechten Seite und bei 14 von 27 Kindern auf der linken Seite (52%) auf. Ein Kind von 27 Kindern hatte eine klare bilaterale Ergussformation (4%). Dies ist in der Abbildung 3-6 dargestellt.

In Bordeaux hatten 43% der Kinder (25 von 58 Kindern) den Erguss auf der rechten Seite, 53 % auf der linken Seite (31 von 58 Kindern) und es kam bei 3 % der Kinder (2 von 58 Kindern) zu einer Bilateralisation des Ergusses.

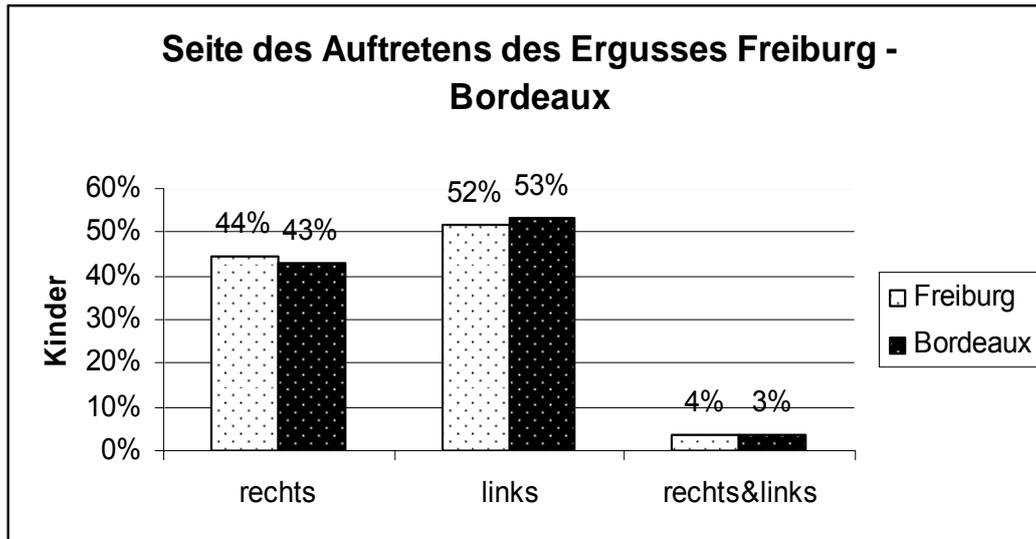


Abbildung 3-6: Lokalisation des Ergusses in Freiburg und Bordeaux im Vergleich.

Die Ergussgröße wurde für die Freiburger Population semiquantitativ (siehe Methodenteil) als „klein“, „mittelgroß“, und „groß“ definiert. Bei insgesamt 27 von 28 Kindern (96%) existieren Angaben über die Ergussgröße. Nach dieser Definition wurden in Freiburg in den initialen bildgebenden Untersuchungen bei 63% (17 von 27 Kindern) kleine Ergüsse, bei 30% (8 von 27 Kindern) mittelgroße Ergüsse und bei 7% (2 von 27 Kindern) große Ergüsse dargestellt.

Es erhielten 57% aller Kinder in Freiburg eine Sonographie der Pleura (16 von 28 Kindern). Dabei waren bei 7 von 16 Kindern (44%), die mit Ultraschall untersucht wurden, wabige Binnenechos als Hinweis auf Septenbildung in der Sonographie darstellbar. Bei 75% (12 von 16 Kindern), deren Pleura sonographisch untersucht wurde, wurde in Freiburg ein maximaler Durchmesser des Pleuraergusses angegeben. Dieser betrug im Mittel 3,6cm (Range: 3mm – 12cm). 10 von 28 Kindern (36%) erhielten ein CT und 8 von 28 Kindern (29%) erhielten sowohl eine Sonographie als auch ein CT. Bei 8 von 28 Kindern (29%) wurden in der Bildgebung (Röntgen-Thorax, CT oder Sonographie) Septierungen im Erguss dargestellt.

Alle Kinder in Bordeaux (58 von 58 Kindern, 100%) wurden sonographiert. Bei 43% der Kinder (25 von 58 Kindern) war bei Einweisung ins Krankenhaus in der Sonographie ein septierter Erguss zu sehen. Es erhielten 12 von 58 (21%) Kindern ein CT.

3.2.3.3 Erregerdiagnostik

3.2.3.3.1 Untersuchungsmaterialien

In Freiburg wurden zur mikrobiologischen und virologischen Diagnostik folgende Materialien untersucht:

- Nasopharynealsekret (NPS) und Sputum
- Trachealsekret und Bronchialsekret
- Blutkulturen
- Multiplex-PCR für Viren
- Serum (Serologie)
- Sekret der bronchioalveolären Lavage
- Pleurapunktat.

Am häufigsten wurden dabei das Nasopharyngealsekret mit Sputum (bei 19 von 28 Kindern, 68%) und die Blutkulturen (bei 18 von 28 Kindern, 64%) untersucht. Jeweils ein Kind von 28 Kindern (4%) erhielt einen intraoperativen Lungenabstrich und einen Peritonealabstrich. Dies ist mit anderen, bei den Patienten unserer Studie selten zur Anwendung gekommenen, Untersuchungsmethoden unter „andere“ zusammengefasst.

In der Tabelle 3-4 sind die Häufigkeit des jeweils angewandten diagnostischen Verfahrens und des dabei gefundenen pathogenen Erregers im Einzelnen zusammengefasst. Wenn bei der jeweiligen Untersuchung ein Keimgemisch gefunden wurde, wurde es nicht als krankheitsspezifischer positiver Erregernachweis gewertet.

Untersuchung	n =	positiv n =	negativ n =
NPS/ Rachenabstrich/ Sputum	19 von 28 (68%)	10 von 19 (53%)	9 von 19 (47%)
Hämokultur	18 von 28 (64%)	3 von 18 (17%)	15 von 18 (83%)
Pleurapunktat	9 von 28 (32%)	3 von 9 (33%)	5 von 9 (66%)
Multiplex-PCR	9 von 28 (32%)	2 von 9 (22%)	7 von 9 (78%)
Andere	7 von 28 (25%)	3 von 7 (43%)	4 von 7 (57%)
Serologische Diagnostik	7 von 28 (25%)	4 von 7 (57%)	3 von 7 (43%)
Trachealsekret/ Bronchialsekret	4 von 28 (14%)	2 von 4 (50%)	2 von 4 (50%)
BAL	3 von 28 (11%)	3 von 3 (100%)	0 von 3 (0%)

Tabelle 3-4: Häufigkeit der jeweils durchgeführten mikrobiologischen Untersuchung und Anteil des jeweiligen Verfahrens, durch welchen ein positiver Erregernachweis erbracht wurde in Freiburg. Unter „Andere“ sind Peritonealabstrich, intraoperativer Lungenabstrich, Stuhlkultur, Liquor und ZVK-Spitze zusammengefasst.

Aufgrund mangelnder Daten können für die Kinder aus Bordeaux keine näheren Angaben zur Häufigkeit des jeweils angewendeten mikrobiologischen und virologischen Untersuchungsverfahrens gemacht werden. Nach Rücksprache mit Frau Dr. Bui können allerdings die Prinzipien der mikrobiologischen Diagnostik zu diesem Zeitpunkt in Bordeaux genannt werden: Die Kinder erhielten systematisch Blutkulturen und bei allen Kindern, bei denen es möglich war, wurde das Sputum untersucht. Die atypischen Erreger (Mykoplasmen und Chlamydien) wurden versucht durch PCR, Serologie oder Kälteagglutinine nachzuweisen. Die Pleuraflüssigkeit wurde im

Direktpräparat, in der klassischen Kultur und durch Einbringen in einen Flacon für Blutkulturen untersucht. Zur virologischen Diagnostik wurden ebenfalls Sekrete, Blut und Pleuraflüssigkeit untersucht.

3.2.3.3.2 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung:

In allen bakteriologischen Untersuchungen (Blutkulturen, Pleurapunktat, NPS, Trachealsekret-, Sputum-, Bronchialsekretanalyse, Rachenabstrich, Serologie) ist in der Freiburger Population insgesamt bei 57% aller Patienten (16 von 28 Kindern) der Nachweis des pathogenen bakteriologischen Erregers gelungen. Bei einem von 28 Patienten (4%) wurden als Erreger des parapneumonischen Ergusses Viren nachgewiesen, jedoch keine bakteriologischen Erreger. Bei den Viren handelte es sich bei diesem Patienten um zwei unterschiedliche Viren, einmal in der Serologie nachgewiesen um das Ebstein-Barr-Virus, und einmal in der Multiplex-PCR nachgewiesen um das Influenza-A-Virus. Man kann also sagen, dass insgesamt bei 61% aller Patienten (17 von 28 Kindern) in Freiburg ein Erreger für die Pneumonie und den parapneumonischen Erguss gesichert werden konnte.

Was die Pathogenese der Pneumonie und des Pleuraempyems anbelangt, konnte bei einem von 17 Kindern, bei denen ein Erregernachweis gelang, eine virale (6%), bei 71% der Kinder (12 von 17 Kindern) eine bakterielle und bei 12% der Kinder (2 von 17 Kindern) eine gemischt bakteriell-virale Infektion nachgewiesen werden. Dabei ist zu beachten, dass bei manchen Kindern (7 von 17 Kindern, 41%) mehrere pathogene Bakterien nachgewiesen worden sind.

Bei den Patienten der Freiburger Population, bei denen ein pathogener Erreger nachgewiesen werden konnten, verteilen sich die wichtigsten wie in Abbildung 3-7 dargestellt. Da bei einzelnen Kindern mehrere pathogene Bakterien nachgewiesen werden konnten, sind hier Mehrfachnennungen vorhanden. Am häufigsten konnte bei 11 von 16 Kindern *S. pneumoniae* (69%) isoliert werden, gefolgt von Mykoplasmen, *S. aureus* und α -hämolyisierenden Streptokokken bei jeweils 3 von 16 Kindern (19%). *Moraxella catarrhalis* und koagulase-negative Staphylokokken wurden bei jeweils 2 von 16 Kindern (13%) gefunden. Die restlichen nachgewiesenen pathogenen Bakterien (bei 5 von 16 Kindern) sind in der Tabelle 3-5 unter „Andere“ zusammengefasst. Es handelte sich dabei jeweils einmal um *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus intermedius/ anginosus/ constellatus*).

Bei der Untersuchung der Resistogramme auf Penicillin-resistente Bakterien wurden in Freiburg kein einziges Mal Penicillin-resistente Pneumokokken gefunden. Bei 2 von 16 Kindern (13%) wurden allerdings Penicillin-resistente koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen.

In der französischen Population ist bei insgesamt 24 von 58 Kindern, (41%) der Kinder, ein positiver bakteriologischer Erregernachweis gelungen. Es gibt keine Angaben über die Häufigkeit einer rein viralen, gemischt bakteriell-viralen oder rein bakteriellen Infektionen. Es wurde für die Kinder aus Bordeaux jeweils nur ein bakteriologischer Erreger festgehalten. Es sind keine Angaben über eventuelle Mehrfachinfektionen vorhanden. Bei 12 von 24 Kindern (50%) handelte es sich dabei um *S. pneumoniae*, der nach dem Resistogramm in 50% der Fälle Penicillin-resistent war. Die anderen pathogenen Erreger waren bei 4 von 24 Kindern (17%) *S. aureus*, bei 5 von 24 Kindern β -hämolyisierende Streptokokken (21%) und bei einem Kind *Pseudomonas aeruginosa* (4%, 1 von 24 Kindern). Es ist zu beachten, dass bei zwei von 24 Kindern (8%) die Kultur für *Mycobacterium tuberculosis* positiv war. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass beide Kinder Ergüsse mit lymphozytärer Prädominanz hatten. Die Tabelle 3-5 gibt die Verteilung der nachgewiesenen bakteriologischen Erreger in beiden Ländern absolut und in Prozent, bezogen auf diejenigen Kinder, bei welchen ein bakteriologische Erreger nachgewiesen werden konnte, wieder. Die Abbildung 3-7 stellt die Häufigkeit der jeweils häufigsten Erreger in beiden Ländern graphisch dar.

bakteriologischer Erreger	Freiburg: n =	Freiburg: % von 16 Kindern	Bordeaux: n =	Bordeaux % von 24 Kindern
<i>S. pneumoniae</i>	11	69%	12	50%
<i>S. aureus</i>	3	19%	4	17%
Mykoplasmen	3	19%	0	0%
α -hämolisierende Streptokokken	3	19%	0	0%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	13%	0	0%
Koagulase-negative Staphylokokken	2	13%	0	0%
β -hämolisierende Streptokokken	0	0%	5	21%
<i>M. tuberculosis</i>	0	0%	2	8%
<i>P. aeruginosa</i>	0	0%	1	4%
Andere	5	31%	0	0%

Tabelle 3-5: Darstellung der Häufigkeit der einzelnen bakteriologischen Erreger absolut und in Prozent bezogen auf diejenigen Kinder, bei denen in Freiburg und Bordeaux ein bakteriologischer Erreger nachgewiesen werden konnte. Unter "Andere" sind folgende Bakterien für Freiburg zusammengefasst: *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus intermedius/ anginosus/ constellatus*.

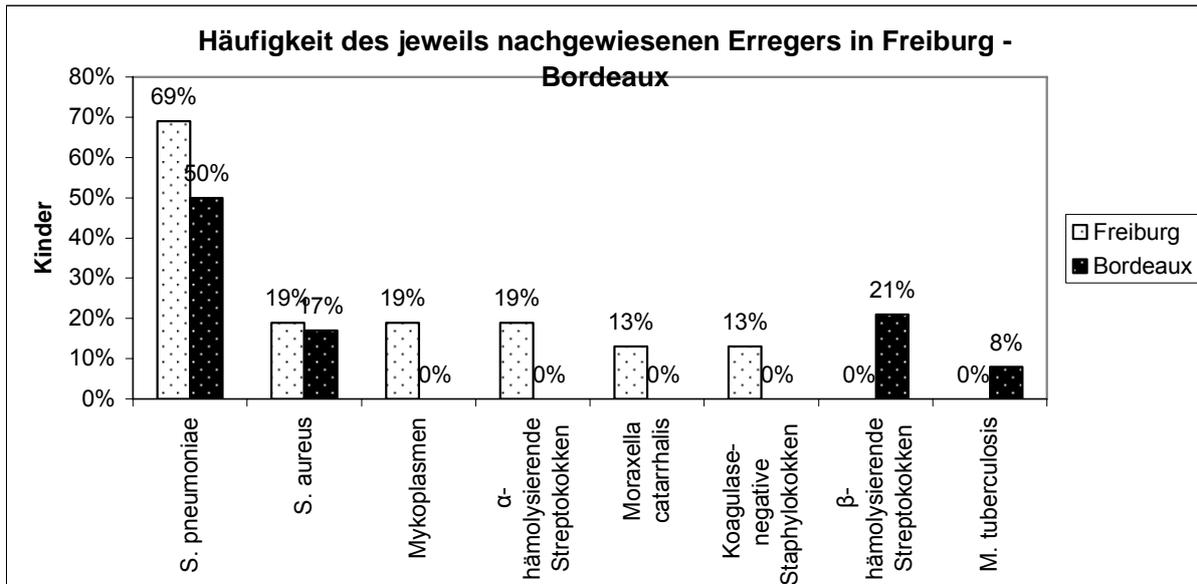


Abbildung 3-7: Wichtigste nachgewiesene bakteriologische Erreger und deren Häufigkeit bezogen auf diejenigen Patienten, bei denen ein bakteriologischer Erreger nachgewiesen wurde. Bei der Freiburger Population sind Mehrfachnennungen vorhanden. Wenn ein Keimgemisch in der Diagnostik aufgetreten ist, wurde es nicht aufgeführt.

Vergleichend kann man also sagen, dass sowohl am Hôpital Pellegrin Enfants in Bordeaux als auch am Zentrum für Kinderheilkunde der Uniklinik Freiburg *S. pneumoniae* am häufigsten als Erreger isoliert wurde.

3.2.3.3.3 Ergebnisse des virologischen Erregernachweises

In Freiburg wurden bei 5 von 28 Kindern (18%) ein Virus entweder durch Multiplex-PCR, Serologie oder Stuhluntersuchung gesichert. Dabei handelte es sich um Respiratory Syncytial-Viren, Epstein-Barr-Viren, Influenza-A-Viren und Rhino- und Adenoviren. Bei 2 Kindern konnten Rotaviren nachgewiesen werden, die jedoch als nicht pathogen für die Pleuropneumopathie gewertet wurden. Zur Vollständigkeit sind sie hier aufgeführt. Wie oben erwähnt wurde bei einem Kind der Nachweis zweier virologischer Erreger (EBV und Influenza-A-Viren) erbracht, jedoch kein bakterieller Erreger isoliert. Aufgrund dieser Tatsache ist eine Mehrfachnennung in der Tabelle 3-6 vorhanden, welcher man die Häufigkeit der einzelnen nachgewiesenen Viren entnehmen kann.

Bei der französischen Population wurde folgendermaßen vorgegangen. Es wurde notiert, ob ein viraler Infekt in der Zeit kurz vor (Tage bis maximal 4 Wochen) oder während der Pleuropneumopathie vorlag, ohne dass durch eine entsprechende Untersuchung, wie z.B. der Multiplex-PCR in Freiburg, ein Erreger gesichert wurde. Daher wurde bei insgesamt 31 von 58 Patienten (53%) anamnestisch eine Virusinfektion dokumentiert. Davon liegen bei 30 von 31 Kindern (97%) Daten

zur viralen Infektion vor, bei einem von 31 Kindern (3%) fehlen die Angaben. Dafür hatte ein Kind zwei virale Infekte gleichzeitig, weshalb es im Diagramm an dieser Stelle zu Mehrfachnennungen kommt. Bei 6 von den 30 Patienten (20%), bei denen es Angaben zur Virusinfektion gibt, lag klinisch bestätigt eine Infektion mit VZV (Windpocken) vor, bei einem von 30 Kindern (3%) wurde eine Infektion mit RS-Viren dokumentiert und 3 von 30 Kindern (10%) litten unter einer nachgewiesenen EBV-Infektion. Des Weiteren wurden gastrointestinale Virusinfekte bei 5 von 30 Kindern (17%) notiert, bei 7 von 30 Kindern (23%) ein grippaler Infekt und bei 9 von 30 Kindern (30%) ein Infekt der oberen Atemwege (Rhinitis, Rhinopharyngitis). Dabei ist zu beachten, dass das Kind mit dem positiven RS-Viren-Nachweis gleichzeitig einen gastrointestinalen Infekt hatte.

Eine graphische Darstellung dieser Daten ist in der Abbildung 3-8 gegeben.

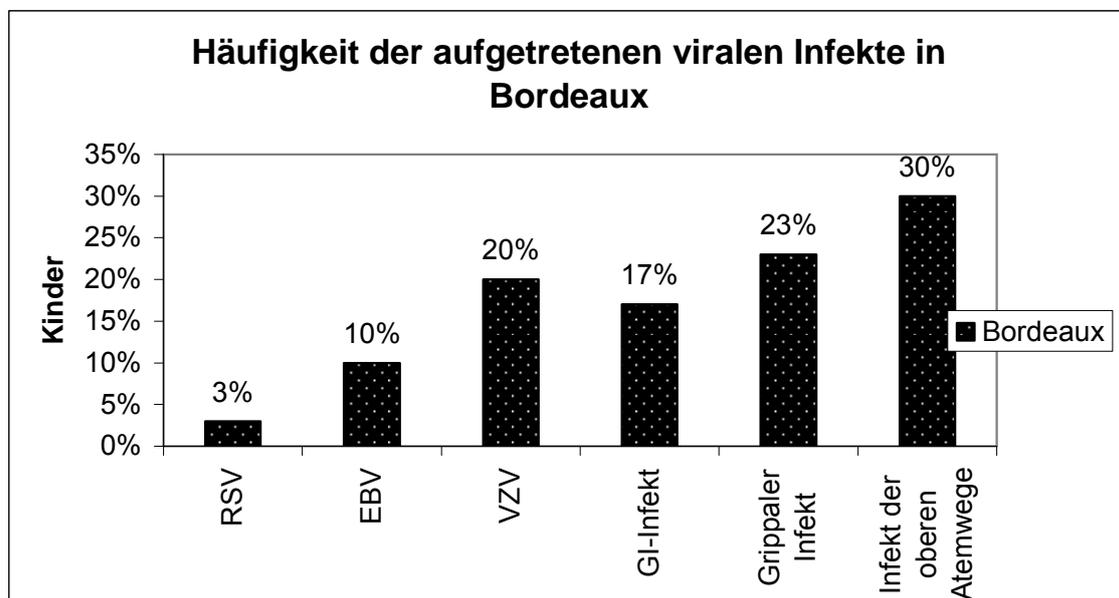


Abbildung 3-8: Virale Infekte maximal 4 Wochen vor oder während der Hospitalisation in Bordeaux. Die Informationen beziehen sich überwiegend auf klinische und anamnestische Angaben. Angegeben ist die Häufigkeit in Prozent, bezogen auf diejenigen 30 Kinder, bei denen es Daten über den viralen Infekt gibt. Mehrfachnennungen sind vorhanden.

Eine Zusammenstellung der nachgewiesenen virologischen Erreger beider Länder findet sich in der folgenden Tabelle 3-6.

Virus	Freiburg: n =	Freiburg: % von 5 Kindern	Bordeaux: n =	Bordeaux: % von 30 Kindern
Respiratory Synytial Virus	1	20%	1	3%
Ebstein-Barr-Virus	1	20%	3	10%
Influenza-A-Virus	1	20%	-	-
Rhino- und Adenovirus	1	20%	-	-
Rotavirus	2	40%	-	-
Varizella Zoster Virus	-	-	6	20%

Tabelle 3-6: Virologischer Nachweis in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der prozentuale Anteil des jeweils nachgewiesenen Virus bei denjenigen Kindern, bei welchen eine Virusinfektion mit Daten vorlag. Mehrfachnennungen sind vorhanden. Anmerkung: Da der Stichprobenumfang in Freiburg sehr klein war, besitzen die Angaben keine große statistische Relevanz.

3.2.3.3.4 Blutkulturen

Bei 18 von 28 Kindern (64%) in Freiburg wurde eine Blutkultur abgenommen, die in bei 3 von 18 Kindern (17%) positiv ausfiel. Bei 10 von 28 Kindern (36%) wurde keine Blutkultur abgenommen. Die in den Blutkulturen isolierten Erreger waren zweimal *S. pneumoniae* und einmal koagulase-negative Staphylokokken, wobei letzterer Befund als kontaminationsbedingt gewertet wird.

In Bordeaux wurden bei 55 von 58 Kindern (95%) Blutkulturen angelegt, die in 11% (6 von 55 Kindern) positiv waren. Bei 3 von 58 Kindern (5%) wurde keine Blutkultur angelegt. Für die französische Population wurde nicht explizit festgehalten, welche bakteriologischen Erreger durch die Blutkulturen allein nachgewiesen wurden.

3.2.4 Pleurapunktat

In Freiburg wurden 9 von 28 Kindern punktiert (31%), und es fand keine routinemäßige Analyse des Pleurapunktates mit LDH-, pH-Wert-, und Glucosemessung statt. Es gibt für einige Pleurapunktate lediglich Aussagen darüber, welche Zelltypen sich in dem Punktat befanden.

In Bordeaux wurden 46 von 58 Kindern (79%) punktiert und es fand meist routinemäßig eine Analyse des Pleurapunktates statt. Der makroskopische Aspekt wurde jedoch dokumentiert und eine zytologische und biochemische (pH-Wert, Glucose, LDH) Untersuchung wurden durchgeführt.

Eine zytologische Untersuchung des Pleurapunktates wurde dabei bei 31 von 46 Kindern (67%) durchgeführt. Bei der Analyse der Pleuraflüssigkeit in Bordeaux fanden sich im Mittel 22616 Zellen/ μ l (Range: 222/ μ l – 200000/ μ l), davon bei 24 von 31 Kindern (78%) eine Prädominanz neutrophiler Granulozyten, bei 6 von 31 Kindern (19%) eine lymphozytäre Prädominanz und bei einem von 31 Kindern (3%) eine monozytäre Prädominanz.

Bei 21 von 46 Kindern (46%) wurde das Pleurapunktat biochemisch untersucht. In der biochemischen Untersuchung der Flüssigkeit war in 95% der untersuchten Fälle (bei 20 von 21 Kindern) die Lactatdehydrogenase (LDH) über 200 U/l erhöht (im Mittel 19453 U/l, Range: 422 – 148880 U/l). Im Gegensatz dazu war der pH-Wert durchschnittlich nicht deutlich erniedrigt, er betrug im Mittel pH = 7,7 (Range: 7,1 – 8,5) und nur 19% der pH-Wert-Analysen betrug pH <7,2 (bei 4 von 21 Kindern). Der Glucosegehalt der Pleuraflüssigkeit war jedoch erniedrigt und betrug im Mittel 1,8 mg/dl (Range: 0 - 7,2 mg/dl).

3.3 Therapie

3.3.1 Invasive Therapie

Die nachfolgende Tabelle 3-7 gibt eine Übersicht über das therapeutische Vorgehen in Freiburg und Bordeaux im Vergleich.

	Kinder in Freiburg n =	Kinder in Bordeaux n =
O2-Gabe	15 von 28 (54%)	9 von 58 (16%)
Punktion	9 von 28 (31%)	46 von 58 (79%)
Erregernachweis im Punktat	3 von 9 (33%)	21 von 46 (46%)
Drainage	6 von 28 (21%)	37 von 58 (64%)
Fibrinolytika	2 von 6 (33%)	13 von 37 (35%)
Dekortikation per Thorakoskopie/ Thorakotomie	1 von 28 (4%)	21 von 58 (36%)
Lungenteilresektion	1 von 28 (4%)	0
Indikation zur Lobektomie	1 von 28 (4%)	0

Tabelle 3-7: Therapie-Übersicht in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. In Klammern steht der jeweilige prozentuale Anteil.

In Freiburg erhielten 15 von 28 Kindern (55%) eine Sauerstoff-Therapie und 4 von 28 Kindern (14%) sind intubiert worden. Es ist zu beachten, dass zwei Kinder bei Thorakotomie intubiert worden waren und ein Kind bei Entwicklung eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Ein weiteres Kind war im Rahmen einer Laparatomie intubiert worden, die Intubation erfolgte also nicht primär wegen einer Lungenpathologie. Es erhielten in Freiburg 9 von 28 Kindern (31%) eine Pleurapunktion, wobei in 3 von 9 Pleurapunktaten (33%) ein Erreger nachgewiesen werden konnte. Die restlichen 6 von 9 Punktate (66%) waren steril. In den drei positiven Fällen handelte es sich zweimal um *S. pneumoniae* und einmal um *S. pneumoniae* mit vergrünenden Streptokokken

In Frankreich erhielten insgesamt 9 von 58 Kindern (16%) eine Therapie mit Sauerstoff.

In Bordeaux wurden 46 von 58 Kindern (79%) punktiert. Dabei wurde in 46% (bei 21 von 46 Kindern) der untersuchten Pleuraflüssigkeiten ein Erreger nachgewiesen, in den verbleibenden 54% der Fälle (bei 25 von 46 Kindern) wurde kein pathogener Erreger gefunden. Bei 8 von 9 Kindern (89%) mit Pleurapunktion in Freiburg wurde eine Angabe über die abpunktierte Menge an Pleuraflüssigkeit gemacht, welche im Mittel 357,5 ml betrug (Range: 80-1200 ml).

Die Angaben bezüglich der abpunktierten Menge an Pleuraflüssigkeit fehlen für die französische Population.

In Freiburg wurden 6 von 28 Kindern mit einer Drainage entlastet (21%), von denen 2 Kinder perioperativ eine Drainage erhielten.

In der französischen Population wurden 37 von 58 Kindern mit einer Thoraxdrainage versorgt (64%). Diese wurde nach einer mittleren Zeitspanne von 4,3 Tagen nach ihrer Krankenhauseinweisung und 12,8 Tage nach dem Beginn der Symptomatik gelegt.

In Freiburg wurden bei 2 von 28 Kindern (7%) intrapleurale Fibrinolytika appliziert, dies entspricht 33% (2 von 6 Kindern) der Kinder mit Pleuradrainage. Es handelte sich bei den angewendeten Fibrinolytika einmal um Varidase und einmal um Streptokinase.

In Bordeaux erhielten 13 von den 37 Kindern, welche mit einer Thoraxdrainage versorgt wurden, (35%) intrapleurale Fibrinolytika nach einer mittleren Zeitspanne von 4,9 Tagen nach Einweisung ins Krankenhaus. Es ist nicht festgehalten worden, um welche Fibrinolytika es sich dabei handelte und in welcher Dosierung sie appliziert wurden. Nach Rückfrage wurde von Frau Dr. Bui erläutert, dass in Bordeaux systematisch Urokinase zur Fibrinolyse benutzt wird.

In Freiburg wurde ein Kind thorakoskopiert, allerdings war eine Dekortikation per Thorakoskopie in diesem Falle aufgrund des fortgeschrittenen Befundes nicht möglich. Deswegen wurde eine Dekortikation per Thorakotomie bei einem von 28 Kindern (4%) durchgeführt. In Bordeaux wurde bei 21 von 58 Kindern (36%) eine Dekortikation via Thorakoskopie durchgeführt.

In Freiburg erhielt ein Kind von 28 (4%) aufgrund eines nekrotisierenden Lungenabszesses im Lungensegment 10 des linken Lungenflügels und eines gekammerten Pleuraprozesses als Komplikation einer Oberlappenpneumonie eine Thorakotomie mit Lungenteilresektion des Segmentes 10 links.

In Folge des Pleuraempyems entwickelte ein weiteres Kind von 28 Kindern (4%) der Freiburger Population eine „destroyed lung“, worauf die Empfehlung zur Durchführung einer Lobektomie gegeben wurde.

Was die französische Population betrifft, wurden solche Einzelfälle wie für Freiburg genannt nicht gesondert notiert.

3.3.2 Antibiotische Therapie

3.3.2.1 Antibiotische Behandlung vor Einweisung ins Krankenhaus

In Freiburg erhielten 7 von 28 Kindern (25%) eine antibiotische Behandlung vor Beginn des Krankenhausaufenthaltes meist durch einen niedergelassenen Pädiater oder durch den Hausarzt.

In Bordeaux wurden 29 von 58 Kindern (50%) durch einen niedergelassenen Pädiater oder Hausarzt mit Antibiotika in den Tagen vor Einweisung ins Krankenhaus versorgt.

Die Abbildung 3-9 stellt die Verteilung derjenigen Kinder, die Antibiotika vor Krankenhauseinweisung erhalten haben, graphisch dar.

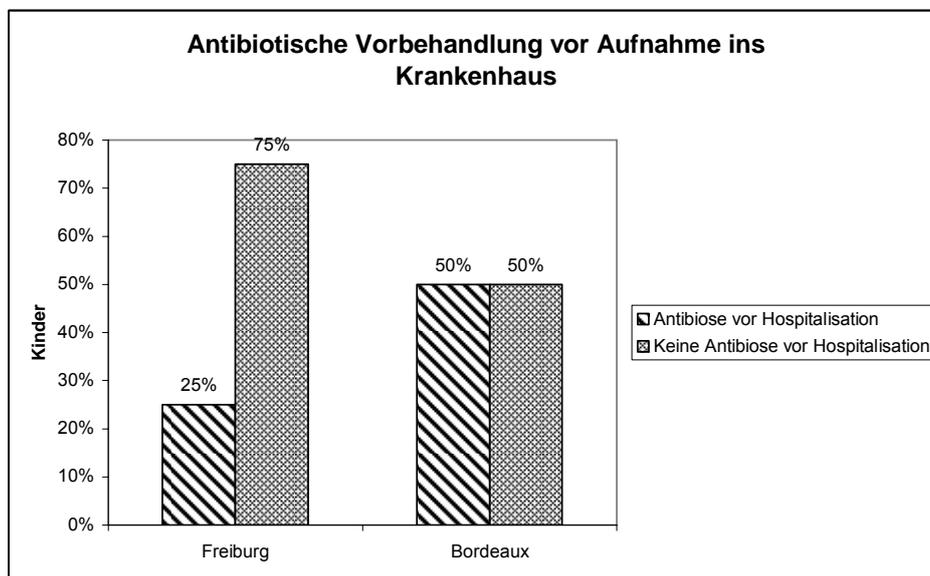


Abbildung 3-9: Antibiotische Vorbehandlung durch den niedergelassenen Pädiater oder Hausarzt in Bordeaux und Freiburg im Vergleich.

3.3.2.2 Antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthaltes

Nach Aufnahme in die Klinik erhielten alle Kinder in Freiburg eine antibiotische Therapie. Dabei handelte es sich bei allen Kindern bis auf eine Ausnahme um eine i.v.-antibiotische Therapie (96%). Die Dauer der Behandlung betrug im Mittel 17 Tage (Range: 3 – 38 Tage). Am häufigsten (22 von 28 Kinder, 79%) wurden Penicilline (Aminopenicilline mit oder ohne β -Lactamasehemmer) verschrieben, anschließend Cephalosporine der 2. Generation (11 von 28 Kinder; 39%) und Cephalosporine der 1. Generation (9 von 28 Kinder; 32%). Die Verteilung der verschriebenen Antibiotika ist in der Abbildung 3.11. dargestellt.

11 von 28 Kindern (39%) wurden mit Antibiotika nur einer einzigen Gruppe therapiert. Bei allen anderen Kindern (17 von 28 Kindern, 61%) wurden jeweils mehrere Antibiotikagruppen kombiniert, oder es wurde nacheinander mit Antibiotika unterschiedlicher Gruppen therapiert. Wenn man Aminopenicilline und Aminopenicilline mit β -Laktamase-Hemmer zusammenfasst, so erkennt man, dass insgesamt 22 von 28 Kindern (79%) mit dieser Antibiotikagruppe therapiert worden sind und nur 6 Kinder (21%) kein Antibiotikum der Penicillingruppe erhalten haben. Eine tabellarische Darstellung der einzelnen antibiotischen Präparate und die exakte Dauer pro Kind finden sich im Anhang 6.6.

In der französischen Population gehörten die meistbenutzten Antibiotika bei 40 von 58 Kindern (69%) zu den Cephalosporinen der 3. Generation. Am zweithäufigsten wurden Penicilline oder Aminopenicilline verschrieben (bei 21 von 58 Kindern, 36%). 15 von 58 Kindern (25%) erhielten das Reserveantibiotikum Vancomycin, wobei ein Kind anstelle von Vancomycin Teicoplanin erhielt, welches aber an dieser Stelle zu den Reserveantibiotika gezählt wurde. 13 von 58 Kindern (22%) erhielten ein Antibiotikum aus der Gruppe der Markolide. Besonders zu nennen ist, dass 3 von 58 Kindern (5%) jeweils mit Isoniazid und Rifampicin therapiert worden sind. Es handelt sich dabei um die beiden Kinder mit nachgewiesener Tuberkulose-Infektion und um ein Kind, bei dem der Verdacht darauf bestanden haben muss, *M. tuberculosis* aber nicht nachgewiesen werden konnte. Die Verteilung weiterer Antibiotika, die in Frankreich benutzt worden sind, ist der Abbildung 3-10 zu entnehmen. Es liegen keine Daten über die Dauer und Dosierung der antibiotischen Therapie für die französische Population vor.

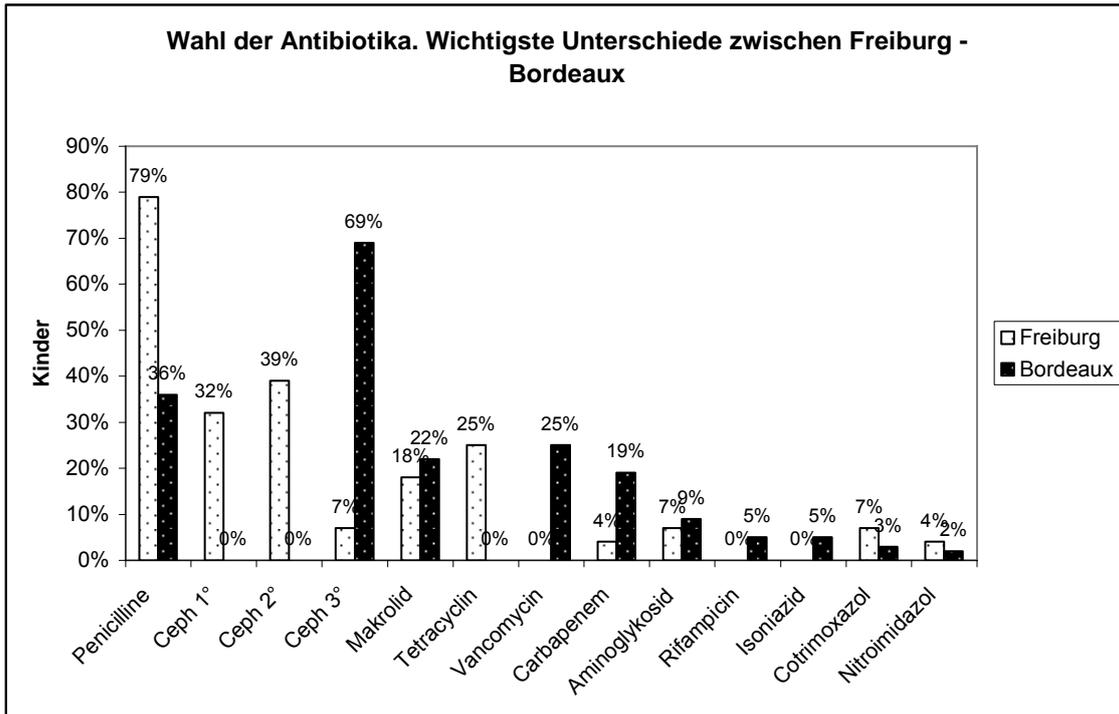


Abbildung 3-10: Prozentuale Häufigkeit der wichtigsten verschriebenen Antibiotika in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Bei 61% der Freiburger Kinder sind Mehrfachnennungen vorhanden.

3.3.3 Antiphlogistische Therapie

In Freiburg erhielten 12 von 28 Kindern (43%) Ibuprofen (als Ibuprofen oder Nurofensaft) in den Dosierungen zwischen 3 x 70mg/d und 4x400mg/d zur antiphlogistischen Therapie des Pleuraergusses.

Die nachfolgende Tabelle 3-8 gibt genaue Angaben über Dosierung und Dauer der antiphlogistischen Therapie der einzelnen Kinder wider. Im Mittel erhielten die Kinder über eine Dauer von 7,9 Tagen eine Dosis von 27,63 mg/kg/KG.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12
Dosierung mg/kg/KG	25	39	10	40	36	24	30	13,3	30	29
Dauer in Tagen	3	10	3	13	11	7	2	5	>4	17

Tabelle 3-8: Darstellung der Dosis und Dauer der Antiphlogistika derjenigen Kinder, die in Freiburg eine antiphlogistische Therapie des Pleuraergusses erhalten haben.

In Bordeaux erhielt kein einziges Kind Antiphlogistika zur Behandlung des Entzündungsprozesses.

Nach spezieller Nachfrage bei der Pneumopädiaterin Frau Dr. S. Bui (Service de Pneumologie, 5^{ème} A, C.H.U Pellegrin, Hôpital des Enfants, Bordeaux) wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass auf ihrer Station ein Pleuraempyem niemals mit NSAR behandelt wird: Manche Kinder haben jedoch vor Krankenhauseinweisung NSAR durch den niedergelassenen Pädiater oder Hausarzt in Bordeaux zur Fiebersenkung erhalten.

3.3.4 Steroidale Therapie

In Freiburg erhielten 5 von 28 Kindern (28%) mit Prednisolon i.v. eine generalisierte Steroidtherapie. In der nachfolgenden Tabelle 3-9 sind die Dosierung, Dauer in Tagen und die Indikation zusammengefasst. Leider war dies nicht in allen Fällen exakt rekonstruierbar.

Patient	Max. Dosierung in mg/kg/KG/Tag	Dauer in Tagen	Indikation
1	3,7	6	Antiinflammatorische Therapie im Rahmen eines ARDS durch Pneumokokkenpneumonie bei pulmonaler Hypertonie, Pleuraerguss
2	1	4	Versagen der antibiotischen und antiphlogistischen Therapie: weiterhin Fieber
3	1	unbekannt	Versagen der antibiotischen und antiphlogistischen Therapie: weiterhin Fieber
4	4,2	1	Unbekannt, Einzeldosis
5	unbekannt	1	Unbekannt, Einzeldosis

Tabelle 3-9: Dosierung und Dauer der steroidalen Therapie in Freiburg.

In Bordeaux werden Steroide ebenso wie NSAR nicht zur Therapie des Pleuraempyems eingesetzt. Nach spezieller Nachfrage wurde bestätigt, dass in Bordeaux kein einziges Kind nach Einweisung ins Krankenhaus Steroide erhielt.

3.4 Weiterer Verlauf und Nachsorge

3.4.1 Übersicht

In Freiburg erreichten die Kinder im Mittel 7,3 Tage nach Beginn des Krankenhausaufenthaltes die Apyrexie (Range: 0 – 23 Tage). In Bordeaux waren die Kinder im Durchschnitt nach 8,4 Tagen (Range: 1 – 29 Tage) fieberfrei. Es besteht bezüglich der Fieberdauer ab Hospitalisationsbeginn kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert: 0,51).

In Freiburg gibt es bei 21 von 28 Kindern (75%) Daten über den Verlauf nach dem Krankenhausaufenthalt. Für 7 Kinder gibt es keinerlei nachfolgende Untersuchungen (25%).

In Bordeaux wurde bei 10 von 58 Kindern (17%) festgehalten, dass sie „aus den Augen verloren“ wurden, und bei 6 von 58 Kindern (10%) fehlen Angaben, ob es eine Nachuntersuchung gab oder nicht. Das heißt bei 16 von 58 Kindern (28%) gibt es keine Nachuntersuchungen. 42 von 58 Kindern erhielten eine Nachuntersuchung (72%).

In der Tabelle 3-10 sind wichtige Daten zur Nachsorge zusammengefasst.

	Freiburg	Bordeaux
Apyrexie nach Hospitalisationsbeginn in Tagen im Mittel	7,3	8,4
Apyrexie nach Symptombeginn in Tagen im Mittel	13,4	15,6
Kinder ohne Nachsorge n =	7 von 28 Kindern (25%)	16 von 58 Kindern (28%)
Kinder mit Röntgenthoraxaufnahme n =	16 von 21 Kindern (76%)	38 von 42 Kindern (91%)
Kinder mit CT n =	3 von 21 Kindern (14%)	7 ₁ von 42 Kindern (17%)
Kinder mit Lungenfunktionsuntersuchung n =	9 bzw 7 ₂ von 21 Kindern (43%; 33%)	20 von 42 Kindern (48%)

Tabelle 3-10: Übersicht über die Nachsorge von Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Mehrfachnennungen sind vorhanden.

3.4.2 Bildgebende Diagnostik

76% der Kinder der deutschen Population, welche nachuntersucht wurden (16 von 21 Kindern) erhielten eine Röntgenthoraxaufnahme im Rahmen der Nachuntersuchungen. Die Dauer bis zum letzten dokumentierten bildgebenden Verfahren betrug im Mittel 35 Tage (Range: 11 – 139 Tage).

¹ Die Daten liegen lückenhaft vor.

² 9 Kinder erhielten vor, während oder nach Krankenhausaufenthalt eine Lungenfunktionsdiagnostik, 1 Kind wurde aus der Wertung genommen, 7 Kinder erhielten eine Lungenfunktionsdiagnostik nach Krankenhausaufenthalt und sind in der Wertung.

Dabei wurde bei 4 von 16 Kindern (25%) nach einer mittleren Zeitspanne von 21,5 Tagen (Range: 14 – 34 Tage) ein Normalbefund diagnostiziert. Bei den 12 restlichen Kindern von 16 Kindern (75%) waren in der abschließenden Röntgenthoraxaufnahme noch Veränderungen sichtbar: bei 8 von 17³ Kindern (44%) war ein Resterguss sichtbar. Bei keinem Kind gab es Hinweise auf ein Restinfiltrat, jedoch war bei 3 von 16 Kindern (19%) ein Zwerchfelltiefstand als Zeichen einer Überblähung des Lungenparenchyms sichtbar. Bei 5 von 16 Kindern (31%) mit Röntgenthorax hatten narbige Veränderungen im Lungenparenchym und schließlich präsentierten 6 von 16 Kindern (38%) eine pleurale Verdickung.

Von der französischen Population erhielten 38 von 42 Kindern (91%) eine Röntgenthoraxaufnahme in der Nachsorge. Davon wurde bei 16 von 38 Kindern (42%) eine „positive Entwicklung“ nach 6 Monaten festgehalten, die nicht näher definiert wurde. Allerdings behielten 22 von 38 Kindern (58%) eine Abstumpfung des Randwinkels in der Kontrollröntgenthoraxaufnahme. Dies wurde als Resterguss gewertet.

In der nachfolgenden Tabelle 3-11 sind die wichtigsten Befunde der Röntgenthoraxaufnahme zusammengefasst.

³ es gab nur 16 Röntgenthoraxaufnahmen in der Nachsorge, bei einem Kind jedoch wurde ein Resterguss in der Sonographie dargestellt, weshalb dieser hier mit aufgeführt wurde.

	Kindern in Freiburg n =	Kinder in Bordeaux n =
Röntgen-Thorax-Aufnahmen	16 von 21 (76%)	38 von 42 (91%)
Normalbefund	4 von 16 (25%)	16 von 38 (42%)
Resterguss	8 von 16 (50%)	22 von 38 (58%)
Zwerchfelltiefstand als Zeichen einer Überblähung	3 von 16 (19%)	-
Narbige Veränderungen	5 von 16 (31%)	-
Pleurale Verdickung	6 von 16 (38%)	-

Tabelle 3-11: Befunde in den Kontroll-Röntgenthoraxaufnahmen im Rahmen der Nachsorge in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Cave: Die Dauer bis zum letzten dokumentierten bildgebenden Verfahren in Freiburg betrug im Mittel 35 Tage. In Bordeaux fand die Untersuchung 6 Monate nach Krankenhausaufenthalt statt.

3 der 21 Kinder (14%), bei welchen Daten über die Nachuntersuchungen vorhanden sind, erhielten in Freiburg ein CT in der Nachuntersuchung, wobei die Indikation für ein CT sehr streng gestellt wurde, nämlich nur bei Kindern mit schwerwiegendem Krankheitsverlauf. Bei den beiden Kindern (2 von 3 Kinder, 67%), bei denen das CT ca. 5 bzw. 22 Monate nach Krankenhausaufenthalt gefahren wurde, waren lediglich postentzündlich narbig-schwielige Veränderungen zu sehen. Dies wurde als „nicht schwerwiegende Veränderungen“ klassifiziert. Bei dem einen Kind (1 von 3 Kindern, 33%), bei dem das CT nur 10 Tage nach Hospitalisationsende gefahren wurde, waren sowohl ein Resterguss als auch ein Restinfiltrat sichtbar.

Bei der französischen Population wurde bei 7 von 42 Kindern (17%) ein CT durchgeführt, in dem bei 4 von 7 Kindern (57%) die Befunde als Befunde mit „schwerwiegenderen Folgen, Typ Persistenz von Ventilationsstörungen“ charakterisiert wurden. Davon wurde bei einem Kind von 7 Kindern (14%) etwas genauer eine Segmentatelektase festgehalten. Bei den anderen 3 Kindern von 7 Kindern (43%) wurde nicht näher auf die der „schwerwiegenden Folge“ zugrunde liegende Pathologie eingegangen.

Bei einem Kind der deutschen Population (1 von 28 Kindern, 4%) wurde die Indikation zur Lobektomie gestellt, die aber auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt wurde. Es gibt keine Daten über die weitere Entwicklung dieses Kindes.

In Frankreich wurde bei keinem Kind die Indikation zur Lobektomie gestellt, oder eine Lobektomie durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle 3-12 sind zusammenfassend die diagnostischen Untersuchungen mit ihren Ergebnissen dargestellt.

		Total n =	Schwerwiegende Befunde bei Kindern n =	Normal bei Kindern n =
Röntgenthorax	Freiburg:	16	12 (75%)	4 (25%)
	Bordeaux:	38	22 (58%)	16 (42%)
CT	Freiburg:	3	1 (33%)	2 (67%)
	Bordeaux:	7	4 (57%)	3 (43%)
Lungenfunktion	Freiburg:	7	1 (14%) (leichte periphere obstruktive Ventilationsstörung)	3 (43%)
	Bordeaux:	20	12 (60%) (sekundäre bronchiale Hyperreaktivität)	8 (40%)

Tabelle 3-12: Zusammenstellung der Diagnostik und der Ergebnisse zur Nachuntersuchung in Freiburg und Bordeaux.

3.4.3 Lungenfunktion

Bei 9 von 28 Patienten (32%) aus Freiburg gibt es insgesamt eine oder mehrere spirometrische Untersuchungen während oder nach Krankheitsende. Bei nur 7 von 28 Kindern (25%) gibt es Lungenfunktionsuntersuchungen nach Krankheitsende⁴, denn 12 von 28 Kindern (43%) waren jünger als 6 Jahre und somit zu jung, als dass eine Lungenfunktionsdiagnostik möglich gewesen

wäre. Somit erhielten 7 von 16 Kindern (44%), bei denen es untersuchungsspezifisch möglich gewesen wäre, eine Lungenfunktionsuntersuchung. Die erste Lungenfunktion wurde im Mittel 57,6 Tage nach Entlasstag aus dem Krankenhaus durchgeführt (Range: 7 – 111Tage).

In der nachfolgenden Tabelle 3-13 finden sich genaue Angaben zur ersten spirometrischen Untersuchung dieser 7 Kinder nach Krankenhausaufenthalt. Dabei stellen FVC die forcierte Vitalkapazität und FEV1 das in einer Sekunde ausgeatmete Volumen dar (= forciertes expiriertes Volumen der ersten Sekunde). FEF50 repräsentiert bei der Aufzeichnung des maximalen expiratorischen Flusses gegen das Volumen (Fluss-Volumen-Diagramm) den expiratorischen Fluss bei 50% des ausatembaren Volumens. D% gibt jeweils die Abweichung vom altersentsprechenden Normwert wider.

Patient	Tage nach Entlassung	FVC	D% FVC	FEV1	D% FEV1	FEF 50	D% FEF50
1, m: 15 7/12 Jahre	41	2,34	-37,3	2,34	-24,4	4,69	4,69
2, m: 8 1/3 Jahre	59	1,68	-6,2	1,56	3,3	2,25	2,25
3, w: 9 ¼ Jahre	48	1,56	-41,9	1,36	-40,6	1,78	1,78
4, m: 13 1/3 Jahre	42	3,96	-1	3,12	-5,9	3,27	3,27
5, m: 4 ½ Jahre	111	1,15	3	0,95	0,4	0,8	0,8
6, w: 7 ½ Jahre	95	1,29	-58,5	1,08	-59,1	1,27	1,27
7, m: 12 7/12 Jahre	7	2,38	-36,3	1,84	-40,5	1,7	1,7

Tabelle 3-13: Absolute Werte und Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert bei der ersten spirometrischen Untersuchung nach Krankenhausaufenthalt.

In der folgenden Abbildung 3-11 sind die Abweichungen der FVC und FEV1 vom altersentsprechenden Normwert der einzelnen Patienten dargestellt.

⁴ Ein Mädchen der 9 Patienten mit Lungenfunktionsdiagnostik wurde aus der Wertung herausgenommen.

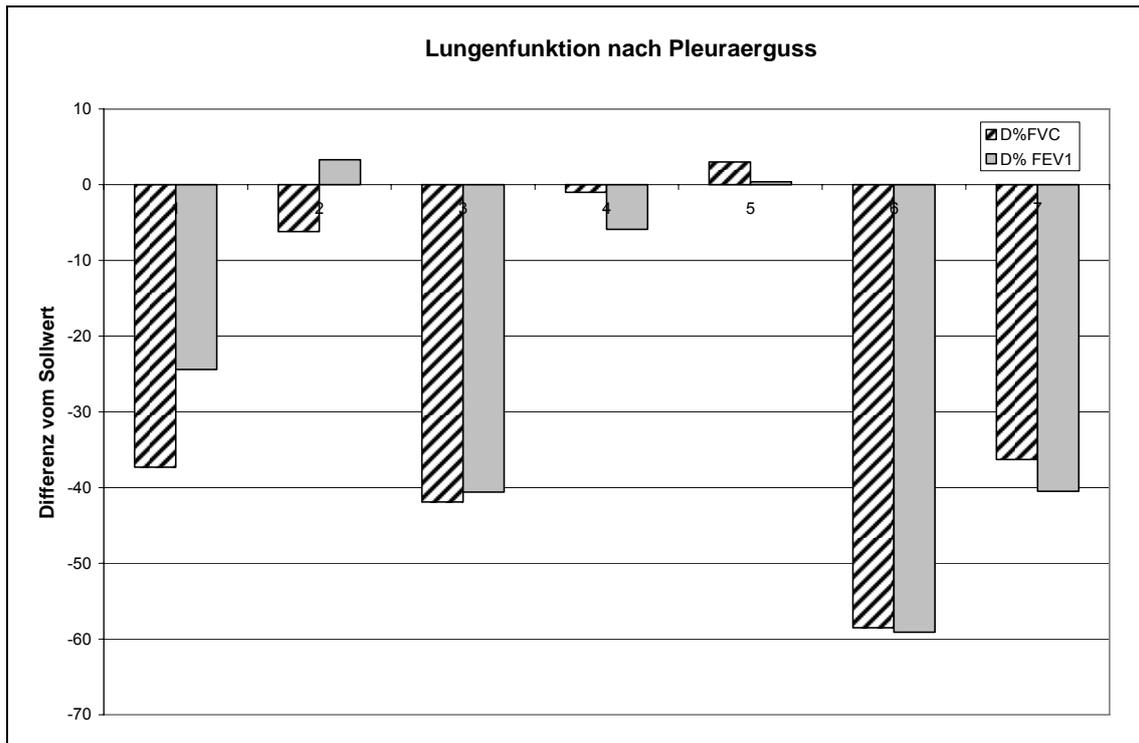


Abbildung 3-11: Abweichungen der FVC und FEV1 vom altersentsprechenden Normwert.

Bei der französischen Population wurde bei 20 von 58 (34%) Kindern eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt. Es liegen hier allerdings nur Befunde vor und keine Einzelwerte. Bei 12 dieser 20 Kinder (60%) gibt es Hinweise auf eine sekundäre bronchiale Hyperreaktivität. 40% der Kinder (8 von 20 Kindern) hatten eine normale Lungenfunktion in der Spirometrie.

3.5 Individuelle Krankheitsverläufe

3.5.1 Darstellung der Lungenfunktion im Verlauf einzelner Patienten aus Freiburg

3.5.1.1 Patientin 1: w, 7 6/12 Jahre alt

Bei dieser Patientin handelte es sich um 7 6/12 Jahre altes Mädchen mit einer bekannten Tracheomalazie, Zustand nach Ösophagusatresie Typ IIIb und Aortosternopexie und rezidivierenden Pneumonien in der Anamnese. Zuletzt war sie im Mai 2002 stationär in Freiburg betreut worden. Deswegen gibt es eine Lungenfunktionsdiagnostik, die am 16.7.2002 durchgeführt wurde, was vor Krankheitsbeginn am 17.10.2002 lag. Die beiden anderen Datensätze der Lungenfunktionsdiagnostik stammen aus dem Zeitraum nach Krankheitsende (24.10.2002). In der

Tabelle 3-14 sind die absoluten Werte dargestellt und in der Abbildung 3-12 die Angaben in D%. Man kann erkennen, dass es nach der Pneumonie mit Pleuraerguss zu einer Normalisierung der Lungenfunktion kam.

Datum	FVC	D% FVC	FEV1	D% FEV1	FEF 50	D% FEF50
16.07.200 2	1,04	-66,5	0,96	-63,6	1,46	-60,7
28.01.200 3	1,29	-58,5	1,08	-59,1	1,27	-65,8
13.07.200 6	1,92	-38,3	1,63	-38,2	1,65	-55,6

Tabelle 3-14: Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patientin 1.

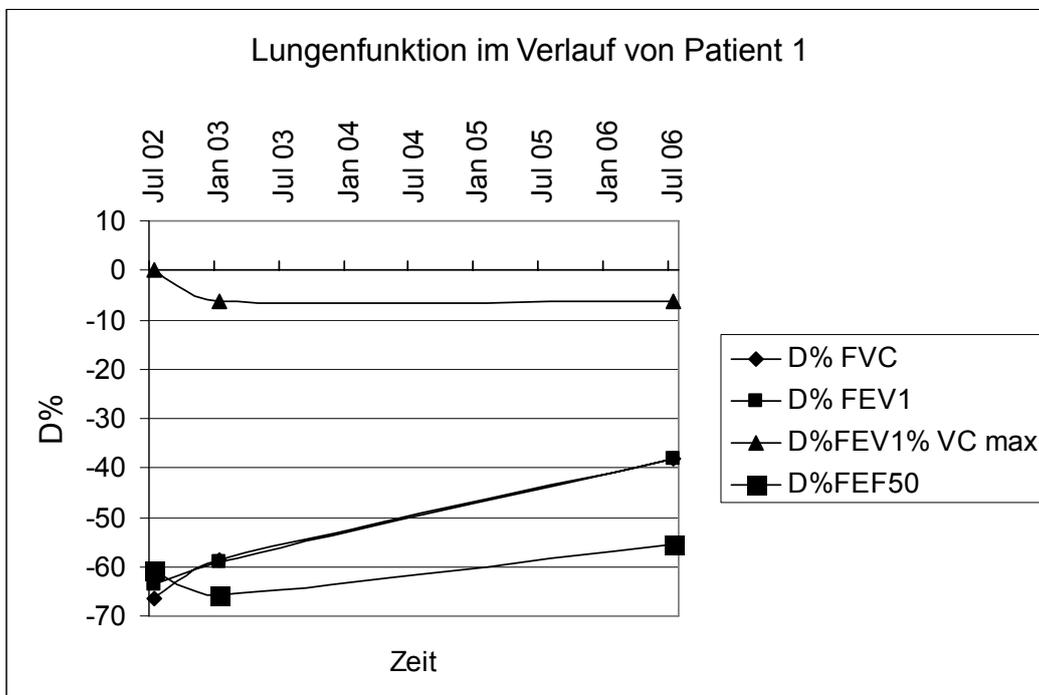


Abbildung 3-12: Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patientin 1.

3.5.1.2 Patientin 2: w, 9 3/12 Jahre

Die Patientin wurde aus Lörrach aufgrund einer therapieresistenten Pleuropneumonie überwiesen. Im CT wurde ein ausgeprägter Pleuraerguss links mit Kompressionsatelektasen des linken Unterlappens gesehen. Es konnte kein Erreger bei ihr nachgewiesen werden. Aufgrund eines abgekapselten und gekammerten Pleuraempyems waren die drei Versuche der Pleurapunktion nicht erfolgreich. Daraufhin wurde per Thorakoskopie eine Dekortikation durchgeführt, welche ebenfalls nicht effizient war. Daher wurde ihre Lunge in der offenen Thorakotomie vollständig mobilisiert und eine Dekortikation des Unter- und Oberlappens vorgenommen. Nach der Operation erholte sich das Mädchen schnell und konnte nach 4 Tagen entlassen werden.

Die nachfolgende Tabelle 3-15 stellt die Entwicklung der absoluten Parameter dar. In Abbildung 3-13 sind die relativen Werte in ihrem Verlauf veranschaulicht. Man kann erkennen, dass es nach der Pneumonie mit Pleuraerguss auch bei diesem schweren Verlauf zu einer Normalisierung der Lungenfunktion kam.

Datum	FVC	D% FVC	FEV1	D% FEV1	FEF50	D% FEF50
11.03.200 4	1,56	-41,9	1,36	-40,6	1,78	-46,3
18.11.200 4	1,7	-36,8	1,51	-34	1,8	-45,8
20.04.200 6	2,17	-19,1	1,98	-13,4	2,51	-24,2

Tabelle 3-15: Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patientin 2.

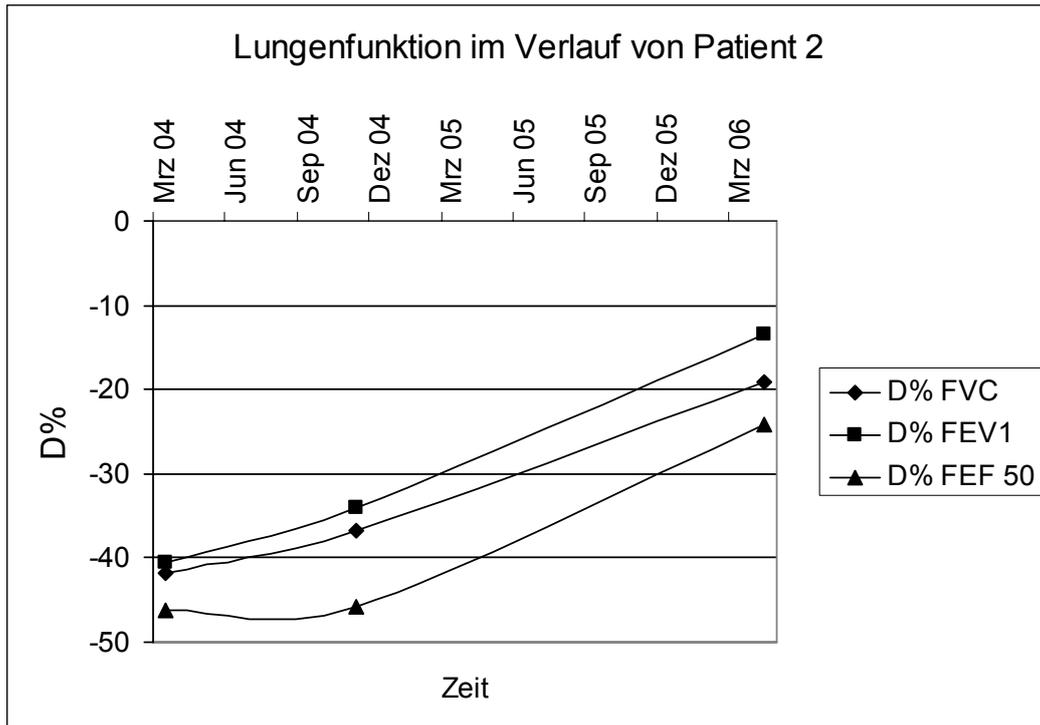


Abbildung 3-13: Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patientin 2.

3.5.1.3 Patient 3: m, 14 4/12 Jahre

Bei diesem Patienten liegen eine spirometrische Untersuchung vom Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes und eine Untersuchung nach 42 Tagen nach Krankenhausaufenthalt vor. Bei dem Jungen wurde am 5.2.03 eine Oberlappenpneumonie links diagnostiziert, auf die eine antibiotische Therapie mit Roxithromycin für 20 Tage erfolgte. Er entwickelte als Komplikation einen ausgeprägten nekrotisierenden Lungenabszess im Lungensegment 10 des linken Lungenflügels und zusätzlich einen gekammerten Pleuraprozess, der in der Bildgebung als Schwarte oder Empyem interpretiert wurde. Deswegen wurde er am 21.3.03 in die Klinik eingewiesen. Aufgrund dieser Pathologie erfolgte eine Thorakotomie mit Lungenteilresektion des Segmentes 10 links, in dem sich histologisch ein BOOP-Syndrom fand. Es konnte intraoperativ kein Erreger nachgewiesen werden. Nach 15 Tagen Krankenhausaufenthalt wurde er in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Bei diesem Patienten wurde in der letzten Lungenfunktionsuntersuchung eine leichte periphere obstruktive Ventilationsstörung diagnostiziert, sonst war der Befund normal. Die Daten dieses Patienten sind in Tabelle 3-16 und Abbildung 3-14 abgebildet.

Datum	FVC	D% FVC	FEV1	D% FEV1	FEF 50	D% FEF50
26.03.2003	3,68	-8,1	3,04	-8,3	3,87	-5,3
16.05.2003	3,96	-1	3,12	-5,9	3,27	-22

Tabelle 3-16: Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patient 3.

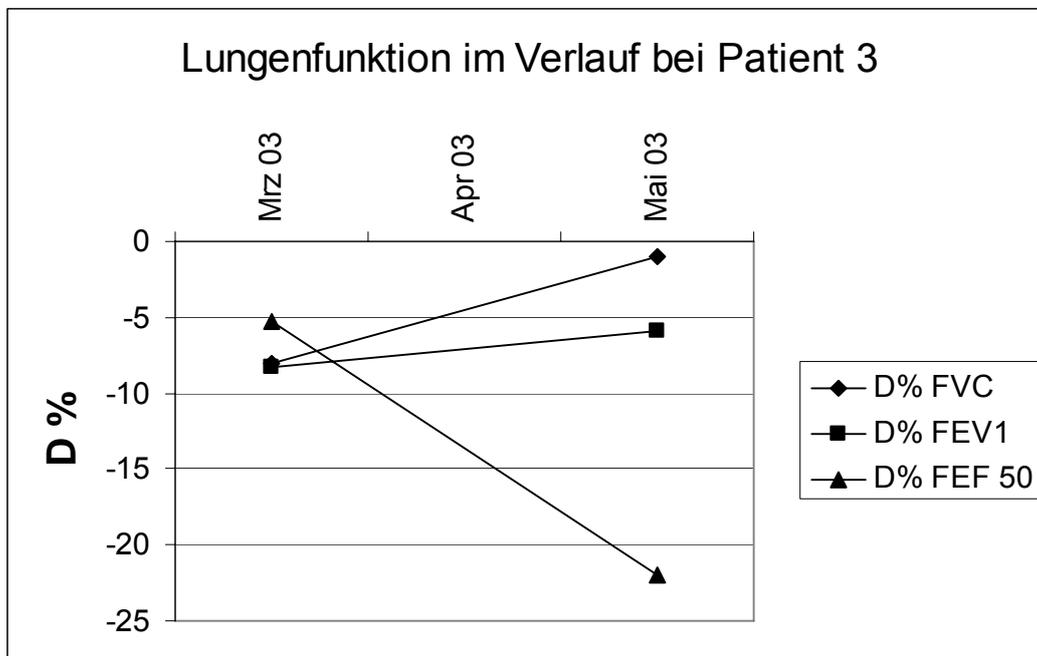


Abbildung 3-14: Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 3.

3.5.1.4 Patient 4: m, 7 8/12 Jahre

Dieser Patient wurde in einer ersten Krankheitsepisode wegen einer Pneumonie mit Pleuraerguss mit i.v.-antibiotischer Therapie behandelt und nach Hause entlassen. Eine Woche später wurde er erneut ins Krankenhaus eingewiesen, da es nach Antibiotikaabsetzung zu einem erneuten Fieberanstieg kam.

Ein neu angefertigtes CT zeigte eine Läsion, die als chronisch karnifizierende Pneumonie zu werten war. Er wurde erneut i.v.-antibiotisch behandelt, und in der radiologischen Kontrolle zeigte sich eine bessere Belüftung im Bereich des linken Unterlappens. Die chronischen Lungenveränderungen waren allerdings weiterhin nachweisbar. Wegen der chronischen Pneumonie war eine Bronchoskopie mit Lungen-Szintigraphie indiziert. Es wurde eine „destroyed lung“ diagnostiziert. In der Szintigraphie zeigte sich eine deutliche Reduktion sowohl der Durchblutung, als auch der Ventilation des linken Unterlappens. Da in der Bronchoskopie auch leichte Veränderungen im Mittel- und Oberlappen gesehen wurden, wurde zu einer zügigen elektiven OP geraten. Diese wurde allerdings von den Eltern abgelehnt.

Für diesen Patienten liegen eine Lungenfunktion vom Zeitraum zu Anfang des zweiten Krankenhausaufenthaltes und eine Lungenfunktion am Tag der Entlassung des zweiten Krankenhausaufenthaltes nach Hause vor. Die Indikation zur elektiven OP wurde nach der 2. Lungenfunktionsuntersuchung gestellt. In der folgenden Tabelle 3-17 und Abbildung 3-15 sind die Daten der Lungenfunktionsuntersuchungen tabellarisch und graphisch dargestellt. Bei diesem Patienten war bei Entlassung aus dem Krankenhaus eine Normalisierung der Lungenfunktion zu beobachten.

Datum	FVC	D% FVC	FEV1	D% FEV1	FEF 50	D% FEF50
25.02.200 4	0,73	-54,1	0,72	-46,5	1,85	-12,6
08.03.200 4	1,45	-8,9	1,44	7,1	2,45	15,8

Tabelle 3-17: Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patient 4.

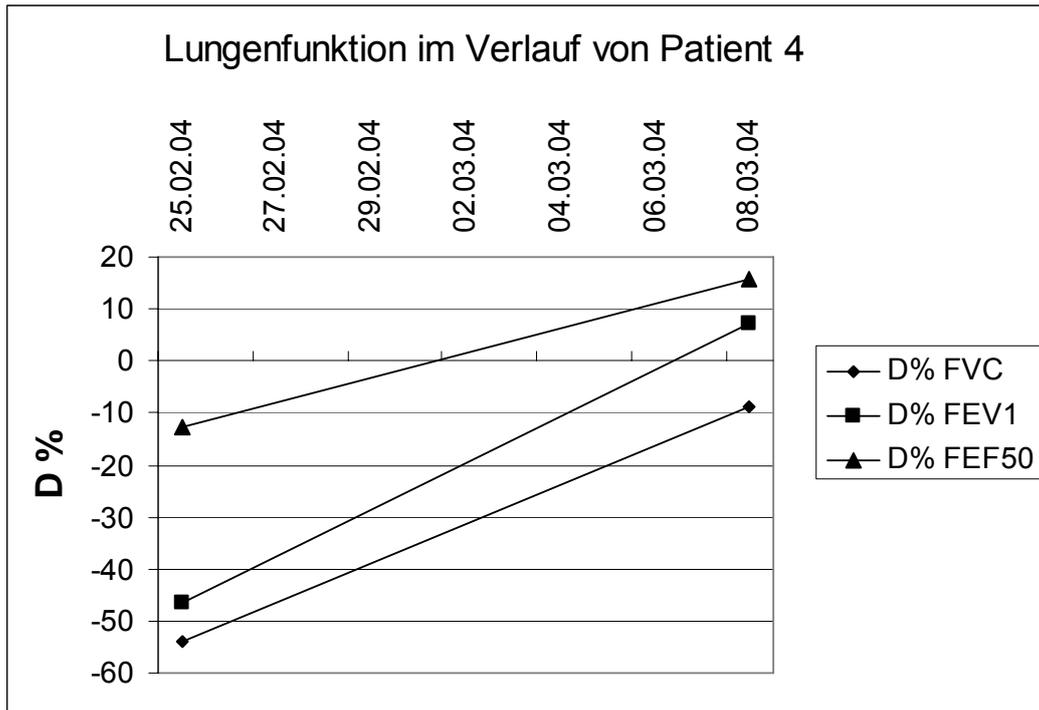


Abbildung 3-15: Abweichungen der FVC, FEV1, und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 4.

3.5.2 Kasuistiken von Patienten aus Freiburg

3.5.2.1 Kasuistik 1

Ein 10 11/12 Jahre altes Mädchen entwickelte am Abend des 21.02.2006 akute Mittel- und Unterbauchschmerzen mit Fieber bis zu 40°C. Am Folgetag erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus Emmendingen durch den Hausarzt bei Verdacht auf akutes Abdomen. Im Krankenhaus wurden radiologisch und sonographisch Zeichen eines massiven Dünndarmileus bei deutlicher Leukozytose, einem CRP von 350mg/l und Proteinurie festgestellt.

Es wurde notfallmäßig eine explorative Laparotomie durchgeführt, die eine diffuse eitrige Vierquadrantenperitonitis mit Dünndarmileus zeigte. Im intraabdominellen Abstrich wurden Pneumokokken nachgewiesen.

Trotz Aufstellung verschiedener Hypothesen blieben die Ätiologie und Genese der Peritonitis im Unklaren. Eine Perforation wurde ausgeschlossen. Es gab keinen Anhalt für eine Immunschwäche, eine funktionelle Asplenie, einen gynäkologischen Entzündungsherd oder die Erstmanifestation eines M.Crohn. Nach der Laparotomie wurde das Mädchen in das Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg verlegt. Im weiteren Verlauf erhielt sie eine antibiotische

Therapie mit Unacid und Clont über 14 Tage. Der übrige internistische Untersuchungsbefund war unauffällig. Nach 9 Tagen war sie fieberfrei und wurde in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen mit einer oralen Antibiotikatherapie (Unacid) bis zum Erreichen von Tag 14 der antibiotischen Therapie. Eine pulmonale Beteiligung lag bei Entlassung aus dem Krankenhaus nicht vor.

Am 15.3.06 erfolgte die Wiederaufnahme der Patientin zur Abklärung intermittierend auftretender Bauchschmerzen bei deutlich eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Bei weiterhin erhöhten Entzündungsparametern des Blutes (Leukozyten 18,8G/l, CRP 30mg/l) war kein neues Fieber aufgetreten. Der körperliche Untersuchungsbefund, insbesondere der pneumologische, war unauffällig. Auf der Suche nach dem Entzündungsherd wurde in der Thorax-Sonographie ein Pleuraerguss links von ca. 3,3 cm dargestellt, der im Röntgen-Thorax bestätigt und mit einer Menge von ca. 500ml angegeben wurde. Im Röntgen-Thorax zeigten sich ebenfalls ein abgestumpfter Randwinkel rechts und ein neu aufgetretenes Infiltrat des posterobasalen Unterlappens links, das auf dem präoperativ angefertigten CT vor Laparatomie noch nicht sichtbar war. Im MRT-Abdomen und Sono-Abdomen wurden keine fokalen Läsionen an Oberbauchorganen dargestellt.

Am 17.3.06 wurde eine diagnostische Pleurapunktion durchgeführt bei Verdacht auf eine möglicherweise der Pneumokokkenperitonitis folgenden Begleitpneumonie. Es wurden 80ml seröse Flüssigkeit gewonnen. In der Analyse zeigten sich massenhaft Erythrozyten, allerdings keine kernhaltigen Zellen. Die Kultur war negativ, insbesondere konnten keine Pneumokokken nachgewiesen werden.

Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes trat keine erneute Fieberepisode auf, und bei deutlicher AZ-Verbesserung und Sterilität des Pleurapunktates wurde keine neue antibiotische Therapie durchgeführt. Nach weiteren 6 Tagen Krankenhausaufenthaltes wurde sie in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Im Rahmen der Nachsorge wurde am 6.4.06 (17 Tage nach Krankenhausaufenthalt) ein Röntgen-Thorax angefertigt, in dem noch eine Randwinkelschwiele oder Randwinkelerguss links dargestellt wurden. Das Infiltrat im linken Unterlappen war vollständig zurückgegangen.

3.5.2.2 Kasuistik 2

Am 6.8.03 wurde der Patient (12 7/12 Jahre, männlich). in die Kinderabteilung St. Hedwig wegen starker Thoraxschmerzen, Fieber seit 4 Tagen, AZ-Verschlechterung und Dyspnoe eingewiesen. Dort wurde eine Lobärpneumonie diagnostiziert und eine i.v. Antibiose mit Doxycyclin bei einem

CRP von 23,9mg/dl begonnen. Die Sonographie zeigte einen ausgeprägten Pleuraerguss links basal mit fraglich organisierenden Strukturen.

Bei persistierendem, zusätzlichem O₂-Bedarf und Pleuraerguss wurde mehrmals versucht den Pleuraerguss zu punktieren. Im Verlauf entwickelte der Patient Schonhaltung und Schmerzen links thorakal, weshalb er wegen des Verdachts auf Pneumothorax nach Freiburg in das Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde verlegt wurde.

Der Verdacht auf Pneumothorax wurde nicht bestätigt. Er entwickelte am darauffolgenden Tag zunehmenden O₂-Bedarf, weshalb er eine Atemhilfe mit Masken-CPAP mit maximalem FiO₂ von 70% erhielt. Am 12.8.03 wurde die Atemunterstützung bei klinischer Besserung beendet. Die antibiotische Therapie mit Doxycyclin i.v. wurde weitergeführt und am 8.8.03 zusätzlich Cefotiam eingeführt. In Pleurapunktat und Sputum wurden Pneumokokken und vergrünende Streptokokken nachgewiesen.

Im weiteren Verlauf kam es unter i.v.-antibiotischer Therapie mit Cefotiam und Doxycyclin zur klinischen Besserung und zum Rückgang der Entzündungsparameter. Es zeigte sich jedoch keine Befundbesserung in den radiologischen Verlaufskontrollen. Am 14.8.03 wurde er von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt. In der Sonographie des Thorax wurde ein ausgedehnter Erguss (gemessenes Volumen 167ml) links dargestellt. Im Liegen gemessen reichte er ca. 12 cm nach cranial (5,6 x 4,45cm).

Im CT-Thorax zeigten sich ein ausgedehnter, z.T. gekammerter Erguss links und eine komplette Atelektase bei pneumonischen Infiltraten im linken Unterlappen mit Carnifizierung des Parenchyms.

In der Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage am 22.8.03 wurde Sekret mobilisiert und es wurden Abszess-Streptokokken (*Streptococcus anginosus/intermedius/constellatus*, Keimzahl 10⁶/ml) nachgewiesen. Im mikroskopischen Befund befanden sich zahlreiche Flimmerepithelien, zahlreiche Granulozyten, vereinzelte Makrophagen und vereinzelte Gram-positive Kokken.

Die Therapie wurde auf Cefuroxim i.v. umgestellt. Nach 23 Tagen wurde er mit einer oralen Antibiotikatherapie (Amoxypen für weitere 14 Tage) entlassen.

Im Rahmen der Nachsorge gibt es Untersuchungen über eine Zeitspanne von 139 Tagen. Im letzten Thorax-CT vom 14.01.04 fanden sich noch diskrete postentzündlich-schwielige Veränderungen im linken Lungenunterlappen. Es gab keine nachweisbaren Schwartenbildungen und keine Lymphknoten. Von diesem Patienten liegen mehrere Lungenfunktionsuntersuchungen vor, deren Verlauf in der folgenden Abbildung 3-16 angegeben ist.

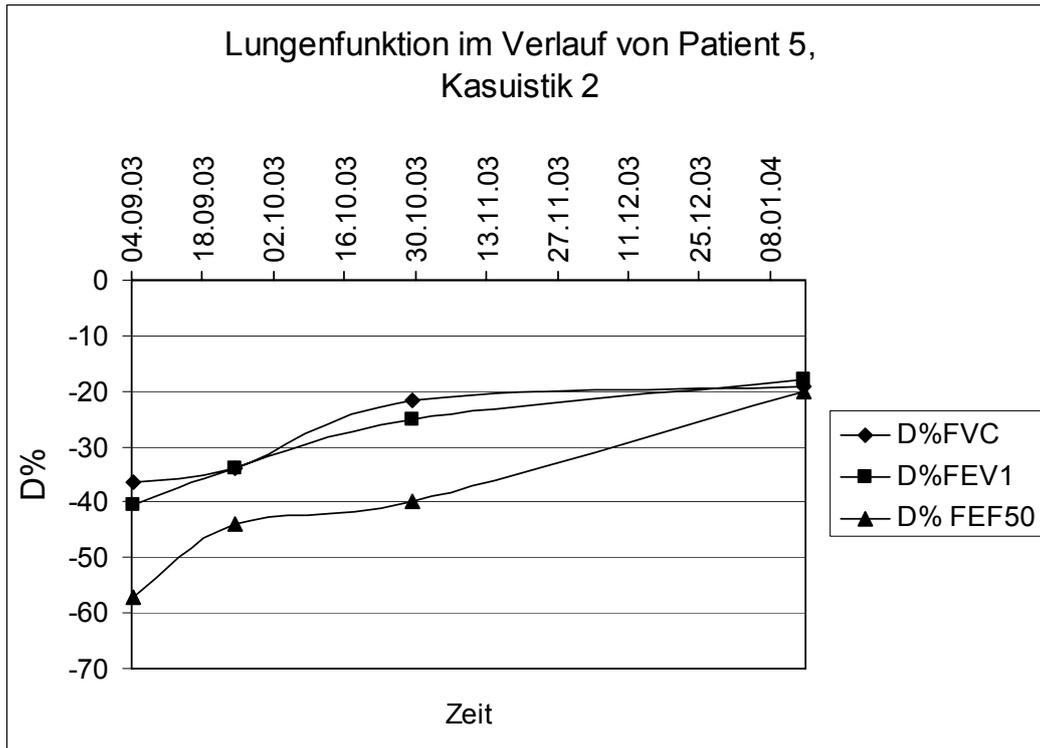


Abbildung 3-16: Abweichungen der FVC, FEV1, FEV1%VCmax und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 5.

In der Ruhelungenfunktion vom 14.04.04 fand sich noch eine leichtgradige zentrale Obstruktion, jedoch keine Restriktion oder Überblähung.

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern mit einem parapneumonischen Pleuraerguss in Bordeaux und Freiburg zu vergleichen. Hierzu wurden die Krankengeschichten von insgesamt 86 Kindern zwischen 0,6 und 15,6 Jahren ausgewertet. In beiden Städten waren die Kinder ähnlich lange hospitalisiert (im Mittel 15,1 (Bordeaux) und 12,5 Tage (Freiburg)). Die initiale klinische Symptomatik bestand übereinstimmend am häufigsten aus Husten, Fieber, Dyspnoe und einer Reduktion des Allgemeinzustandes. Der häufigste Erreger, der isoliert werden konnte, war jeweils *S. pneumoniae*. Das Resistogramm unterschied sich signifikant: In Bordeaux waren 50% der nachgewiesenen *S. pneumoniae*-Stämme Penicillin-resistent, in Freiburg wurden hingegen bei keinem der untersuchten Kinder Penicillin-resistente Pneumokokken gefunden. In Bordeaux wurden mehr Kinder als in Freiburg punktiert ($n = 46$ von 58 Kindern (79%) vs. $n = 9$ von 28 Kindern (31%)), und alle Kinder systematisch sonographiert ($n = 58$ (100%) vs. $n = 16$ (57%)), ansonsten gab es keine Unterschiede im Hinblick auf das diagnostische Vorgehen. Alle Kinder erhielten eine antibiotische Therapie. Im Gegensatz zu Bordeaux wurde in Freiburg bei 61% aller Kinder eine antiphlogistische Therapie mit Ibuprofen oder Steroiden durchgeführt.

In unserer Studie wurden die Patientenakten, die für die französische Gruppe ausnahmslos in Papierform und für die deutsche Gruppe teils digitalisiert, teils in Papierform vorlagen, retrospektiv systematisch anhand vorab definierter Kriterien durchgesehen. Aufgrund der retrospektiven Analyse konnte nicht für alle untersuchten Variablen ein kompletter Datensatz erhoben werden. Im Ergebniskapitel wird im Einzelnen darauf hingewiesen. Die Daten wurden zunächst in Frankreich ausschließlich anhand eines französischen Erhebungsbogens erworben, wobei der Erhebungszeitraum der französischen Daten vor demjenigen der deutschen lag. Für die deutsche Kohorte wurde später der bereits existierende Erhebungsbogen übersetzt, modifiziert und erweitert. Insofern konnten einige Aspekte, die für die deutsche Population nach Auswertung der französischen zusätzlich erhoben wurden, aufgrund der zeitlichen und räumlichen Trennung nachträglich nicht für die französische Gruppe untersucht werden.

Beim Vergleich der beiden Gruppen ist darauf hinzuweisen, dass die deutsche Population mit $n = 28$ Kindern kleiner ist als die französische mit $n = 58$ Kindern. Die Problematik der retrospektiven Datenerhebung zeigt sich des Weiteren in den nachfolgenden Aspekten:

Bei der Auswertung der sonographischen und radiologischen Diagnostik wurden aus praktischen Gründen für beide Populationen die schriftlichen Befunde bewertet und nicht die archivierten Bilder. Es handelte sich ferner um unterschiedliche Untersucher, weshalb die Größenangabe des

Ergusses, die in den jeweiligen Befunden notiert wurde, einer Observer-Variabilität unterliegen kann. Im Rahmen der retrospektiven Analyse konnte dieser mögliche Observereffekt jedoch nicht erfasst werden. Im Gegensatz zur deutschen Population wurden für die französische Population routinemäßig eine zytologische und biochemische Untersuchung des Pleurapunktates angefertigt. Bei der mikrobiologischen Auswertung wurde für die französische Population im Gegensatz zur deutschen kein Augenmerk auf das einzelne bakteriologische und virologische Untersuchungsverfahren gelegt, sondern darauf, ob und welcher Keim nachgewiesen werden konnte.

Es gab in beiden Kliniken kein standardisiertes Nachsorgeprogramm, in dem alle Kinder systematisch nach Ablauf gewisser zeitlicher Abstände auf die gesundheitliche Entwicklung und eventuelle bleibende Beeinträchtigungen untersucht wurden.

Trotzdem liefert der Vergleich zwischen dem therapeutischen und diagnostischen Vorgehen in Freiburg und Bordeaux nützliche Hinweise auf offene Fragen in Hinblick auf ein standardisiertes Vorgehen.

Beim Vergleich beider Populationen kann man feststellen, dass in beiden Ländern mehr Jungen als Mädchen von der Krankheit betroffen waren. Der Anteil weiblicher Patienten lag in Freiburg bei 36% und in Bordeaux bei 40%. Somit besteht in Freiburg ein Jungen-Mädchen-Verhältnis von 1,8:1 und in Bordeaux von 1,5:1. In der Literatur findet man ebenfalls häufig die Angabe, dass mehr Jungen als Mädchen von dieser Krankheit betroffen sind (Buckingham, et al., 2003; Chan et al., 2000; Eastham, et al., 2004; Ozel et al., 2004; Padman et al., 2007; Schultz et al., 2004; Shen et al., 2006; Utine et al., 2005; Wong, et al., 2005b; Yilmaz, et al., 2002). Eastham et al. zeigten ein Jungen-Mädchen-Verhältnis von 2:1 (Eastham, et al., 2004). Schultz et al. beobachteten in ihrer Studie ein Jungen-Mädchen-Verhältnis von 1,3:1 (Schultz, et al., 2004). Dies ist vergleichbar mit der Studie von Wong et al. (Wong, et al., 2005b), in der ein Jungen-Mädchen-Verhältnis von 1,25:1 erfasst wurde. Shen et al. beschrieben ein etwas geringeres Verhältnis von Jungen zu Mädchen, das bei 1,1:1 lag (Shen, et al., 2006). Vereinzelt findet man Studien, in denen berichtet wird, dass mehr Mädchen als Jungen von der Krankheit betroffen sind (Hilliard et al., 2003; Lahti et al., 2007). So belegten z.B. Hilliard et al. ein Mädchen-Jungen-Verhältnis von 1,09:1 (Hilliard, et al., 2003). In einer prospektiven Studie gaben Satpathy et al. an, dass Mädchen ein höheres Risiko haben, ein Pleuraempyem zu entwickeln (R.R=1,7, Chi P=0,046) (Satpathy, et al., 2005), obwohl die Geschlechterverteilung offensichtlich ähnlich war. Dennoch wurden insgesamt weniger Mädchen aufgenommen als Jungen, was ein Anzeichen für Geschlechter-Bias sein könnte. In dieser Region Indiens wurden beim Aufsuchen schneller medizinischer Hilfe wahrscheinlich Jungen bevorzugt, was zu einer höheren Komplikationsrate bei Mädchen führte (Satpathy, et al., 2005).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in beiden Ländern war unterschiedlich lange. So waren die Kinder in Freiburg mit 12,5 Tagen Liegezeit im Durchschnitt 2,6 Tage kürzer im Krankenhaus als in Bordeaux. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Als mögliche Gründe dafür könnte man in Betracht ziehen, dass in Freiburg die Mehrzahl der Kinder an einem kleinen Erguss litt. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Trends in den Liegezeiten könnte in den unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Vorhergehensweisen liegen. Des Weiteren könnte ein Grund für die unterschiedliche Krankenhausaufenthaltsdauer sein, dass die Kinder in Freiburg älter waren und deswegen vielleicht schneller mobilisiert werden konnten. Sicherlich muss hier als möglicher Grund auch die Tatsache ins Auge gefasst werden, dass die Daten in Freiburg später erhoben wurden und dass sich im deutschen Gesundheitssystem in den letzten Jahren ein Trend zu kürzer werdenden Liegezeiten entwickelte.

Das Durchschnittsalter lag in Freiburg bei 7,3 Jahren, womit diese Kinder im Durchschnitt älter waren als die Vergleichsgruppe in Bordeaux (Durchschnittsalter 5,5 Jahre). Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. Andere Autoren beobachteten ein mittleres Alter von 4,4 Jahren (Huang, et al., 2002), 3,16 Jahren (Wong, et al., 2005b), oder 4,99 Jahren (Tagbo et al., 2005).

Die Erkrankung präsentierte sich in beiden Populationen ähnlich und die Symptome Husten, Fieber, Reduktion des Allgemeinzustandes und Dyspnoe kamen in dieser Reihenfolge am häufigsten vor. Dies entspricht den Ergebnissen zahlreicher anderer Autoren, die zu den häufigsten Symptomen beim parapneumonischen Erguss oder Pleuraempyem Fieber, Husten und Dyspnoe zählten (Chan, et al., 2000; Chiu et al., 2006; Jaffe and Balfour-Lynn, 2005; Ozel, et al., 2004; Satpathy, et al., 2005; Shankar, et al., 2000; Shen, et al., 2006; Wong, et al., 2005b; Yilmaz, et al., 2002).

In Freiburg wurden im Gegensatz zur französischen Population zusätzliche Symptome notiert: Bei 29% aller Kinder traten Abdominalschmerzen und bei 25% der Kinder Thoraxschmerzen auf. In der Literatur findet man diesbezüglich vergleichbare Angaben (Jaffe and Balfour-Lynn, 2005). So werden Thoraxschmerzen mit einer Häufigkeit von z.B. 8,5% (Shen, et al., 2006), 24,5% (Satpathy, et al., 2005), 25% (Shankar, et al., 2000), 28% (Chiu, et al., 2006), 33% (Hilliard, et al., 2003) und 38% (Chan, et al., 2000) angegeben und Abdominalschmerzen mit einer Häufigkeit von 10% (Hilliard, et al., 2003), 16 % (Chan, et al., 2000) und 17% (Shankar, et al., 2000). Seltener findet man in Studien weitere Symptome wie Diarrhöe und Erbrechen (Shankar, et al., 2000). Balfour-Lynn et al. beschrieben in den „BTS guidelines for the management of pleural infection in children“, dass sich die Kinder mit parapneumonischem Erguss oder Empyem in der Regel mit den typischen Beschwerden einer Pneumonie präsentieren (Fieber, Husten, Dyspnoe, Reduktion des Allgemeinzustandes und Gewichtsverlust) und dass bei Kindern mit bereits diagnostizierter

Pneumonie eine fehlende Symptombesserung nach 48h und bestehendes Fieber nach antibiotischer Therapie ein Hinweis auf die Präsenz eines Pleuraergusses sein können (Balfour-Lynn, et al., 2005). Mehrere Autoren stellten fest, dass ein klinischer Hinweis auf eine z.B. durch Empyem oder Erguss komplizierte, ambulant erworbene Pneumonie (CAP) u. a. das höhere Alter der Kinder im Vergleich zu den Kindern mit unkomplizierter CAP (Byington, et al., 2002; Tan et al., 2002) war. Die Gruppe der Kinder mit komplizierter CAP hatte zudem häufiger Brustschmerzen (Byington, et al., 2002; Tan, et al., 2002), Abdominalschmerzen (Byington, et al., 2002; Lahti, et al., 2007) und Dyspnoe/ Tachypnoe (Byington, et al., 2002; Lahti, et al., 2007), sowie eine längere Fieberdauer vor Aufnahme ins Krankenhaus (Lahti, et al., 2007).

In der klinischen Präsentation zeigten die Kinder unserer Studie mit parapneumonischem Erguss oder Pleuraempyem - vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Angaben - ein abgeschwächtes Atemgeräusch, Rasselgeräusche, Tachykardie, Tachypnoe und Dämpfung in der Perkussion (Balfour-Lynn, et al., 2005). Es gibt Autoren, die darauf hinweisen, dass eine Skoliose ein weiterer Hinweis auf einen Pleuraerguss darstellen kann (Balfour-Lynn, et al., 2005; Chan, et al., 2000). In einer speziell auf diese Frage ausgerichteten Studie fanden Mukherjee et al. bei 71% der untersuchten Kinder mit einer pleuralen Infektion eine Skoliose im Verlauf der Erkrankung (Mukherjee et al., 2007). Dennoch wurde in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Skoliosebildung und der Größe und Art des Ergusses oder den inflammatorischen Markern gefunden (Mukherjee, et al., 2007).

Die in Deutschland auffällig hohe Beteiligung des Trommelfells liegt möglicherweise daran, dass jegliche Affektion des Trommelfells für die Freiburger Population bewertet wurde, wohingegen für die Population aus Bordeaux nur die akute Otitis media erfasst wurde. In der Literatur findet man Angaben, dass zwischen 0,75% und 22,5% aller Kinder eine Otitis media in den Wochen vor oder während des Krankenhausaufenthaltes entwickelten (Baranwal, et al., 2003; Cirino, et al., 2004; Meier et al., 2000). Baranwal et al. zeigten in ihrer Studie, dass 34% ihrer Patienten mit Pleuraempyem unter einem disseminierten Befall verschiedener Organe mit Beteiligung von mindestens zwei nicht aneinandergrenzenden Organen litten. Dabei wurde beschrieben, dass das Pleuraempyem u. a. in Assoziation mit einem subkutanen Abszess, akuter Otitis media, Leberabszess, Meningitis, Pyoperikardium oder septischer Arthritis stand (Baranwal, et al., 2003). Dies wird von Meier et al. unterstützt, in deren Studie 42% der Kinder eine sekundäre Diagnose zu dem Pleuraempyem aufwiesen, davon am häufigsten die Otitis media in 53,9% (Meier, et al., 2000).

Ein wichtiger Punkt in der biochemischen Untersuchung des Blutes ist das C-reaktive Protein als Akutphaseprotein. In beiden Ländern waren die Entzündungswerte des Blutes deutlich erhöht, wobei sich das CRP in Bordeaux und Freiburg signifikant unterschieden: in Bordeaux war es

signifikant höher (193,8 mg/l) als in Freiburg (139,3 mg/l). Mehrere Autoren stellten bei Kindern mit parapneumonischem Erguss oder Pleuraempyem ein erhöhtes Serum-CRP im Vergleich zu Kindern mit einer unkomplizierten Pneumonie (Choi, et al., 2006; Lahti, et al., 2007) fest. Lin et al. beschrieben in ihrer Studie, dass ein erhöhtes CRP (>120 mg/l) ein signifikanter Prädiktor für eine durch Empyem oder Nekrosen verkomplizierte, ambulant erworbene Pneumonie darstellt (Lin et al., 2006).

Man findet in der Literatur allerdings auch gegensätzliche Ergebnisse (Chiu, et al., 2006). Chiu et al. stellten in ihrer Studie heraus, dass es im Serum von Kindern, die in einem der drei unterschiedlichen Stadien des parapneumonischen Ergusses waren, keine Unterschiede im Hinblick auf den CRP-Wert gab (Chiu, et al., 2006).

Auch wenn es keine Studien über eine spezifische Beziehung zwischen Serum-akute-Phase-Proteinen und der Entwicklung eines Pleuraergusses/ Empyems gibt, so hat die klinische Erfahrung doch gezeigt, dass die systematische Untersuchung von CRP und Leukozyten hilfreich ist (Balfour-Lynn, et al., 2005).

Mehrere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass es Hinweise darauf gibt, dass die Fieberdauer bis zur Diagnosestellung bei komplizierter CAP länger ist als bei unkomplizierter CAP (Byington, et al., 2002; Chiu, et al., 2006; Lin, et al., 2006; Tan, et al., 2002). Eine längere Fieberdauer vor Hospitalisation kann also indirekt als Hinweis auf eine komplizierte CAP dienen.

Lin et al. stellten allerdings in ihrer Studie heraus, dass es bei Aufnahme ins Krankenhaus keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit komplizierter oder unkomplizierter, ambulant erworbener Pneumonie (durch Pleuraempyem mit oder ohne nekrotisierender Pneumonie) in Alter, Geschlecht, Vitalzeichen oder Leukozytenzahlen gab (Lin, et al., 2006). Für den niedergelassenen Pädiater bedeutet dies, dass es schwierig ist zu unterscheiden, ob das Kind an einer einfachen oder komplizierten Pneumonie mit Erguss leidet, und dass diese Schwierigkeit Konsequenzen für die Behandlung des Kindes mit sich bringen kann.

Dennoch definierten Lin et al. in ihrer Studie folgende Risikofaktoren als unabhängige Anzeichen für die Entwicklung einer komplizierten Pneumonie (hier definiert als Empyem oder nekrotisierende Pneumonie): CRP > 120 mg/l, persistierendes Fieber > 1Woche vor Aufnahme ins Krankenhaus und multilobuläre Beteiligung der Lunge (> gleich 2 Lappen) im Röntgenthorax (Lin, et al., 2006). Dies kann dabei helfen, von Anfang an an ein Empyem zu denken (Lin, et al., 2006).

Balfour et al. beschrieben, dass Pleuraergüsse in Assoziation mit einer pneumonischen Infektion gewöhnlich unilateral sind und dass bilaterale Ergüsse selten vorkommen (Balfour-Lynn, et al., 2005). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen: In beiden Ländern erhielten alle Kinder eine

Röntgenthoraxaufnahme zur Diagnosestellung und in nur 4% (Freiburg) bzw. 3% (Bordeaux) der Fälle war der Erguss bilateral. Dies ist vergleichbar mit in anderen Studien gefundenen Werten, z. B. in der Studie von Epaud et al., in der bei 3% der Kinder eine bilaterale Ergussformation festgestellt wurde (Epaud, et al., 2006).

Es gibt jedoch auch Studien, in denen ein höherer Prozentsatz bilateraler Ergüsse beschrieben wird wie z. B. 5% bei Ozelik et al. (Ozelik et al., 2004) oder 6% bei Cirino et al. (Cirino, et al., 2004). Ein besonders hoher Anteil mit 12,3% bilateraler Ergüsse wurde in der Studie von Yilmaz et al. beschrieben (Yilmaz, et al., 2002). Es handelte sich in seiner Studie dabei um Kinder, bei denen chirurgisch interveniert werden musste. Somit ist möglicherweise ein Selektionsbias für die erhöhte Prävalenz bilateraler Ergüsse verantwortlich.

In beiden Ländern beobachteten wir eine Prädominanz der Häufigkeit des Auftretens eines Ergusses in der linken Thoraxhälfte (52% in Freiburg bzw. 53% in Bordeaux).

In der Literatur kann man Autoren finden, die ebenfalls mehr Ergüsse auf der linken Seite aufzeichneten (Epaud, et al., 2006). Andere Autoren beschrieben in ihren Studien ein häufigeres Auftreten der Ergüsse auf der rechten Seite, so z. B. Chan et al. bei 57% der Kinder (Chan, et al., 2000), Baranwal et al. in oben genannter Studie bei 68% der Kinder (Baranwal, et al., 2003) und Yilmaz et al. bei 53,1% der Kinder (Yilmaz, et al., 2002).

In einer Studie, in der es um die Frage ging, ob die Lokalisation und Größe der Konsolidierung als Anzeichen für die Schwere einer Pneumonie gelten, kamen Grafakou et al. zu dem Ergebnis, dass Pneumonien auf der linken Seite signifikant häufiger von einem parapneumonischen Erguss begleitet sind (Grafakou et al., 2004). Zwar kommen pneumonische Infiltrate insgesamt häufiger auf der rechten Seite vor, jedoch war die Inzidenz von Pleuraergüssen bei Kindern mit einer Pneumonie auf der linken Seite signifikant höher. Des Weiteren wurde festgestellt, dass der parapneumonische Erguss am häufigsten bei einer Unterlappenpneumonie auftritt (Grafakou, et al., 2004).

Ein Erklärungsmodell der Autoren liegt in der unterschiedlichen Anatomie. Der rechte Hauptbronchus hat einen größeren Durchmesser und ist länger und steiler als der linke Hauptbronchus. Darüber hinaus ist die Mobilisation des Schleimes auf der rechten Seite leichter. Im Gegenzug dazu sollte der Befall bei hämatogener Dissemination auf beiden Lungenseiten gleich häufig sein, weshalb Pneumonien mit schwerem Verlauf auf der linken Seite überrepräsentiert sind (Grafakou, et al., 2004).

Für die französische Population wurden im Gegensatz zur deutschen Population keine Daten zur Quantifizierung der Ergussgröße erhoben. In Freiburg hatten die meisten Kinder einen Erguss, der

als kleiner Pleuraerguss gewertet wurde. In der initialen bildgebenden Diagnostik wurden nach unserer Definition bei 63% der Kinder kleine Pleuraergüsse, bei 30% der Kinder mittelgroße Ergüsse und bei 7% der Kinder (2 von 28 Kindern) große Pleuraergüsse dargestellt. Hierbei handelte es sich um eine semiquantitative Einteilung anhand der erstellten Befunde der jeweils diensthabenden Radiologen.

Es existieren zur Quantifizierung des Pleuraergusses Angaben zu den Nachweisgrenzen. Diese liegen in der posterior–anterior Übersicht im Stehen bei ca. 175 – 500 ml, in der seitlichen Übersicht im Stehen bei ca. 100 – 150 ml und im Liegen bei 500 – 1000 ml (Hofer, 2006; Krug, 2005). In einem Radiologielehrbuch werden Kriterien zur Einteilung der Pleuraergüsse in „gering“, „mäßige“ und „ausgeprägt“ dargestellt (Voegeli, 2003).

Ein „geringer“ Pleuraerguss ist gegeben, wenn weniger als 250 ml Flüssigkeit vorliegen, in der p.a.- Aufnahme im Stehen keine Ergussbildung erkennbar ist, allerdings in rechter Seitenlage der Erguss entlang der Thoraxwand sichtbar wird.

Bei einem „mäßigen“ Pleuraerguss ist in der p.a.- und seitlichen Stehendaufnahme der Sinus phrenicocostalis obliteriert und abgerundet.

Bei einem „ausgeprägten“ Pleuraerguss steigt die Pleuraflüssigkeit in der p.a.- Aufnahme im Stehen entlang der lateralen Thoraxwand an (Voegeli, 2003).

Allerdings unterliegt die quantitative Einteilung der Ergüsse einer untersucherabhängigen Variabilität, die in unserer Studie nicht überprüft werden konnte.

In der Literatur findet man bezüglich der Ergussgröße unterschiedliche Verteilungen, so hatte die Mehrzahl der Kinder in einer Studie von Yilmaz et al. eine mittlere Ergussgröße: auf radiologischen Daten basierend beschrieben die Autoren 12,2% der Ergüsse als „minimal“, 46,9% der Ergüsse als „gemäßigt“ und 40,9% der Ergüsse als „massiv“ (Yilmaz, et al., 2002).

In der Studie von Ozel et al. hatte jedoch die Mehrzahl der Kinder einen Erguss, der als „massiv“ beschrieben wurde („minimal“ bei 19,2% der Patienten, „gemäßigt“ bei 34,8% und „massiv“ bei 46%) (Ozel, et al., 2004).

Allgemein wird an dieser Stelle ein weiteres Problem der Studien und der Metaanalysen offensichtlich. Viele Studien sind nicht miteinander vergleichbar, weil nicht dieselben Grundvoraussetzungen miteinander verglichen werden. Es gibt keine internationale einheitliche Definition für Ergussmengen und sicherlich werden bei manchen Autoren Kinder mit sehr kleinen Ergüssen eingeschlossen, die von anderen Autoren nicht eingeschlossen worden wären.

In Freiburg wurde bei nur 57% der Kinder eine Sonographie der Pleura durchgeführt. Dies kam eventuell dadurch zustande, dass die Ergüsse in Freiburg oft nur klein waren. Im Unterschied dazu wurde in Frankreich - nach Rücksprache mit der französischen Ärztin Frau Dr. S. Bui - jedes Kind mit Pleuraerguss systematisch sonographiert. Oft war die weitere therapeutische Entscheidung (Drainage oder Thorakoskopie) von dem sonographischen Befund abhängig. In der Literatur gibt es ebenfalls Autoren, die angeben, dass das Ergebnis der sonographischen Untersuchung eine entscheidende Rolle für die anschließende Therapieplanung lieferte (Hilliard, et al., 2003; Shankar, et al., 2000).

Die Vorteile der Sonographie gegenüber anderen bildgebenden Untersuchungen, vor allem der Computertomographie, sind zu beachten. Die Sonographie – insofern der Untersucher entsprechend sonographische Erfahrung hat – ist kostengünstig, nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung für das Kind. Die modernen tragbaren Ultraschallgeräte sind ohne Schwierigkeiten unmittelbar am Krankenbett anwendbar (King and Thomson, 2002). Die Strahlenbelastung der Computertomographie kann dagegen sehr hoch sein und hängt von verschiedenen Faktoren wie Gerätetyp, Scan-Technik, Schichtdicke, Größe des Kindes etc. ab. Der Ultraschall ist ein gutes Verfahren, um die Pleuraflüssigkeit hinsichtlich Echogenität und Septierung zu untersuchen (Kearney et al., 2000). Die Sonographie ist laut Kearney et al. der Computertomographie überlegen, was die Darstellung von Septen anbelangt (Kearney, et al., 2000). Man kann außerdem leicht abgekapselte Kammern und pleurale Verdickungen darstellen (King and Thomson, 2002). In einer Studie von Kearney et al., in der bei erwachsenen Patienten Ultraschall und CT verglichen wurden, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass letztlich keines der beiden Verfahren für die zuverlässige Einteilung des Pleuraergusses in ein bestimmtes Stadium geeignet ist (Kearney, et al., 2000). In einer prospektiven französischen Studie, in der nach prognostizierenden, präoperativen Faktoren als Entscheidungshilfe für eine chirurgische Intervention gesucht wurde, wurde festgestellt, dass die Echogenität oder das Vorhandensein pleuraler Septierungen im Ultraschall keine unabhängigen, signifikanten, prognostischen Faktoren waren und somit nicht zur Therapieentscheidung dienen konnten (Kalfa et al., 2006).

Zu einem anderen Ergebnis kamen Chiu et al. (Chiu, et al., 2006), die feststellten, dass die Sonographie ein gutes Verfahren darstellt, die Entwicklung eines parapneumonischen Ergusses in den drei Stadien bis zum Empyem abzubilden und zu unterscheiden. Es wird in diesem Artikel behauptet, dass man mit Hilfe des sonographischen Untersuchungsergebnisses das Stadium des Ergusses einordnen kann und die therapeutische Entscheidung danach ausrichten kann (Chiu, et al., 2006). Insgesamt sind die in der Literatur vorhandenen Studien kritisch zu betrachten, da die Ergebnisse sehr von dem Untersucher abhängig sind.

Laut BTS-Guidelines von Balfour-Lynn et al. (Balfour-Lynn, et al., 2005) sollte der Ultraschall benutzt werden, um eine pleurale Flüssigkeitsansammlung zu beweisen und um eine Hilfestellung bei der Positionierung der Thoraxdrainage zu leisten (Balfour-Lynn, et al., 2005). Die Sonographie wird als eine in den meisten pädiatrischen Fällen ausreichende Untersuchungsmethode beschrieben (Balfour-Lynn, et al., 2005).

Die Vorteile der Computertomographie liegen im Vergleich zur Sonographie darin, dass Pathologien im Bereich des Lungenparenchyms, der Bronchialwege und des Mediastinums beurteilt werden können.

Kearney et al. berichteten in ihrer Studie, dass die Computertomographie eine gute Möglichkeit darstellt, um pleurale Verdickungen, zunehmende Hypodensitäten und Verdickungen des extrapleurales Fettes zu zeigen. Es bestand ein Hinweis darauf, dass die Dicke der Pleura bei zunehmendem Stadium des Ergusses zunahm. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant und es gab insgesamt eine große Variation in der Darstellung der Ergüsse in der CT (Kearney, et al., 2000).

Die CT kann letztendlich keinen Zusammenhang zwischen den Befunden in der Bildgebung, Light's Kriterien oder den Therapieoptionen geben. Arenas-Jiménez et al. stellten zwar dar, dass es durchaus Unterschiede in der Präsentation in der CT zwischen einem Pleuraempyem und anderen parapneumonischen Ergüssen gibt, dass es aber keinen Befund gibt, der definitiv als Unterscheidungskriterium dienen kann (Arenas-Jimenez et al., 2000). Dies spiegelt sich in den „BTS-Guidelines for the management of pleural infection in children“ (Balfour-Lynn, et al., 2005) wider, in denen nicht zu einer routinemäßigen Durchführung der CT-Untersuchung im Kindesalter geraten wird.

In Bordeaux wurden mehr Kinder diagnostisch punktiert als in Freiburg (79% vs. 31%). In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zu der Häufigkeit und Notwendigkeit einer Pleurapunktion. In der Studie von Hilliard et al. erhielten 16,6% der Kinder eine diagnostische Pleurapunktion, bevor es zu einer therapeutischen Handlung kam (Hilliard, et al., 2003).

In den BTS-Guidelines wird empfohlen, dass die Pleuraflüssigkeit bakteriologisch (Kultur und Gramfärbung) und zytologisch untersucht werden soll. Im Gegensatz dazu werden biochemische Untersuchungen der Pleuraflüssigkeit für die Therapie des parapneumonischen Ergusses/Empyems als nicht notwendig erachtet (Balfour-Lynn, et al., 2005). Allerdings findet sich kein Hinweis darauf, in welchen Fällen genau punktiert werden soll (Balfour-Lynn, et al., 2005).

Light empfahl in seinem Artikel, der sich mit den diagnostischen Prinzipien bei pleuralen Erkrankungen beschäftigt (Light, 1997), dass die Patienten aller Altersgruppen generell bei einem

Pleuraerguss ohne bisher geklärte Ätiologie eine Pleurapunktion erhalten sollen. Von Wagner und Vogelmeier wurde im Jahre 2005 ein Artikel über Diagnostik und Management des parapneumonischen Ergusses und Pleuraempyems (Wagner and Vogelmeier, 2005) bei Erwachsenen veröffentlicht, in dem aufgrund von anderen Studien empfohlen wird, dass eine diagnostische Punktion durchgeführt werden sollte, wenn der Flüssigkeitssaum bei frei auslaufender Flüssigkeit lateral >10 mm ist, der Erguss gekammert ist und wenn in der CT durch Verbreiterung der Pleura und durch Kontrastmittelaufnahme der Verdacht auf ein Empyem gestellt wird (Hamm and Light, 1997; Kearney, et al., 2000; Light, 1997; Wagner and Vogelmeier, 2005; Waite et al., 1990).

Es wurden keine Studien darüber gefunden, in welchen Fällen speziell bei Kindern mit radiologisch nachgewiesener Pneumonie eine Pleurapunktion durchgeführt werden soll.

Die Unterschiede, weshalb in Deutschland im Vergleich zur französischen Population seltener diagnostisch punktiert wurde, liegen einerseits möglicherweise darin begründet, dass in Freiburg bei 63% der Kinder ein kleiner Erguss diagnostiziert wurde. Andererseits ist die Bereitschaft zur Punktion von anderen, teils persönlichen Faktoren abhängig, wie eine Studie aus Frankreich zeigte. Fragebögen wurden an Ärzte von Intensivstationen verschickt, um deren Meinung zu routinemäßig durchgeführten diagnostischen Pleurapunktionen zu erheben (Azoulay et al., 2001). Selbst wenn dieser Fragebogen an Intensivmediziner geschickt wurde und es sich damit um eine selektierte Patientengruppe (Intensivpatienten) handelte, erlauben die Ergebnisse interessante Rückschlüsse: Nur 15% der Ärzte, überwiegend Pneumologen, führten routinemäßig Pleurapunktionen durch. Diese beschrieben häufiger Pleuraergüsse infektiösen Ursprunges und waren eher der Meinung, dass die Punktion einen Beitrag zur Therapie und Diagnostik liefert. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Durchführung routinemäßiger Pleurapunktionen und dem Dienstalder, der Häufigkeit des Verdachtes eines infektiösen Ursprunges und der persönlichen Einstellung zu den Risiken einer Pleurapunktion (Azoulay, et al., 2001).

Im Kindesalter wird die biochemische Analyse der Pleuraflüssigkeit als nicht zwingend für die Behandlung eines unkomplizierten parapneumonischen Ergusses oder Empyems erachtet (Balfour-Lynn, et al., 2005). Bei Erwachsenen spielt die biochemische Untersuchung der Pleuraflüssigkeit eine wichtige Rolle zur Unterscheidung von Transsudat und Exsudat und könnte die Therapieentscheidung beeinflussen. Balfour-Lynn et al. erklärten sich die fehlende Bedeutung der biochemischen Parameter wie LDH, pH, Glucose und Proteine bei der Therapiewahl für Kinder in England dadurch, dass die meisten Pleuraergüsse bei Kindern parapneumonischen Ursprunges sind und die Pädiater sie deswegen nicht als Indizien zur Planung der Therapie benötigen (Balfour-Lynn, et al., 2005).

Dies spiegelt sich zum Teil auch in unserer Studie wider. In Freiburg wurde im Gegensatz zur französischen Population eine biochemische Untersuchung der Pleuraflüssigkeit nicht routinemäßig durchgeführt.

In Freiburg konnte prozentual gesehen bei mehr Kindern ein Erreger nachgewiesen werden (61%) als in Frankreich (41%). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in Bordeaux mehr Kinder eine antibiotische Behandlung vor Hospitalisation hatten (50% der französischen Kinder vs. 25% der deutschen Kinder). In anderen Studien findet man Angaben von 31% (Chan, et al., 2000), 43% (Schultz, et al., 2004), 49% (Shankar, et al., 2000), 54% (Epaud, et al., 2006), 59% (Shen, et al., 2006), 76,6% (Eastham, et al., 2004) aller Kinder, bei denen ein Erreger gefunden wurde.

In Freiburg wurde dabei zwischen rein viraler, bakterieller und gemischt bakteriell-viraler Infektion differenziert, wobei sich der Anteil einer rein viralen Infektion bei den Kindern, bei denen ein Erreger gefunden wurde, auf 6%, einer bakteriellen auf 71% und einer gemischten Infektion auf 12% belief. Es ist schwierig, diesbezüglich Literatur zu finden, da sich die meisten Autoren bei der Beschreibung der Ätiologie des parapneumonischen Ergusses auf die pathogenen Bakterien beschränken (Huang, et al., 2002).

In unserer Studie war *S. pneumoniae* in beiden Ländern der hauptsächlich nachgewiesene Erreger. Der Unterschied zwischen beiden Ländern besteht darin, dass in Freiburg alle Pneumokokken Penicillin-sensitiv waren im Gegensatz zu 50% resistenten Pneumokokken in Frankreich.

In der Literatur findet man zahlreiche Artikel, die sich mit der bakteriologischen Ätiologie des Pleuraempyems beim Kind beschäftigen. Dabei muss man gesundheitspolitische (systematische Impfung mit dem Pneumokokken-Impfstoff) und regionale Unterschiede beachten. Einige Autoren kommen zu dem Schluss, dass *S. pneumoniae* in den entwickelten Ländern und *S. aureus* in den Entwicklungsländern die jeweils führenden Erreger sind (Balfour-Lynn, et al., 2005; Jaffe and Balfour-Lynn, 2005).

So findet man aktuell viele Studien, in denen *S. pneumoniae* als führender Erreger des parapneumonischen Ergusses/ Pleuraempyems genannt wird (Alexiou, et al., 2003; Buckingham, et al., 2003; Byington, et al., 2002; Cirino, et al., 2004; Eastham, et al., 2004; Epaud, et al., 2006; Huang, et al., 2002; Le Monnier, et al., 2006; Shankar, et al., 2000; Wong, et al., 2005b). In einer prospektiven Studie von Eastham et al. war *S. pneumoniae* im Jahre 2004 in England der am meisten isolierte Erreger; alle Stämme waren Penicillin-sensibel (Eastham, et al., 2004). Im Jahre 2002 veröffentlichten Byington et al. eine retrospektive Studie, in welcher von 540 Kindern sowohl mit ambulant erworbener Pneumonie als auch mit parapneumonischem Empyem *S. pneumoniae*

der am häufigsten isolierte Erreger war (Byington, et al., 2002). In beiden Studien kam am häufigsten der Serotyp I vor (Byington, et al., 2002; Eastham, et al., 2004).

Bezüglich Penicillin-resistenter Pneumokokken findet man sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur. Das reicht von 100% Penicillin-sensibler Stämme bei Eastham et al. in England (Eastham, et al., 2004), 23,3% sensibler Stämme in einer Studie von Wong et al. in Taiwan aus dem Jahre 2005 (Wong, et al., 2005b) und 25,8 % hoch resistenter Pneumokokken bei Buckingham et al. (Buckingham, et al., 2003) in den USA. In einer Studie von Shen et al. aus dem Jahre 2006 in Taiwan waren alle *S. pneumoniae*-Stämme Penicillin-resistent (Shen, et al., 2006).

Dank zweier großer weltweiter Studien, die das Auftreten Antibiotika-resistenter Bakterienstämme überwachen, der PROTEKT-Studie (Gruneberg, 2002) und dem Alexander-Projekt (eine 1992 gestartete, internationale, Multicenter longitudinale Surveillance Studie) (Felmingham et al., 2005), gibt es nützliche Hinweise zu Auftreten und Entwicklung resistenter *S. pneumoniae*-Stämme weltweit.

Im Rahmen des Alexander-Projektes wurde deutlich, dass in allen 6 Ländern (Frankreich, Deutschland, USA, Italien, Spanien, England), die seit 1992 an dem Projekt teilnehmen (mittlerweile sind weitere Länder hinzugekommen), die Prävalenz Penicillin-resistenter Pneumokokken zwischen 1992 und 2001 gestiegen ist mit dem größten Anstieg in Frankreich und den USA (Felmingham, et al., 2005).

Daher ist es nicht erstaunlich, dass auch in unserer Studie ein so hoher Prozentsatz Penicillin-resistenter Pneumokokken in der französischen Population gefunden wurde.

In einer belgischen Studie wurden im Jahre 2007 Risikofaktoren für die Entwicklung mehrfach resistenter *S. pneumoniae*-Stämme in Belgien untersucht und die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Provinzen, die sich eine Grenze mit Frankreich teilen, eine 1,55 mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten multiresistenter Isolate hatten als Provinzen, die sich eine Grenze mit den Niederlanden teilen. Weitere unabhängige Risikofaktoren, die mit Multiresistenzen gegenüber Antibiotika assoziiert waren, waren u.a. das Alter (Kinder unter 5 Jahren), die Populationsdichte, der Serotyp PCV7 und die Region. Zusätzlich war die Wahrscheinlichkeit 1,33 mal höher für das Auftreten multiresistenter Stämme, wenn die Patienten vorher mit Antibiotika behandelt wurden (Van Eldere et al., 2007).

Es gibt Studien, die nach Einführung des Impfstoffes gegen Pneumokokken eine Änderung des Erregerspektrums in diesen Gebieten über eine größere Zeitspanne beobachtet haben.

In einer retrospektiven Studie über 10 Jahre aus dem Jahre 2003 aus Indien stellten Baranwal et al. fest, dass *S. aureus* im Vergleich zu einer davor in Indien durchgeführten Studie (Kumar et al., 1980) der am häufigsten isolierte Erreger war und dass die Inzidenz des durch *S. aureus*-bedingten Empyems anstieg und im Gegenzug die des durch *S. pneumoniae*-bedingten fiel (Baranwal, et al., 2003).

Dies korreliert mit einer retrospektiven Studie von 230 Patienten von Schultz et al., die veröffentlichten, dass es nach dem universellen Einführen des Impfstoffes gegen Pneumokokken in Houston, Texas, folgende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (1999/2000 und 2001/2002) gab: *S. aureus* wurde der am häufigsten isolierte Erreger, der in 78% Methicillin-resistent war, und die Prävalenz von *S. pneumoniae* sank (Schultz, et al., 2004).

In der Literatur gibt es einige Studien, in denen *S. aureus* als häufigster Erreger beschrieben ist, so z.B. in einer Studie aus der Türkei und in einer anderen aus Indien (Satpathy, et al., 2005; Yilmaz, et al., 2002). *S. pneumoniae* ist in den Studien, die *S. aureus* als häufigsten Erreger finden, meistens der zweithäufigste Erreger (Alexiou, et al., 2003; Hoff et al., 1991).

Staphylococcus aureus ist in der französischen Population der am dritthäufigsten isolierte Erreger und in Freiburg steht er zusammen mit Mycoplasmen und vergrünenden Streptokokken auf zweiter Stufe nach *S. pneumoniae*.

In der Literatur wurden zahlreiche andere Erreger beschrieben, die bei pädiatrischen Patienten mit Pleuraempyem nachgewiesen werden konnten. Dazu gehören *Pseudomonas aeruginosa* (Hoff, et al., 1991; Meier, et al., 2000; Wong, et al., 2005b), *Haemophilus influenzae* (Campbell and Nataro, 1999; Hoff, et al., 1991; Le Monnier, et al., 2006; McLaughlin et al., 1984; Shankar, et al., 2000; Wong, et al., 2005b), *Streptococcus viridans* (McLaughlin, et al., 1984; Wong, et al., 2005b), *Streptococcus pyogenes* (Campbell and Nataro, 1999; Guyon et al., 2005; Le Monnier, et al., 2006; Wong, et al., 2005b), *Klebsiella pneumoniae* (Lin, et al., 2006; Meier, et al., 2000), *Mycobacterium tuberculosis* (Alexiou, et al., 2003; Campbell and Nataro, 1999), *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* (Campbell and Nataro, 1999), *Mycoplasma pneumoniae* (Epaud, et al., 2006; Guyon, et al., 2005) und *Escherichia coli* (Le Monnier, et al., 2006). Zu den seltenen bakteriellen Erregern, die nur ausnahmsweise gefunden wurden, zählen *Eikenella corrodens*, (Hoff, et al., 1991) oder *Acinetobacter baumannii* (Le Monnier, et al., 2006). In unserer Studie traten ein relativ hoher Anteil β -hämolisierender Streptokokken (21%) und *M. tuberculosis* (8%) in der französischen Population auf, jedoch bei keinem Kind in Freiburg.

In der Literatur spielt *M. tuberculosis* eine untergeordnete Rolle in der Häufigkeit als Erreger eines parapneumonischen Ergusses. Eine türkischen Studie (Ozel, et al., 2004) aus dem Jahre 2004

stellt jedoch eine Ausnahme dar, in welcher *M. tuberculosis* als zweithäufigster Erreger nach *S. aureus* gefunden wurde. In derselben Studie wurde eine steigende Inzidenz von *M. tuberculosis* nach dem Jahre 2000 festgestellt (Ozel, et al., 2004). Da diese steigende Inzidenz von *M. tuberculosis* in zahlreichen Ländern beobachtet wird, muss von den Klinikern generell ein besonderer Wert auf den Ausschluss einer *M. tuberculosis*-Infektion gelegt werden.

Insgesamt wurde in Frankreich prozentual gesehen bei über doppelt so vielen Kindern (53%) eine virale Infektion diagnostiziert als bei der Freiburger Population (18%). Dies liegt wohl zum großen Teil daran, dass für die französische Population virale Infekte kurz vor und während des Krankenhausaufenthaltes gewertet wurden.

Für die Freiburger Population ist die Aussagekraft der statistischen Auswertung der Verteilung der Virenstämme innerhalb der Kinder, bei denen ein viraler Infekt diagnostiziert wurde, eher gering, weil diese Stichprobe mit $n = 5$ Kindern sehr klein war.

An erster Stelle stand dabei in Frankreich der Infekt der oberen Atemwege und an zweiter Stelle der gastrointestinale Infekt. Bei jeweils nur einem Kind aus beiden Populationen konnte das Respiratory Syncytial Virus nachgewiesen werden und bei einem Kind der Freiburger Population das Rhinovirus. In der Literatur finden sich Angaben, nach denen das Respiratory Syncytial Virus zusammen mit dem Rhinovirus zu den häufigsten Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern gezählt wird (Juven et al., 2000).

Retrospektiv ist nicht nachzuvollziehen, wie viele Kinder der französischen Population, die unter dem Begriff „Infekt der oberen Atemwege“ zusammengefasst waren, unter einem Rhinovirus oder Respiratory Syncytial Virus litten.

In der französischen Population gab es 6 Kinder mit einer Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus, in Freiburg dagegen kein einziges. In der Literatur berichten Autoren ebenfalls von einer parallelen Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus einiger Kinder (Eastham, et al., 2004). Byington et al. beschrieben in ihrer Studie sogar, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus in dem Monat vor der Hospitalisation und der Entwicklung eines Empyems besteht (Byington, et al., 2002).

Das EBV-Virus kommt – bezogen auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Population - in beiden Populationen annähernd gleich häufig vor (Freiburg 4% Bordeaux 5%). Thijsen et al. publizierten im Jahre 2005 einen Artikel, in dem sie darauf hinweisen, dass EBV eine mögliche Rolle in der Pathogenese eines Pleuraergusses spielt (Thijsen et al., 2005). Eine Erklärung für die häufige virale Coinfektion oder für eine der Pleuropneumopathie vorausgehende virale Infektion kann dadurch gegeben werden, dass Viren das Flimmerepithel des Respirationstraktes der Kinder,

welches eine wichtige Rolle im Verteidigungssystem des Kindes spielt (Wong et al., 2005a), schädigen. Die Funktion der Zilien und die mukoziliäre Clearance sind primäre Abwehrmechanismen des Respirationstraktes (Carson et al., 1985). Die Infektion mit verschiedenen Viren führt zur Entwicklung epithelialer Abnormalitäten (Carson, et al., 1985). Wong et al. stellten in ihrer Studie fest, dass es im Durchschnitt ca. 13 - 17 Wochen nach einer viralen Bronchiolitis bei Kindern dauerte, bis die Abnormalitäten des Epithels und der Zilienverlust wieder regeneriert waren (Wong, et al., 2005a).

Auf diese Art und Weise könnten die identifizierten Viren einen begünstigenden Faktor für die bakterielle Kolonisation des unteren Respirationstraktes darstellen.

Die Sensitivität von Kulturen aus Pleuraflüssigkeit und Blutkulturen ist eingeschränkt. Dies zeigt sich in unserer Studie und in zahlreichen Studien in der Literatur. Dort wird der Anteil der Kinder mit positivem Erregernachweis in den Pleurakulturen zwischen 19,3% (Jimenez et al., 2006), 25% (Hilliard, et al., 2003), 32% (Schultz, et al., 2004), 42,6% (Huang, et al., 2002), 46,2% (Cirino, et al., 2004) und 53% (Guyon, et al., 2005) angegeben. Innerhalb unserer beiden Populationen differieren die Ergebnisse bezüglich der Sensitivität der Pleurakulturen (Bordeaux 46% vs. Freiburg 33%), allerdings reihen sie sich sehr gut in die oben gegebenen Daten der Literatur ein. Vor allem ist darauf hinzuweisen, dass in Freiburg wesentlich weniger Kinder punktiert wurden und somit die Anzahl derjenigen Kinder, bei welchen die Pleuraflüssigkeit bakteriologisch untersucht wurde, klein war und man die statistische Auswertung mit diesem Wissen betrachten muss.

Interessante Details zur Sensitivität der Pleurakulturen liefert folgende Studie:

In einer prospektiven Studie von Eastham et al. waren nur 6% der Pleurakulturen positiv, was darauf zurückgeführt wurde, dass die meisten Kinder antibiotisch vorbehandelt waren. Allerdings wurden die kultur-negativen Pleuraflüssigkeiten per PCR auf Pneumokokken-DNA untersucht und bei 75% aller negativen Pleurakulturen wurde Pneumokokken-DNA nachgewiesen (Eastham, et al., 2004).

Die oben dargestellten Probleme in der Diagnostik durch die Kultur von Pleuraflüssigkeit - eventueller Einfluss einer Antibiotikatherapie vor Einlieferung ins Krankenhaus - lassen nicht den Schluss zu, dass die mikrobiologische Untersuchung der Pleuraflüssigkeit ein Grund für eine Punktion sein sollte. Dies wird durch eine prospektive Studie von Jimenez et al. unterstützt, in welcher die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass eine routinemäßige Untersuchung der Pleuraflüssigkeit wenig Zusatz gibt zur standardmäßigen Therapie von parapneumonischen Ergüssen (Jimenez, et al., 2006).

In Freiburg wurden bei ca. 2/3 aller Kinder Blutkulturen angelegt, die in 17% der Fälle einen positiven bakteriologischen Nachweis lieferten. In Bordeaux hingegen wurden bei fast allen Kindern (95%) Blutkulturen angelegt, die in 11% im Direktpräparat oder in der Kultur einen Erreger lieferten. In der Literatur werden ähnliche Angaben gefunden: 11,1% (Huang, et al., 2002), 12,8% (Cirino, et al., 2004).

An dieser Stelle bleibt die Frage zu erörtern, ob die Untersuchung der Blutkulturen für die bakteriologische Diagnostik des Pleuraempyems hilfreich ist. In den BTS-Guidelines for the management of pleural infection in children wird empfohlen, routinemäßig Blutkulturen bei Kindern mit parapneumonischem Erguss durchzuführen (Balfour-Lynn, et al., 2005). Es handelt sich dabei um eine D-Empfehlung (Balfour-Lynn, et al., 2005). Das heißt für diese Empfehlung fehlt bisher eine ausreichende Evidenz.

In unserer Studie konnte bei der Freiburger Population bei einem Kind, das nicht punktiert wurde und bei welchem auch sonst in keiner durchgeführten bakteriologischen Untersuchung (Rachenabstrich, NPS, Urinkultur) ein Erreger gefunden wurde, *S.pneumoniae* durch die Blutkultur nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass in Blutkulturen von Kindern, deren Kultur aus der Pleuraflüssigkeit negativ war, ein Erreger nachgewiesen werden konnte, lässt sich auch in anderen Studien der Literatur finden (Cirino, et al., 2004; Eastham, et al., 2004; Schultz, et al., 2004): Bei Schultz et al. war bei 28% von 230 Kindern einzig die Blutkultur positiv (Schultz, et al., 2004). In einer prospektiven Studie von Eastham et al. wurde routinemäßig bei allen Kindern mit Pleuraempyem eine Blutkultur angelegt und eine Analyse der Pleuraflüssigkeit durchgeführt: bei nur 6% positiver Pleurakulturen waren 12,8% der Blutkulturen positiv (Eastham, et al., 2004).

Dies spricht dafür, dass Blutkulturen – da sie wenig invasiv sind und bei der Abnahme des Blutbildes mitabgenommen werden können - und nicht kostenintensiv sind, routinemäßig bei allen Kindern durchgeführt werden sollten.

In der französischen Population erhielten mehr Kinder bereits vor Krankenhausaufnahme Antibiotika im Vergleich zu Freiburg (50% vs. 25%). Dies deutet darauf hin, dass in Frankreich offensichtlich schneller Antibiotika zum Einsatz kommen als in Deutschland. In einer französischen Studie hielten die Autoren Guyon et al. bei 62,6% ihrer Patienten eine Antibiotikatherapie vor Krankenhauseinweisung in Montpellier fest (Guyon, et al., 2005). In einer Studie aus Brasilien erhielten 52,13% (Cirino, et al., 2004) der Patienten, in einer Studie aus den USA 56% der Patienten (Buckingham, et al., 2003) und in einer Studie aus Indien erhielten alle Kinder Antibiotika vor Krankenhausaufnahme (Satpathy, et al., 2005). Von verschiedenen Autoren wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Antibiotikagabe vor Hospitalisation sich in verschiedenen Punkten negativ auf den Verlauf der Krankheit im Krankenhaus auswirkt. Zum einen wurde von

mehreren Autoren die These aufgestellt, dass eine Gabe von Antibiotika vor Krankenhausaufenthalt dazu führt, dass weniger bakteriologische Erreger, meist zitieren die Autoren dabei die Kultur der Pleuraflüssigkeit, in den diagnostischen Verfahren nachgewiesen werden können (Cirino, et al., 2004; Eastham, et al., 2004; Le Monnier, et al., 2006; Rees, et al., 1997; Satpathy, et al., 2005). Beim Vergleich von Kindern mit einer CAP allein und Kindern mit einem Pleuraempyem fanden Byington et al. in ihrer Studie sogar heraus, dass Kinder mit Pleuraempyem häufiger in den Tagen vor Krankenhausaufenthalt Antibiotika erhalten hatten, als die Kinder mit CAP allein. Die Autoren gehen davon aus, dass die steigende Inzidenz des Pleuraempyems u. a. mit der Gabe von Antibiotika vor Hospitalisation assoziiert ist (Byington, et al., 2002). Ein weiterer Punkt, in welchem sich die Antibiotikagabe vor Krankenhausaufnahme negativ auswirken könnte, ist die Tatsache, dass Van Eldere et al. feststellten, dass diese ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten multiresistenter Bakterienstämme darstellt (Van Eldere, et al., 2007).

Es gibt bedeutende Unterschiede in der Auswahl der verschriebenen Antibiotika in beiden Ländern. In Freiburg waren die am meisten verwendeten Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline und in Bordeaux aus der Gruppe der Cephalosporine der 3. Generation.

Am zweithäufigsten wurden in Freiburg Cephalosporine der 2. Generation und in Bordeaux Penicilline verschrieben. Beachtenswert ist, dass in Bordeaux bei keinem Kind Cephalosporine der 1. und 2. Generation verschrieben wurden, allerdings 25% der Kinder Vancomycin erhielten und ca. 20% der Kinder ein Carbapenem.

Die Antibiotikawahl spiegelt einerseits sehr gut die oben beschriebene Tatsache wider, dass in Bordeaux 50% der *S. pneumoniae*-Stämme Penicillin-resistent waren. Die Ursache für die häufige Vancomycinanwendung ist im Nachhinein für Bordeaux nicht mehr rekonstruierbar. In einer französischen Studie wurden allerdings 77% der Kinder mit einem β -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit Vancomycin oder Fosomycin therapiert (Epaud, et al., 2006).

Zu Anfang müssen die Kinder ohne Kenntnis des Resistogrammes antibiotisch therapiert werden, weil der bakterielle Erreger noch nicht feststeht. Es wird von Balfour-Lynn et al. empfohlen, dass zu Anfang alle Kinder i.v.-antibiotisch behandelt werden sollen und *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus* abgedeckt sein müssen (Balfour-Lynn, et al., 2005). Ein breiteres Spektrum muss für nosokomial erworbene, postoperative, posttraumatische oder nach Aspiration erworbene Fälle einbezogen werden (Balfour-Lynn, et al., 2005). Sollte bei den Patienten ein Erreger identifiziert werden, muss sich die antibiotische Therapie nach dem Erregerspektrum und dem Resistogramm orientieren.

In den BTS-Guidelines wird eine analgetische und antipyretische Therapie empfohlen, allerdings gibt es keine Empfehlungen für eine antiphlogistische Therapie (Balfour-Lynn, et al., 2005). Ein entscheidender Unterschied zwischen der deutschen und der französischen Population zeigt sich genau in diesem Punkt: in Freiburg wurden fast die Hälfte aller Kinder antiphlogistisch und fast ein Drittel der Kinder mit Steroiden therapiert, in Bordeaux erhielt kein einziges Kind eine antiphlogistische Therapie mit NSAR oder Steroiden. Auf Anfrage stellte sich heraus, dass die Ärzte in dem C.H.U. Pellegrin, Bordeaux, grundsätzlich keine NSAR oder Steroide einsetzten. In einer Studie von Byington et al., in der versucht wurde Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pleuraempyems zu finden, beschrieben die Autoren, dass Kinder mit Pleuraempyem im Vergleich zu Kindern ohne Pleuraempyem statistisch signifikant häufiger Ibuprofen bekommen hatten (Byington, et al., 2002). Allerdings kann anhand der Angaben nicht beurteilt werden, ob Ibuprofen vor oder nach der Entwicklung des Empyems verabreicht wurde, ob es in einer entsprechend hohen Dosierung gegeben wurde und auch nicht, ob Ibuprofen die Entwicklung des Empyems verursachte. Es wurde von diesen Autoren die Hypothese aufgestellt, dass durch Ibuprofen die Kinder länger zuhause therapiert werden können und dass die definitive Behandlung dadurch verzögert wird (Byington, et al., 2002).

Es konnten keine Studien gefunden werden, die sich mit der Frage nach dem Einsatz von NSAR oder Steroiden zur gezielten antiphlogistischen Therapie beim Pleuraempyem beschäftigt haben. In einer Studie von Konstan et al. aus dem Jahre 1990 wurde die Wirkung von Ibuprofen in einer Dosierung von 35mg/kg in einem Rattenmodell mit chronischer endobronchialer Pseudomonasinfektion und Inflammation untersucht. Dabei war nach 14 Tagen die entzündete Fläche der Lunge derjenigen Ratten signifikant kleiner, die Ibuprofen erhalten hatten im Vergleich zur Placebogruppe. Die verabreichte Ibuprofen-Dosis reichte aus, in vitro das proinflammatorische Leukotrien B4 der neutrophilen Granulozyten der Ratten zu inhibieren. Somit konnte bei diesem Modell Ibuprofen durch die Inhibition von Leukotrien B4 die Lungenschädigung eindämmen. Diese Studie wurde durchgeführt um neue therapeutische Strategien gegen Cystische Fibrose (CF) zu entwickeln (Konstan et al., 1990). In einer anderen Studie konnte die Wirkung von hoch dosiertem Ibuprofen, nämlich dass die Progression der Lungenschädigung bei CF-Patienten verlangsamt werden kann, bestätigt werden (Konstan et al., 1995).

Natürlich muss die Frage geklärt werden, ob sich diese Ergebnisse auch auf Patienten mit Pleuraempyem anwenden lassen. Hier besteht die Notwendigkeit einer kontrollierten, randomisierten und prospektiven Studie.

Insgesamt ist festzuhalten, dass in Freiburg bei mehr Kindern konservativ und wenig invasiv vorgegangen wurde, erkennbar an dem niedrigeren Anteil diagnostischer Punktionen, pleuraler Drainagen und chirurgischer Maßnahmen.

In Bordeaux erhielten mehr Kinder eine Thoraxdrainage (64% vs. 21% in Freiburg). Der Anteil derjenigen Kinder, welche drainiert worden sind und bei welchen zusätzlich intrapleurale Fibrinolytika appliziert wurden, ist in beiden Populationen in etwa gleich groß und liegt bei ca. 1/3. Lediglich das Fibrinolyseprotokoll in beiden Ländern unterscheidet sich. In Bordeaux wurde Urokinase verwendet und in Freiburg einmal Varidase und einmal Streptokinase. Allerdings muß auch hier wieder bezüglich der statistischen Aussagekraft der Daten auf die niedrige Gesamtanzahl derjenigen Kinder, welche in Freiburg Fibrinolytika erhalten hatten, hingewiesen werden.

In der Anzahl der Kinder, die chirurgisch therapiert wurden, unterscheiden sich beide Gruppen deutlich. In Bordeaux wurden 36% aller Kinder mit Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) behandelt, keines der Kinder erhielt eine Lungenteilresektion oder Lobektomie. In Freiburg wurden dagegen nur 7% (2 von 28 Kindern) chirurgisch behandelt (ein Kind Dekortikation per Thorakotomie, ein Kind Lobektomie per Thorakotomie) und keines der Kinder erhielt VATS.

Wenn man die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vergleicht, so sind die Kinder in Freiburg mit dem Mittelwert von 12,5 Tagen kürzer geblieben als die Kinder in Bordeaux (Mittelwert: 15,1 Tage), allerdings unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant. Eventuelle Gründe für diese Tatsache wurden bereits oben genannt. Die Dauer bis zur Apyrexie war bei den Kindern in Freiburg tendenziell, aber ebenfalls nicht statistisch signifikant, kürzer (7,3 Tage vs. 8,4 Tage).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen beispielhaft, dass die therapeutischen Vorgehensweisen in den einzelnen großen Zentren innerhalb Europas weit divergieren. Wie bereits auch andere Autoren festgestellt haben (Jaffe and Balfour-Lynn, 2005), ergibt sich aus diesen Daten die Schlussfolgerung, dass die Behandlung, die ein Kind letztlich erfährt, sehr von individuellen Faktoren abhängt, wie z.B. den lokalen üblichen Praktiken, den therapeutischen Möglichkeiten in dem jeweiligen Behandlungszentrum, den Erfahrungen des medizinischen Personals und der Einstellung des Personals zu konservativer oder chirurgischer Therapie. In der Literatur werden die einzelnen therapeutischen Optionen kontrovers diskutiert. Es gibt zahlreiche retrospektive Studien, allerdings kaum prospektive, randomisierte Studien für das optimale Management parapneumonischer Ergüsse und des Pleuraempyems und somit auch keine allgemein akzeptierten Leitlinien in der Behandlung. Im Jahre 2005 erschienen von der British Thoracic Society die „Guidelines for the management of pleural infection in children“, bei welchen es bezüglich der Empfehlungen allerdings häufig an Evidenz mangelt (Balfour-Lynn, 2005). Prinzipiell stellt sich die Frage, ob zuerst konservativ (Antibiotika mit oder ohne simple Drainage) therapiert werden soll und erst bei Nichtansprechen chirurgisch, oder ob bereits sehr früh chirurgisch interveniert werden soll.

Verschiedene Autoren schreiben, dass in der pädiatrischen Population bei vielen Kindern mit kleinen Pleuraergüssen, die kein respiratorisches Problem erzeugen, eine rein antibiotische Therapie ausreichend ist (Balfour-Lynn, et al., 2005; Jaffe and Balfour-Lynn, 2005). Sahn machte in seinem Artikel, in dem er sich auf die Diagnostik und Therapie des parapneumonischen Ergusses/ Therapie allgemein bezieht, konkretere Angaben und schreibt, dass die Wahrscheinlichkeit sehr groß ist, dass eine antibiotische Therapie bei kleiner bis mäßiger Ergussgröße allein ausreichend ist und wenn dieser frei auslaufend und nicht purulent ($\text{pH} > 7,3$) ist (Sahn, 2007). Jaffé und Balfour publizierten in ihrem Artikel, dass bei Kindern, bei denen die alleinige antibiotische Therapie innerhalb von 48h keine Besserung bringt und sich der Erguss vergrößert, eine Drainage indiziert ist (Jaffe and Balfour-Lynn, 2005).

In den BTS-Guidelines wurde ebenfalls beschrieben, dass viele kleine parapneumonische Ergüsse mit Antibiotika allein therapiert werden können und keine weiteren Interventionen benötigen (Balfour-Lynn, et al., 2005). Allerdings müssen Ergüsse, die sich vergrößern oder die Respiration beeinträchtigen, bei einem fiebrigen Kind drainiert werden (Balfour-Lynn, et al., 2005). Es handelt sich hierbei um eine Empfehlung des Evidenz-Grades D. In unserer Studie ist der Großteil der Freiburger Population ein gutes Beispiel dafür, dass viele kleinere parapneumonische Ergüsse auf eine antibiotische Therapie allein auf kurze und lange Sicht mit gutem Ergebnis ansprechen.

Für komplizierte Fälle und für diejenigen Fälle, bei denen die antibiotische Therapie jedoch nicht ausreicht, findet man in der Literatur verschiedene Vorgehensweisen. Es wird berichtet über eine

- einmalige entlastende Pleurapunktion („needle aspiration“) (Mitri et al., 2002)
- wiederholte Pleurapunktion
- Thoraxdrainage über mehrere Tage (Mitri, et al., 2002)
- zusätzliche Instillation von Fibrinolytika in den Pleuraspalt bei liegender Thoraxdrainage

Mitri et al. empfehlen nach einer retrospektiven Studie mit 67 Kindern jedoch, dass bei denjenigen Kindern, bei denen eine diagnostische Pleurapunktion geplant ist, direkt eine Thoraxdrainage gelegt werden soll. Sie begründeten dies auf ihrem Studienergebnis, nämlich, dass die Reinterventionsraten bei Kindern mit diagnostischer Punktion (ohne Thoraxdrainage) signifikant höher waren, besonders wenn pH- Wert und Glucosespiegel niedrig waren, obwohl die Kinder beider Gruppen (Nadelaspiration vs. Drainage per pigtail-Katheter) ähnliche Komplikationsraten und Krankenhausaufenthaltsdauer aufwiesen (Mitri, et al., 2002).

Andere Autoren aus dem Jahre 2006 aus Paris vertraten nach einer retrospektiven Studie mit 65 Patienten die Meinung, dass ein „mehr“ konservativer Gebrauch der Drainage weder auf lange noch auf kurze Sicht das Heilungsergebnis der Kinder beeinflusste. Die Fieberzeit und die Dauer bis zur CRP-Normalisierung waren sogar in der Gruppe signifikant kürzer, welche eher konservativ behandelt wurde, also eine Drainage nur dann appliziert wurde, wenn der Erguss zu einem mediastinalem Shift oder einer Atemnot führte oder es zu einer unkontrollierten septischen Situation kam (Epaud, et al., 2006). Von diesen Autoren, Epaud et al., wird vorgeschlagen, dass die Drainage nur den schwersten Fällen vorbehalten sein sollte, also Kindern, die unter Atemnot leiden, deren Erguss eine Mediastinalverschiebung hervorruft oder bei denen eine unkontrollierte septische Situation vorliegt (Epaud, et al., 2006).

In der aktuellen Literatur findet man zahlreiche Autoren, die sich mit der Effizienz intrapleuraler Fibrinolytika bei der Behandlung von Pleuraergüssen bei Kindern beschäftigten (Balci et al., 2002; Cochran et al., 2003; Ekingen et al., 2004; Maskell et al., 2005; Ozcelik et al., 2003; Thomson et al., 2002; Yao et al., 2004).

Um bei multipel gekammerten Ergüssen mit pleuralen Fibrinbelägen und Verdickungen, bei denen eine einfach Drainage nicht ausreichend ist, einen chirurgischen Eingriff zu vermeiden, wurde von mehreren Autoren über den Einsatz von Fibrinolytika, so Streptokinase (Ekingen, et al., 2004; Ozcelik, et al., 2003), Urokinase (Ozcelik, et al., 2003; Thomson, et al., 2002; Wells and Havens, 2003) und Alteplase (Wells and Havens, 2003) bei Kindern berichtet. Diese Fibrinolytika sollen die Fibrinstränge lösen (Ekingen, et al., 2004) und pleurale Poren, die durch Fibrin verstopft sind, wieder öffnen, um eine pleurale Resorption zu gewährleisten (Balfour-Lynn, 2005; Ekingen, et al., 2004). Durch die Instillation von Fibrinolytika wird das Drainagevolumen erhöht (Ekingen, et al., 2004; Ozcelik, et al., 2003). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind- Studie von Thomson et al. über die Effizienz von Urokinase wurde festgestellt, dass Urokinase die Hospitalisationsdauer verkürzt (Thomson, et al., 2002). Ekingen et al., die in ihrer prospektiven Studie von der Sicherheit und Effizienz der fibrinolytischen Therapie überzeugt sind, wiesen dennoch darauf hin, dass eine verminderte Drainageleistung mit persistierendem Fieber und respiratorischen Symptomen trotz Fibrinolytika ein Hinweis darauf sind, dass frühzeitig chirurgisch interveniert werden muss (Ekingen, et al., 2004).

In den BTS-Guidelines wird die Anwendung intrapleuraler Fibrinolytika bei komplizierten parapneumonischen Ergüssen oder Empyem empfohlen, da diese die Hospitalisationsdauer verkürzen (Evidenzgrad B) (Balfour-Lynn, et al., 2005).

Die Indikationen der Chirurgie und vor allem das zeitliche Timing, wann auf eine chirurgische Maßnahme zurückgegriffen werden soll, sind umstritten.

Eine Metaanalyse für die Jahre 1981 – 2004 mit Hilfe der PubMed-Datenbank wurde im Jahre 2005 von Avansino et al durchgeführt und veröffentlicht (Avansino et al., 2005). 67 Studien wurden dabei analysiert und es wurden Daten über Kinder gesammelt, die primär operativ oder primär nicht operativ therapiert wurden. Avansino et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Kinder, die primär operativ behandelt wurden, eine niedrigere Mortalitätsrate (0 vs. 3,3%), Reinterventionsrate (2,5% vs. 23,5%), Länge der Krankenhausaufenthaltsdauer (10,8 vs. 20 Tage) und Dauer der antibiotischen Therapie aufwiesen (12,8 vs. 21,3 Tage) (Avansino, et al., 2005), als nicht primär operativ therapierte Kinder.

Versuche von Kalfa et al., in prospektiven Studien Parameter zu erarbeiten, die als Entscheidungskriterien für eine chirurgische Therapie gelten sollten, waren nicht erfolgreich. In dieser Studie wurde festgestellt, dass weder aufgrund bestimmter klinischer noch bakteriologischer Daten allein die Entscheidung pro oder contra Chirurgie getroffen werden kann (Kalfa, et al., 2006).

Nach Entlassung der Kinder aus dem Krankenhaus wurde zur Nachuntersuchung am häufigsten eine Röntgen-Thoraxaufnahme angefertigt mit einem vergleichbaren Anteil in beiden Populationen (57% der Kinder in Freiburg und 66% der Kinder in Bordeaux bezogen auf die Gesamtanzahl der Kinder der jeweiligen Population). Am zweithäufigsten wurde eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt (bei insgesamt 35% der französischen Kinder und 25% der deutschen Kinder bezogen auf die Gesamtanzahl der Kinder der jeweiligen Population). Bei ausgewählten Patienten wurde in der Nachsorge ein CT durchgeführt (bei 12% der Kinder in Bordeaux und 11% in Freiburg bezogen auf die Gesamtanzahl der Kinder der jeweiligen Population), deren Ergebnisse in beiden Populationen vergleichbar waren.

Bei der Auswertung der Befunde der Röntgen-Thorax-Aufnahmen ist ein direkter Vergleich zwischen beiden Populationen nur eingeschränkt möglich. Bei nur 25% der Kinder in Freiburg wurde ein Normalbefund erhoben, denn auch das Auftreten leichter Folgeerscheinungen wie narbige Veränderungen wurde als pathologische Veränderung gewertet. 42% der französischen Kinder hatten eine positive Entwicklung in der Röntgenthoraxaufnahme, allerdings ist retrospektiv nicht mehr rekonstruierbar, ob die Kinder mit leichten Veränderungen auch dazugezählt wurden.

In jedem Fall war der Anteil der Kinder mit Resterguss in der Kontrollröntgenaufnahme in beiden Populationen ähnlich: in Freiburg hatten 50% der Kinder mit Röntgenthorax einen Resterguss und in Bordeaux 58% der Kinder. Dies ist vergleichbar mit Angaben aus der Literatur. Chan et al. stellten eine geringfügige pleurale Verdickung in der Röntgenthoraxaufnahme bei 40% der Kinder 3 Monate nach Entlassung fest, welche sich aber nach 6 Monaten bis auf minimal abgestumpfte Randwinkel normalisierten (Chan, et al., 2000).

Zusammenfassend ist darauf hinzuweisen, dass es in beiden Populationen keine generellen Nachsorgekonzepte gab. Dies macht den Vergleich bezüglich möglicher Folgeschäden zwischen beiden Populationen schwierig.

In den BTS-Guidelines wird empfohlen, dass die Kinder nach 4 - 6 Wochen mit Hilfe einer Röntgenthoraxaufnahme nachuntersucht werden sollen. Die weitere Nachbetreuung soll von dem Untersuchungsergebnis zu diesem Zeitpunkt abhängen (Balfour-Lynn, et al., 2005).

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Methoden: Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern mit parapneumonischem Pleuraerguss in zwei europäischen Zentren (Hôpital Pellegrin Enfants des C.H.U de Bordeaux; Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg) zu vergleichen. Hierzu wurden die Krankenakten in Freiburg im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.04.2006 und in Bordeaux vom Zeitraum im 01.04.1999 bis 31.12.2004 von insgesamt 86 Kindern zwischen 0,6 und 15,6 Jahren anhand eines standardisierten Fragebogens systematisch ausgewertet und statistisch verarbeitet.

Ergebnisse: In beiden Zentren waren mehr Jungen als Mädchen betroffen. In der Altersverteilung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mittelwert in Freiburg 7,3 Jahre, in Bordeaux 5,5 Jahre). Im Mittel waren die Kinder in Bordeaux 15,1 Tage und in Freiburg 12,5 Tage hospitalisiert, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die initiale klinische Symptomatik bestand in beiden Städten am häufigsten aus Husten, Fieber, Reduktion des Allgemeinzustandes und Dyspnoe. Der häufigste Erreger, der isoliert werden konnte, war jeweils *S. pneumoniae*. Das Resistogramm unterschied sich signifikant: In Bordeaux waren 50% der nachgewiesenen Pneumokokken Penicillin-resistent, in Freiburg wurden hingegen bei keinem der untersuchten Kinder Penicillin-resistente Pneumokokken gefunden. In Bordeaux erhielten mehr Kinder als in Freiburg eine Pleurapunktion (n = 46 von 58 Kindern [79%] vs. n = 9 von 28 Kindern [31%]), und alle Kinder eine Pleurasonographie (n = 58 [100%] vs. n = 16 [57%]), ansonsten gab es keine Unterschiede im Hinblick auf das diagnostische Vorgehen. Alle Kinder wurden antibiotisch therapiert. In Bordeaux wurde bei 36% der Kinder chirurgisch interveniert, im Gegensatz zu nur 8% der Freiburger Kinder. Ein weiterer therapeutischer Unterschied liegt in dem Einsatz der antiphlogistischen Therapie mit Ibuprofen oder Steroiden, welche in Freiburg bei insgesamt 71% aller Kinder und in Bordeaux dagegen bei keinem einzigen Kind durchgeführt wurde. Im weiteren Verlauf bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In Freiburg waren die Kinder im Mittel 7,3 Tage und in Bordeaux 8,4 Tage nach Krankenhausbeginn fieberfrei.

Zusammenfassung: Bisher gibt es noch keine einheitlich akzeptierten Richtlinien für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern mit parapneumonischem Erguss. Unsere Studie zeigt große Unterschiede im Hinblick auf konservatives bzw. chirurgisches Vorgehen und den Stellenwert der antiphlogistischen Therapie an zwei großen pädiatrischen Zentren Europas. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit zur Durchführung randomisierter, kontrollierter, prospektiver Studien.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AZ	Allgemeinzustand
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BDX	Bordeaux
BTS	British Thoracic Society
CAP	Community acquired pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie
CF	Cystische Fibrose
CPAP	Continous positive airways pressure
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
CT	Computertomographie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
FEV1	Einsekundenkapazität
FGF	Fibroblast growth factor
FiO2	inspiratorische Sauerstofffraktion
FR	Freiburg
FVC	forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
i. v.	Intravenös
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
m	männlich

MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
NO	Stickstoffmonoxid
NPS	Nasopharyngeal-Sekret
NSAR	Nicht-steroidale Antiphlogistika
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
NO	Stickstoffmonoxid
PAI	Plasminogen activator inhibitors
PCR	Polymerase-Chain-Reaction, Polymerasekettenreaktion
PDGF	Platelet-derived growth factor
Post-OP	postoperativ
Rö-Thorax	Röntgenthoraxaufnahme
TGF 1	Transforming growth factor beta 1
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
tPA	Tissue plasminogen activator
VATS	Video-assisted thoracic surgery, Videoassistierte Thorakoskopie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
VVO	Vesiculovacuolar organelles
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	Modifiziert nach Sahn (Sahn, 2007). Der geschätzte zeitliche Verlauf von unbehandelten oder schlecht behandelten parapneumonischen Ergüssen. Ein Pleuraempyem tritt gewöhnlich 4-6 Wochen nach Aspiration von Bakterien auf (Sahn, 2007).	12
Abbildung 3-1:	Darstellung der Altersverteilung in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%-und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.....	30
Abbildung 3-2:	Initiale Symptomatik der Kinder in Freiburg und Bordeaux in Prozent im Vergleich	31
Abbildung 3-3:	Befunde in der körperlichen Untersuchung in Freiburg und Bordeaux in Prozent im Vergleich	32
Abbildung 3-4:	Dargestellt ist die Körpertemperatur der Kinder bei Aufnahme in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%-und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.....	33
Abbildung 3-5:	Dargestellt ist die O ₂ -Sättigung der Kinder bei Aufnahme in Freiburg und Bordeaux. Dargestellt in Form der klein-gepunkteten Linie ist der Median. Die Box beinhaltet das 25%- und 75%-Quantil. Die Whisker zeigen die 5%-und 95%-Quantile an. Ausreißer außerhalb der Whisker werden in Form von Punkten dargestellt. FR steht für Freiburg, BDX für Bordeaux.....	34
Abbildung 3-6:	Lokalisation des Ergusses in Freiburg und Bordeaux im Vergleich	37

Abbildung 3-7:	Wichtigste nachgewiesene bakteriologische Erreger und deren Häufigkeit bezogen auf diejenigen Patienten, bei denen ein bakteriologischer Erreger nachgewiesen wurde. Bei der Freiburger Population sind Mehrfachnennungen vorhanden. Wenn ein Keimgemisch in der Diagnostik aufgetreten ist, wurde es nicht aufgeführt.	43
Abbildung 3-8:	Virale Infekte maximal 4 Wochen vor oder während der Hospitalisation in Bordeaux. Die Informationen beziehen sich überwiegend auf klinische und anamnestische Angaben. Angegeben ist die Häufigkeit in Prozent, bezogen auf diejenigen 30 Kinder, bei denen es Daten über den viralen Infekt gibt. Mehrfachnennungen sind vorhanden.	44
Abbildung 3-9:	Antibiotische Vorbehandlung durch den niedergelassenen Pädiater oder Hausarzt in Bordeaux und Freiburg im Vergleich.....	49
Abbildung 3-10:	Prozentuale Häufigkeit der wichtigsten verschriebenen Antibiotika in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Bei 61% der Freiburger Kinder sind Mehrfachnennungen vorhanden.	51
Abbildung 3-11:	Abweichungen der FVC und FEV1 vom altersentsprechenden Normwert	59
Abbildung 3-12:	Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patientin 1.....	60
Abbildung 3-13:	Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patientin 2.....	62
Abbildung 3-14:	Abweichungen der FVC, FEV1 und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 3.....	63
Abbildung 3-15:	Abweichungen der FVC, FEV1, und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 4.....	65
Abbildung 3-16:	Abweichungen der FVC, FEV1, FEV1%VCmax und FEF50 vom altersentsprechenden Normwert im zeitlichen Verlauf bei Patient 5.....	68

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Erläuterung der Diagnoseziffern des ICD-10	17
Tabelle 2-2:	Übersicht über die Anzahl der Kinder mit Pleuraergüssen nicht postpneumonischen Ursprunges in Freiburg	19
Tabelle 3-1:	Population in Deutschland und Frankreich mit parapneumonischen Pleuraerguss	29
Tabelle 3-2:	Initiales Blutbild von Freiburg und Bordeaux im Vergleich	35
Tabelle 3-3:	Bildgebende Diagnostik in Freiburg und Bordeaux. In Klammern steht der prozentuale Anteil bezogen auf alle Kinder in Freiburg bzw. Bordeaux	36
Tabelle 3-4:	Häufigkeit der durchgeführten mikrobiologischen Erreger und der Anteil derjeniger Verfahren, welche einen positiven Erregernachweis erbracht haben bei den Kindern in Freiburg. In Klammern steht der prozentuale Anteil bezogen auf alle Kinder in Freiburg. Unter „Andere“ sind Peritonealabstrich, intraoperativer Lungenabstrich, Stuhlkultur, Liquor und ZVK-Spitze zusammengefasst	39
Tabelle 3-5:	Darstellung der Häufigkeit der einzelnen bakteriologischen Erreger absolut und in Prozent bezogen auf diejenigen Kinder, bei denen in Freiburg und Bordeaux ein bakteriologischer Erreger nachgewiesen werden konnte. Unter "Andere" sind folgende Bakterien für Freiburg zusammengefasst: <i>H. influenzae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Streptococcus intermedius/ anginosus/ constellatus</i>	42
Tabelle 3-6:	Virologischer Nachweis in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der prozentuale Anteil des jeweils nachgewiesenen Virus bei denjenigen Kindern, bei welchen eine Virusinfektion mit Daten vorlag. Mehrfachnennungen sind vorhanden. Anmerkung: Da der Stichprobenumfang in Freiburg sehr klein war, besitzen die Angaben keine große statistische Relevanz	45
Tabelle 3-7:	Therapie-Übersicht in Freiburg und Bordeaux im Vergleich. In Klammern steht der jeweilige prozentuale Anteil	47

Tabelle 3-8:	Darstellung der Dosis und Dauer der Antiphlogistika derjenigen Kinder, die in Freiburg eine antiphlogistische Therapie des Pleuraergusses erhalten haben.	51
Tabelle 3-9:	Dosierung und Dauer der steroidalen Therapie in Freiburg	52
Tabelle 3-10:	Übersicht über die Nachsorge von Freiburg und Bordeaux im Vergleich	54
Tabelle 3-11:	Befunde in den Kontroll-Röntgenthoraxaufnahmen im Rahmen der Nachsorge in Freiburg und Bordeaux im Vergleich.....	56
Tabelle 3-12:	Zusammenstellung der Diagnostik und der Ergebnisse zur Nachuntersuchung in Freiburg und Bordeaux	57
Tabelle 3-13:	Absolute Werte und Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert bei der ersten spirometrischen Untersuchung nach Krankenhausaufenthalt.	58
Tabelle 3-14:	Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patientin 1	60
Tabelle 3-15:	Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patientin 2	61
Tabelle 3-16:	Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patient 3.....	63
Tabelle 3-17:	Absolute Werte und die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert von Patient 4.....	64

6.4 Der modifizierte Erhebungsbogen für die deutsche Population

Fragebogen zu Pleuropneumopathien

Epidemiologie

Geburtsdatum: _____ aktuelles Gewicht __, __kg Geschlecht M W Beginn
des Krankenhausaufenthaltes: _____. _____. _____ Ende: _____. _____. _____
Versorgung der Kinder: Domizil Krippe Kindermädchen Schule Unbekannt
Impfungen: TBC ja nein unbekannt
Hib ja nein unbekannt
Prevenar ja nein unbekannt

Krankengeschichte VOR Hospitalisation (im vorherigen Monat und bis zur Einweisung)

Beginn der aktuellen Episode _____. _____. _____

Virale Infektion ja nein

Antibiotherapie: ja nein

Falls ja: Name Dosis (mg/kg/d) Beginn Ende

Name	Dosis (mg/kg/d)	Beginn	Ende
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

NSAR: ja nein

Falls ja: Name Typ Beginn Ende

Weitergabe während der Hospitalisation: ja nein

Klinische Untersuchung bei der Einweisung

Primärer Aufnahmegrund: _____

Einweisung von einem peripheren Krankenhaus: ja nein

Anzahl der Liegetage in dem peripheren KH: _____

Temperatur: _____. _____. °C RF _____ HF _____ O2-SA ____% vor Oxygenierung

Dämpfung: ja nein unbekannt

Rasselgeräusche: ja rechts links bds nein unbekannt

Thoraxschmerzen: ja nein unbekannt

Husten: ja nein unbekannt Auswurf: ja nein unbekannt

Abdominalschmerzen: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Abschwächung des Atemgeräusches: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Nasenflügeln: ↑ja ↑nein ↑unbekannt Zyanose: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Schaukelatmung: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Sternale und interkostale Einziehungen: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Septischer Aspekt: ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Assoziierte Mittelohrentzündung: ↑ja ↑nein ↑unbekannt

Initiale Diagnostik

Röntgenthorax: Foyer ↑ja ↑nein ↑unbekannt
 Erguss: ↑rechts ↑links ↑bilateral
 Menge: ↑gering ↑mittel ↑groß

Echographie: ↑ja Datum ____ . ____ . ____ ↑nein

Schwarten: ↑ja Dicke des Ergusses _____ ↑nein
 ↑homogener Aspekt ↑heterogener Aspekt ↑unbekannt

Thorax-CT: ↑ja ↑nein

Blut: Leukozyten: _____/mm³ Neutrophile: _____% CRP _____/mg/l
 Hämokultur: ↑positiv ↑negativ ↑nicht durchgeführt
 Tuberkulin-Test: ↑positiv ↑negativ ↑nicht durchgeführt
 Mycoplasmen-Serologie: ↑positiv (≥ 1/64) ↑negativ ↑nicht durchgeführt

Pleurapunktion (vor Antibiotikatherapie)

Durchgeführt: ↑ja Datum: ____ Tag ____ / T1 Menge: - ____ cc
 Nicht durchgeführt: ↑ja

Aspekt: ↑Eiter ↑Hämorrhagisch ↑zitrinös ↑serös ↑milchig

Leukozyten: Anzahl der Zellen (> 1000/mm³): _____ Neutrophile: _____ Lympho-
 zyten: _____

LDH: _____ pH (<7,2) _____ Proteine: _____ g/l
 (>200 UI oder 2/3 des Plasmaspiegels) (>0,3g/l oder 50%
 des Plasmaspiegels)

Glucosämie: _____ mmol/l Glucose: _____ mmol/l (im Punktat)
 (<3mmol oder < 0,54g/l)

Direktnachweis : ↑positiv ↑grampositive Diplokokken ↑grampositive K.
 ↑negativ ↑grampositive Staphylokokken ↑gramnegative K.

Kultur:
 ↑positiv: ↑Pneumokokken Serotyp: ____ ↑A-Streptokokken ↑Mycoplasma
 ↑Tuberkelbakterien ↑sonstiges _____
 ↑negativ

Sensibilität Clindamycin: S I R
 Sensibilität Erythromycin: S I R

PCR Mycoplasma: positiv negativ nicht durchgeführt
 PCR Pneumokokken: positiv negativ nicht durchgeführt

Therapie (Tag 1 der Therapie = Tag 1 der Hospitalisation)

iv. Antibiotika

Name:	Dose (mg/kg/d)	Beginn	Ende

Orale Antibiotika:

Name:	Dosis (mg/kg/d)	Beginn	Ende

Nicht steroidale Antiphlogistika:

Name:	Dosis (mg/kg/d)	Beginn	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Ende

Mechanische Therapie: weitere Pleurapunktion ja an Tag___ nein

Medizinischer Drain: ja von Tag___ bis Tag___
 Gabe von Fibrinolytika durch den Drain: ja nein

Chirurgischer Drain: ja an Tag___ nein Datum: _____
 Wenn ja: Thoracoskopie

Generalisierte Kortikotherapie: ja nein

Evolution

Apyrexie: ja an Tag___ Bullae ja nein

Datum der letzten Nachuntersuchung: _____ aus Augen verloren

Heilung dargestellt durch

Röntgenthorax ja nein Echographie ja nein

CT ja nein Funktionelle Lungenprüfung ja nein

6.5 Initiales Blutbild der Kinder in Freiburg

Patient	Leukos in G/l	CRP in mg/l	Stabkernige in %	Segment- kernige in %	Quotient (Stab/Segment)	Linksver- schiebung 1 = ja, 2=nein (stab/segment >gleich 0,2)	Lym- pho- zyten in %	Hb in g/dl	Thrombo- zyten G/l
1	12	228					2,7	13	209
2	8	3	4	43%	0,09	2	35	13	454
3	16	247	18	49	0,37	1	15	12	455
4	21	116	9	64	0,14	2	22	8	582
5	16	6	16	34	0,47	1	47	11	605
6	26	267	19	59	0,32	1	11	12	864
7	8,7	6	21	56	0,38	1	18	12	298
8	23	156	21	45	0,47	1	17	10	274
9	19	113	13	68	0,19	2	15	11	516
10	20	78	11	37	0,3	1	28	12	792
11	21	162	8	56	0,14	2	11	10	443
12	8,7	3	0	43	0	2	49	10	194
13	9,3	235					10	10	269
14	7,4	303	36	47	0,77	1	9	12	254
15	21	214	4	49	0,08	2	21,2	13	281

16	29	202	22	56	0,39	1	11	11	365
17	6,3	12	4	53	0,08	2	25	11	367
18	16	212					5,9	13	225
19	13	21	5	57	0,09	2	25	12	316
20	16	379	38	60	0,63	1	9	14	198
21	19	11	5	84	0,06	2	6	14	323
22	17	228	35	55	0,64	1	3	12	340
23	5,7	63	3	15	0,2	1	77	11	341
24	14	34	13	61	0,21	1	18	13	411
25	19	116	16	63	0,25	1	12	13	301
26	19	209	9	70	0,13	2	14	12	250
27	14	53	11	16	0,69	1	52	12	270
28	24	223	8	63	0,13	2	23	12	242

6.6 Angabe zur Antibiotika-Therapie für jedes einzelne Kind in Freiburg mit Dauer in Tagen

Patient	Iv	Amino- penicil- lin	Amino- penici- lin+Beta - lakta- mase- hemmer	Tetra- zyklin	Ceph 1°	Ceph 2°	Ceph 3°	Ami nogl yko sid	Makrolid	Andere
1	X		11	9			8	11		
2	X	8								
3	X	12			X	10				
4	X		10			14				Lincosamin (Dauer unbekannt)
5	X	4			6	8			6	
6	X	7				8				
7	X	12							4	
8	X	3			3	9				
9	X		21							Nitroimidazol 7
10	X	14	>14		X	7				Cotrimoxazol dauer unbekannt
11	X		15						20	
12					8					

13	X	12								
14	X			23	12	4				
15	X	23								
16	X	9								
17	X			X						
18	X	15	4							
19	X	>4								
20	X			11						
21	X			8	4					Cotrimoxazol 2
22	X	11								
23	X		11			4		6	5	Carbapeneme 4
24	X	X		7	5				4	
25	X			10						
26	X	14		14		11	10			
27	X	11								
28	X	11			15	15				

6.7 Bewertungssystem für Studien mit Empfehlungsgrade

Box 3 Revised grading system for recommendations in evidence based guidelines

Levels of evidence

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias

1 – Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias

2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or

High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal

2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series

4 Expert opinion

Grades of recommendations

A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or

A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results

B A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or

Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D Evidence level 3 or 4 or

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

(Harbour and Miller, 2001)

7 Literaturverzeichnis

- Agostoni, E., E. D'Angelo and M. V. Bonanni (1969). "Measurements of pleural liquid pressure without cannula." J Appl Physiol **26**: 258-260.
- Agostoni, E., E. D'Angelo and G. Roncoroni (1968). "The thickness of the pleural liquid." Respir Physiol **5**: 1-13.
- Agostoni, E., G. Miserocchi and M. V. Bonanni (1969). "Thickness and pressure of the pleural liquid in some mammals." Respir Physiol **6**: 245-256.
- Agostoni, E. and L. Zocchi (2007). "Pleural liquid and its exchanges." Respir Physiol Neurobiol **159**: 311-323.
- Alexiou, C., A. Goyal, R. K. Firmin and M. S. Hickey (2003). "Is open thoracotomy still a good treatment option for the management of empyema in children?" Ann Thorac Surg **76**: 1854-1858.
- Antony, V. B., J. W. Hott, S. L. Kunkel, S. W. Godbey, M. D. Burdick and R. M. Strieter (1995). "Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemotactic peptide) and C-X-C (interleukin 8) chemokines." Am J Respir Cell Mol Biol **12**: 581-588.
- Antony, V. B., S. A. Sahn, B. Mossman, D. B. Gail and A. Kalica (1992). "NHLBI workshop summaries. Pleural cell biology in health and disease." Am Rev Respir Dis **145**: 1236-1239.
- Arenas-Jimenez, J., S. Alonso-Charterina, J. Sanchez-Paya, F. Fernandez-Latorre, S. Gil-Sanchez and M. Lloret-Llorens (2000). "Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions." Eur Radiol **10**: 681-690.
- Asindi, A. A., S. E. Efem and M. E. Asuquo (1992). "Clinical and bacteriological study on childhood empyema in south eastern Nigeria." East Afr Med J **69**: 78-82.
- Asplund, T., M. A. Versnel, T. C. Laurent and P. Heldin (1993). "Human mesothelioma cells produce factors that stimulate the production of hyaluronan by mesothelial cells and fibroblasts." Cancer Res **53**: 388-392.
- Avansino, J. R., B. Goldman, R. S. Sawin and D. R. Flum (2005). "Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis." Pediatrics **115**: 1652-1659.

- Azoulay, E., M. Fartoukh, T. Similowski, R. Galliot, L. Soufir, J. R. Le Gall, S. Chevret and B. Schlemmer (2001). "Routine exploratory thoracentesis in ICU patients with pleural effusions: results of a French questionnaire study." J Crit Care **16**: 98-101.
- Balci, A. E., S. Eren, R. Ulku and M. N. Eren (2002). "Management of multiloculated empyema thoracis in children: thoracotomy versus fibrinolytic treatment." Eur J Cardiothorac Surg **22**: 595-598.
- Balfour-Lynn, I. M. (2005). "Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children." Thorax **60**: 94-96.
- Balfour-Lynn, I. M., E. Abrahamson, G. Cohen, J. Hartley, S. King, D. Parikh, D. Spencer, A. H. Thomson and D. Urquhart (2005). "BTS guidelines for the management of pleural infection in children." Thorax **60 Suppl 1**: i1-21.
- Baranwal, A. K., M. Singh, R. K. Marwaha and L. Kumar (2003). "Empyema thoracis: a 10-year comparative review of hospitalised children from south Asia." Arch Dis Child **88**: 1009-1014.
- Baumann, M. H., C. Strange, S. A. Sahn and G. T. Kinasewitz (1996). "Pleural macrophages differentially alter pleural mesothelial cell glycosaminoglycan production." Exp Lung Res **22**: 101-111.
- Bermudez, E., J. Everitt and C. Walker (1990). "Expression of growth factor and growth factor receptor RNA in rat pleural mesothelial cells in culture." Exp Cell Res **190**: 91-98.
- Boylan, A. M., D. A. Sanan, D. Sheppard and V. C. Broaddus (1995). "Vitronectin enhances internalization of crocidolite asbestos by rabbit pleural mesothelial cells via the integrin alpha v beta 5." J Clin Invest **96**: 1987-2001.
- Buckingham, S. C., M. D. King and M. L. Miller (2003). "Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001." Pediatr Infect Dis J **22**: 499-504.
- Byington, C. L., L. Y. Spencer, T. A. Johnson, A. T. Pavia, D. Allen, E. O. Mason, S. Kaplan, K. C. Carroll, J. A. Daly, J. C. Christenson and M. H. Samore (2002). "An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations." Clin Infect Dis **34**: 434-440.
- Campbell, J. D. and J. P. Nataro (1999). "Pleural empyema." Pediatr Infect Dis J **18**: 725-726.

- Carson, J. L., A. M. Collier and S. S. Hu (1985). "Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections." N Engl J Med **312**: 463-468.
- Chan, P. W., O. Crawford, C. Wallis and R. Dinwiddie (2000). "Treatment of pleural empyema." J Paediatr Child Health **36**: 375-377.
- Chiu, C. Y., K. S. Wong, Y. C. Huang, S. H. Lai and T. Y. Lin (2006). "Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children." Pediatr Pulmonol **41**: 1226-1232.
- Choe, N., S. Tanaka and E. Kagan (1998). "Asbestos fibers and interleukin-1 upregulate the formation of reactive nitrogen species in rat pleural mesothelial cells." Am J Respir Cell Mol Biol **19**: 226-236.
- Choi, S. H., E. Y. Park, H. L. Jung, J. W. Shim, D. S. Kim, M. S. Park and J. Y. Shim (2006). "Serum vascular endothelial growth factor in pediatric patients with community-acquired pneumonia and pleural effusion." J Korean Med Sci **21**: 608-613.
- Cirino, L. M., F. M. Gomes and B. N. Batista (2004). "The etiology of extensive pleural effusions with troublesome clinical course among children." Sao Paulo Med J **122**: 269-272.
- Cochran, J. B., F. W. Tecklenburg and R. B. Turner (2003). "Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema." Pediatr Crit Care Med **4**: 39-43.
- Davidson, B., S. Nielsen, J. Christensen, P. Asschenfeldt, A. Berner, B. Risberg and P. Johansen (2001). "The role of desmin and N-cadherin in effusion cytology: a comparative study using established markers of mesothelial and epithelial cells." Am J Surg Pathol **25**: 1405-1412.
- de Vries, C., J. A. Escobedo, H. Ueno, K. Houck, N. Ferrara and L. T. Williams (1992). "The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor." Science **255**: 989-991.
- Deiros Bronte, L., F. Baquero-Artigao, M. J. Garcia-Miguel, N. Hernandez Gonzalez, P. Pena Garcia and F. del Castillo Martin (2006). "[Parapneumonic pleural effusion: an 11-year review]." An Pediatr (Barc) **64**: 40-45.
- Demetri, G. D., B. W. Zenzie, J. G. Rheinwald and J. D. Griffin (1989). "Expression of colony-stimulating factor genes by normal human mesothelial cells and human malignant mesothelioma cells lines in vitro." Blood **74**: 940-946.

- Desrumaux, A., P. Francois, C. Pascal, C. Cans, J. Croize, J. P. Gout and I. Pin (2007). "[Epidemiology and clinical characteristics of childhood parapneumonic empyemas]." Arch Pediatr **14**: 1298-1303.
- Devi, K. R., K. Narain, S. Bhattacharya, K. Negmu, T. Agatsuma, D. Blair, S. Wickramashinghe and J. Mahanta (2007). "Pleuropulmonary paragonimiasis due to *Paragonimus heterotremus*: molecular diagnosis, prevalence of infection and clinicoradiological features in an endemic area of northeastern India." Trans R Soc Trop Med Hyg **101**: 786-792.
- Dikensoy, O. and R. W. Light (2007). "Diagnosing empyema in children." Am J Respir Crit Care Med **175**: 94-95.
- Dvorak, H. F., L. F. Brown, M. Detmar and A. M. Dvorak (1995). "Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis." Am J Pathol **146**: 1029-1039.
- Eastham, K. M., R. Freeman, A. M. Kearns, G. Eltringham, J. Clark, J. Leeming and D. A. Spencer (2004). "Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England." Thorax **59**: 522-525.
- Ekingen, G., B. H. Guvenc, S. Sozubir, A. Tuzlaci and U. Senel (2004). "Fibrinolytic treatment of complicated pediatric thoracic empyemas with intrapleural streptokinase." Eur J Cardiothorac Surg **26**: 503-507.
- Epaud, R., G. Aubertin, M. Larroquet, H. D. Pointe, P. Helardot, A. Clement and B. Fauroux (2006). "Conservative use of chest-tube insertion in children with pleural effusion." Pediatr Surg Int **22**: 357-362.
- Felmingham, D., A. R. White, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, J. Poupard, L. A. Miller and R. N. Gruneberg (2005). "The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance." J Antimicrob Chemother **56 Suppl 2**: ii3-ii21.
- Feng, D., J. A. Nagy, R. A. Brekken, A. Pettersson, E. J. Manseau, K. Pyne, R. Mulligan, P. E. Thorpe, H. F. Dvorak and A. M. Dvorak (2000). "Ultrastructural localization of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) receptor-2 (FLK-1, KDR) in normal mouse kidney and in the hyperpermeable vessels induced by VPF/VEGF-expressing tumors and adenoviral vectors." J Histochem Cytochem **48**: 545-556.

- Feng, D., J. A. Nagy, J. Hipp, H. F. Dvorak and A. M. Dvorak (1996). "Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine, and serotonin." J Exp Med **183**: 1981-1986.
- Frank, W. (2004). "[Current diagnostic approach to pleural effusion]." Pneumologie **58**: 777-790.
- Fujino, S., A. Yokoyama, N. Kohno and K. Hiwada (1996). "Interleukin 6 is an autocrine growth factor for normal human pleural mesothelial cells." Am J Respir Cell Mol Biol **14**: 508-515.
- Gary Lee, Y. C., D. Melkerneker, P. J. Thompson, R. W. Light and K. B. Lane (2002). "Transforming growth factor beta induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro." Am J Respir Crit Care Med **165**: 88-94.
- Gaudry, M., O. Bregerie, V. Andrieu, J. El Benna, M. A. Pocardalo and J. Hakim (1997). "Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils." Blood **90**: 4153-4161.
- Grafakou, O., M. Moustaki, M. Tsolia, E. Kavazarakis, J. Mathioudakis, A. Fretzayas, P. Nicolaidou and T. Karpathios (2004). "Can chest X-ray predict pneumonia severity?" Pediatr Pulmonol **38**: 465-469.
- GPIP / ACTIV / CPPA (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, A. C. e. and C. p. d. p. e. d. a. Thérapeutique Infantile du Val de Marne (2004). Pleuropneumopathies infectieuses (hors ligne bordante) chez l'enfant (29 jours à 18 ans) sans facteur des risque années 2002 et 2003.
- Gruneberg, R. N. (2002). "Global surveillance through PROTEKT: the first year." J Chemother **14 Suppl 3**: 9-16.
- Guyon, G., H. Allal, M. Lalande and M. Rodiere (2005). "[Pleural empyema in children: Montpellier's experience]." Arch Pediatr **12 Suppl 1**: S54-57.
- Hamm, H. and R. W. Light (1997). "Parapneumonic effusion and empyema." Eur Respir J **10**: 1150-1156.
- Harbour, R. and J. Miller (2001). "A new system for grading recommendations in evidence based guidelines." Bmj **323**: 334-336.
- Hardie, W., R. Bokulic, V. F. Garcia, S. F. Reising and C. D. Christie (1996). "Pneumococcal pleural empyemas in children." Clin Infect Dis **22**: 1057-1063.

- Hasley PB, A. M., Li Y-H, Fuhrmann CR, Britton CA, Marrie TJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN, Fine MJ. (1996). "Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia?" Arch Intern Med **156**: 2206-2212.
- Heffner, J. E. (1999). "Indications for draining a parapneumonic effusion: an evidence-based approach." Semin Respir Infect **14**: 48-58.
- Heldin, P. and H. Pertoft (1993). "Synthesis and assembly of the hyaluronan-containing coats around normal human mesothelial cells." Exp Cell Res **208**: 422-429.
- Hilliard, T. N., A. J. Henderson and S. C. Langton Hewer (2003). "Management of parapneumonic effusion and empyema." Arch Dis Child **88**: 915-917.
- Hofer, M., Abanador, N., Kamper L., Rattunde, H., Zentai, C. (2006). Chest X-Ray Trainer. Düsseldorf, Didamed Verlag GmbH.
- Hoff, S. J., W. W. Neblett, K. M. Edwards, R. M. Heller, J. B. Pietsch, G. W. Holcomb, Jr. and G. W. Holcomb, 3rd (1991). "Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections." Pediatr Infect Dis J **10**: 194-199.
- Huang, F. L., P. Y. Chen, J. S. Ma, H. W. Yu, K. C. Lu, C. S. Chi, Y. J. Lau and H. C. Peng (2002). "Clinical experience of managing empyema thoracic in children." J Microbiol Immunol Infect **35**: 115-120.
- Idell, S., C. Zwieb, A. Kumar, K. B. Koenig and A. R. Johnson (1992). "Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro." Am J Respir Cell Mol Biol **7**: 414-426.
- Jaffe, A. and I. M. Balfour-Lynn (2005). "Management of empyema in children." Pediatr Pulmonol **40**: 148-156.
- Jimenez, D., G. Diaz, S. Garcia-Rull, R. Vidal, A. Sueiro and R. W. Light (2006). "Routine use of pleural fluid cultures. Are they indicated? Limited yield, minimal impact on treatment decisions." Respir Med **100**: 2048-2052.
- Joseph, J. and S. A. Sahn (1993). "Connective tissue diseases and the pleura." Chest **104**: 262-270.
- Juven, T., J. Mertsola, M. Waris, M. Leinonen, O. Meurman, M. Roivainen, J. Eskola, P. Saikku and O. Ruuskanen (2000). "Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children." Pediatr Infect Dis J **19**: 293-298.

- Kalfa, N., H. Allal, M. Lopez, M. Saguintaah, M. P. Guibal, E. Sabatier-Laval, D. Forgues, F. Counil and R. B. Galifer (2006). "Thoracoscopy in pediatric pleural empyema: a prospective study of prognostic factors." J Pediatr Surg **41**: 1732-1737.
- Kaya, A., B. Poyraz, G. Celik, A. Ciledag, B. E. Gulbay, H. Savas and I. Savas (2005). "[Vascular endothelial growth factor in benign and malignant pleural effusions]." Arch Bronconeumol **41**: 376-379.
- Kearney, S. E., C. W. Davies, R. J. Davies and F. V. Gleeson (2000). "Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema." Clin Radiol **55**: 542-547.
- King, S. and A. Thomson (2002). "Radiological perspectives in empyema." Br Med Bull **61**: 203-214.
- Kliegman, R. M. B., Richard E., Jenson Hal B.; Stanton Bonita F. (1999). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokio. S. 280,1485.
- Konstan, M. W., P. J. Byard, C. L. Hoppel and P. B. Davis (1995). "Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis." N Engl J Med **332**: 848-854.
- Konstan, M. W., K. M. Vargo and P. B. Davis (1990). "Ibuprofen attenuates the inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic pulmonary infection. Implications for antiinflammatory therapy in cystic fibrosis." Am Rev Respir Dis **141**: 186-192.
- Kroegel, C. and V. B. Antony (1997). "Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy." Eur Respir J **10**: 2411-2418.
- Krug, K. B., Kamm, K.-F. , Waßermann K.-G. , Zähringer, M. (2005). Referenz-Reihe-Radiologie Thoraxdiagnostik. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Kumar, L., A. P. Gupta, S. Mitra, K. Yadev, I. C. Pathak, B. S. Walia, V. Kumar and A. Ayyagari (1980). "Profile of childhood empyema thoracis in north India." Indian J Med Res **72**: 854-859.
- Lahti, E., V. Peltola, R. Virkki, M. Alanen and O. Ruuskanen (2007). "Development of parapneumonic empyema in children." Acta Paediatr **96**: 1686-1692.

- Lai-Fook, S. J. and M. R. Kaplowitz (1985). "Pleural space thickness in situ by light microscopy in five mammalian species." J Appl Physiol **59**: 603-610.
- Langerak, A. W., P. A. De Laat, C. A. Van Der Linden-Van Beurden, M. Delahaye, T. H. Van Der Kwast, H. C. Hoogsteden, R. Benner and M. A. Versnel (1996). "Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in human malignant mesothelioma in vitro and in vivo." J Pathol **178**: 151-160.
- Le Monnier, A., E. Carbonnelle, J. R. Zahar, M. Le Bourgeois, E. Abachin, G. Quesne, E. Varon, P. Descamps, J. De Blic, P. Scheinmann, P. Berche and A. Ferroni (2006). "Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids." Clin Infect Dis **42**: 1135-1140.
- Lee, K. F. and J. Olak (1994). "Anatomy and physiology of the pleural space." Chest Surg Clin N Am **4**: 391-403.
- Liaw, Y. S., C. J. Yu, C. T. Shun, Y. C. Lee, S. H. Kuo, K. T. Luh and P. C. Yang (2001). "Expression of integrins in human cultured mesothelial cells: the roles in cell-to-extracellular matrix adhesion and inhibition by RGD-containing peptide." Respir Med **95**: 221-226.
- Light, R. W. (1997). "Diagnostic principles in pleural disease." Eur Respir J **10**: 476-481.
- Light, R. W. (2006). "Parapneumonic effusions and empyema." Proc Am Thorac Soc **3**: 75-80.
- Light, R. W., W. M. Girard, S. G. Jenkinson and R. B. George (1980). "Parapneumonic effusions." Am J Med **69**: 507-512.
- Light, R. W., M. I. Macgregor, P. C. Luchsinger and W. C. Ball, Jr. (1972). "Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates." Ann Intern Med **77**: 507-513.
- Lin, C. J., P. Y. Chen, F. L. Huang, T. Lee, C. S. Chi and C. Y. Lin (2006). "Radiographic, clinical, and prognostic features of complicated and uncomplicated community-acquired lobar pneumonia in children." J Microbiol Immunol Infect **39**: 489-495.
- Maskell, N. A., C. W. Davies, A. J. Nunn, E. L. Hedley, F. V. Gleeson, R. Miller, R. Gabe, G. L. Rees, T. E. Peto, M. A. Woodhead, D. J. Lane, J. H. Darbyshire and R. J. Davies (2005). "U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection." N Engl J Med **352**: 865-874.

- Matthews, W., C. T. Jordan, M. Gavin, N. A. Jenkins, N. G. Copeland and I. R. Lemischka (1991). "A receptor tyrosine kinase cDNA isolated from a population of enriched primitive hematopoietic cells and exhibiting close genetic linkage to c-kit." Proc Natl Acad Sci U S A **88**: 9026-9030.
- McLaughlin, F. J., D. A. Goldmann, D. M. Rosenbaum, G. B. Harris, S. R. Schuster and D. J. Strieder (1984). "Empyema in children: clinical course and long-term follow-up." Pediatrics **73**: 587-593.
- Meier, A. H., B. Smith, A. Raghavan, R. L. Moss, M. Harrison and E. Skarsgard (2000). "Rational treatment of empyema in children." Arch Surg **135**: 907-912.
- Mitri, R. K., S. D. Brown, D. Zurakowski, K. Y. Chung, O. Konez, P. E. Burrows and A. A. Colin (2002). "Outcomes of primary image-guided drainage of parapneumonic effusions in children." Pediatrics **110**: e37.
- Mohammed, K. A., N. Nasreen, J. Hardwick, C. S. Logie, C. E. Patterson and V. B. Antony (2001). "Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **281**: L119-125.
- Momi, H., W. Matsuyama, K. Inoue, M. Kawabata, K. Arimura, H. Fukunaga and M. Osame (2002). "Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions." Respir Med **96**: 817-822.
- Mukherjee, S., B. Langroudi, M. Rosenthal and I. M. Balfour-Lynn (2007). "Incidence and outcome of scoliosis in children with pleural infection." Pediatr Pulmonol **42**: 221-224.
- Mustonen, T. and K. Alitalo (1995). "Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis." J Cell Biol **129**: 895-898.
- Mutsaers, S. E. (2002). "Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair." Respirology **7**: 171-191.
- Mutsaers, S. E. (2004). "The mesothelial cell." Int J Biochem Cell Biol **36**: 9-16.
- Mutsaers, S. E., C. M. Prele, A. R. Brody and S. Idell (2004). "Pathogenesis of pleural fibrosis." Respirology **9**: 428-440.
- Mutsaers, S. E. and S. Wilkosz (2007). "Structure and function of mesothelial cells." Cancer Treat Res **134**: 1-19.

- Nagy, J. A., E. Vasile, D. Feng, C. Sundberg, L. F. Brown, M. J. Detmar, J. A. Lawitts, L. Benjamin, X. Tan, E. J. Manseau, A. M. Dvorak and H. F. Dvorak (2002). "Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis." J Exp Med **196**: 1497-1506.
- Nasreen, N., K. A. Mohammed, M. J. Ward and V. B. Antony (1999). "Mycobacterium-induced transmesothelial migration of monocytes into pleural space: role of intercellular adhesion molecule-1 in tuberculous pleurisy." J Infect Dis **180**: 1616-1623.
- Noppen, M. (2004). "Normal volume and cellular contents of pleural fluid." Paediatr Respir Rev **5 Suppl A**: S201-203.
- Noppen, M., M. De Waele, R. Li, K. V. Gucht, J. D'Haese, E. Gerlo and W. Vincken (2000). "Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage." Am J Respir Crit Care Med **162**: 1023-1026.
- Owens, M. W. and M. B. Grisham (1993). "Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by cytokines and lipopolysaccharide." Am J Physiol **265**: L110-116.
- Owens, M. W., S. A. Milligan and M. B. Grisham (1995). "Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by growth factors and lipopolysaccharide." Exp Lung Res **21**: 731-742.
- Owens, M. W., S. A. Milligan and M. B. Grisham (1996). "Inhibition of pleural mesothelial cell collagen synthesis by nitric oxide." Free Radic Biol Med **21**: 601-607.
- Ozcelik, C., I. Inci, O. Nizam and S. Onat (2003). "Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated postpneumonic pediatric empyemas." Ann Thorac Surg **76**: 1849-1853; discussion 1853.
- Ozcelik, C., R. Ulku, S. Onat, Z. Ozcelik, I. Inci and O. Satici (2004). "Management of postpneumonic empyemas in children." Eur J Cardiothorac Surg **25**: 1072-1078.
- Ozel, S. K., A. Kazez, M. Kilic, A. A. Koseogullari, E. Yilmaz and A. D. Aygun (2004). "Conservative treatment of postpneumonic thoracic empyema in children." Surg Today **34**: 1002-1005.
- Padman, R., K. A. King, S. Iqbal and P. J. Wolfson (2007). "Parapneumonic effusion and empyema in children: retrospective review of the duPont experience." Clin Pediatr (Phila) **46**: 518-522.

- Porcel, J. M. and R. W. Light (2006). "Diagnostic approach to pleural effusion in adults." Am Fam Physician **73**: 1211-1220.
- Porcel, J. M., M. Vives, M. C. Vicente de Vera, G. Cao, M. Rubio and M. C. Rivas (2001). "Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates." Ann Clin Biochem **38**: 671-675.
- Qu, H., J. A. Nagy, D. R. Senger, H. F. Dvorak and A. M. Dvorak (1995). "Ultrastructural localization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) to the abluminal plasma membrane and vesiculovacuolar organelles of tumor microvascular endothelium." J Histochem Cytochem **43**: 381-389.
- Quinn, T. P., K. G. Peters, C. De Vries, N. Ferrara and L. T. Williams (1993). "Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium." Proc Natl Acad Sci U S A **90**: 7533-7537.
- Radosavljevic-Asic, G., D. Jovanovic, D. Radovanovic and M. Tucakovic (1994). "Trichomonas in pleural effusion." Eur Respir J **7**: 1906-1908.
- Rees, J. H., D. A. Spencer, D. Parikh and P. Weller (1997). "Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK." Lancet **349**: 402.
- Rennard, S. I., M. C. Jaurand, J. Bignon, O. Kawanami, V. J. Ferrans, J. Davidson and R. G. Crystal (1984). "Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung." Am Rev Respir Dis **130**: 267-274.
- Roberts, P. P. (1988). "Parasitic infections of the pleural space." Semin Respir Infect **3**: 362-382.
- Sahn, S. A. (2007). "Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema." Clin Infect Dis **45**: 1480-1486.
- Satpathy, S. K., C. K. Behera and P. Nanda (2005). "Outcome of parapneumonic empyema." Indian J Pediatr **72**: 197-199.
- Schultz, K. D., L. L. Fan, J. Pinsky, L. Ochoa, E. O. Smith, S. L. Kaplan and M. L. Brandt (2004). "The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management." Pediatrics **113**: 1735-1740.
- Shamsuzzaman, S. M. and Y. Hashiguchi (2002). "Thoracic amebiasis." Clin Chest Med **23**: 479-492.

- Shankar, K. R., S. E. Kenny, B. O. Okoye, H. M. Carty, D. A. Lloyd and P. D. Losty (2000). "Evolving experience in the management of empyema thoracis." Acta Paediatr **89**: 417-420.
- Shen, Y. H., K. P. Hwang and C. K. Niu (2006). "Complicated parapneumonic effusion and empyema in children." J Microbiol Immunol Infect **39**: 483-488.
- Simsir, A., P. Fetsch, D. Mehta, M. Zakowski and A. Abati (1999). "E-cadherin, N-cadherin, and calretinin in pleural effusions: the good, the bad, the worthless." Diagn Cytopathol **20**: 125-130.
- Smith, J. A., M. H. Mullerworth, G. W. Westlake and J. Tatoulis (1991). "Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center." Ann Thorac Surg **51**: 39-42.
- Snider, G. L. and S. S. Saleh (1968). "Empyema of the thorax in adults: review of 105 cases." Dis Chest **54**: 410-415.
- Tagbo, O., O. Uchenna and H. Anthony (2005). "Childhood parapneumonic pleural effusion in Enugu." Niger Postgrad Med J **12**: 28-32.
- Tan, T. Q., E. O. Mason, Jr., E. R. Wald, W. J. Barson, G. E. Schutze, J. S. Bradley, L. B. Givner, R. Yogev, K. S. Kim and S. L. Kaplan (2002). "Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*." Pediatrics **110**: 1-6.
- Terman, B. I., M. E. Carrion, E. Kovacs, B. A. Rasmussen, R. L. Eddy and T. B. Shows (1991). "Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase." Oncogene **6**: 1677-1683.
- Thijssen, S. F., R. Luderer, J. M. van Gorp, S. J. Oudejans and A. W. Bossink (2005). "A possible role for Epstein-Barr virus in the pathogenesis of pleural effusion." Eur Respir J **26**: 662-666.
- Thomson, A. H., J. Hull, M. R. Kumar, C. Wallis and I. M. Balfour Lynn (2002). "Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema." Thorax **57**: 343-347.
- Tomimoto, H., S. Yano, H. Mugaruma, S. Kakiuchi and S. Sone (2007). "Levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 are elevated in the exudative pleural effusions." J Med Invest **54**: 146-153.
- Utine, G. E., U. Ozcelik, E. Yalcin, D. Dogru, N. Kiper, A. Aslan and G. Kanra (2005). "Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers." Chest **128**: 1436-1441.

- van Der Flier, M., F. Coenjaerts, J. L. Kimpen, A. M. Hoepelman and S. P. Geelen (2000). "Streptococcus pneumoniae induces secretion of vascular endothelial growth factor by human neutrophils." Infect Immun **68**: 4792-4794.
- Van Eldere, J., R. M. Mera, L. A. Miller, J. A. Poupard and H. Amrine-Madsen (2007). "Risk factors for development of multiple-class resistance to Streptococcus pneumoniae Strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location." Antimicrob Agents Chemother **51**: 3491-3497.
- Versnel, M. A., A. Hagemeyer, M. J. Bouts, T. H. van der Kwast and H. C. Hoogsteden (1988). "Expression of c-sis (PDGF B-chain) and PDGF A-chain genes in ten human malignant mesothelioma cell lines derived from primary and metastatic tumors." Oncogene **2**: 601-605.
- Villena Garrido, V., J. Ferrer Sancho, L. Hernandez Blasco, A. de Pablo Gafas, E. Perez Rodriguez, F. Rodriguez Panadero, S. Romero Candeira, A. Salvatierra Velazquez and L. Valdes Cuadrado (2006). "[Diagnosis and treatment of pleural effusion]." Arch Bronconeumol **42**: 349-372.
- Voegeli, E. (2003). Praktische Thoraxradiologie. Bern, Verlag Hans Huber.
- Wagner, U. and C. Vogelmeier (2005). "[Parapneumonic effusion and pleural empyema--diagnosis and conservative therapy]." Dtsch Med Wochenschr **130**: 525-529.
- Waite, R. J., R. J. Carbonneau, J. P. Balikian, C. B. Umali, A. T. Pezzella and G. Nash (1990). "Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT." Radiology **175**: 145-150.
- Wang, N. S. (1998). "Anatomy of the pleura." Clin Chest Med **19**: 229-240.
- Wells, R. G. and P. L. Havens (2003). "Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children." Radiology **228**: 370-378.
- Wong, J. Y., A. Rutman and C. O'Callaghan (2005). "Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy." Thorax **60**: 582-587.
- Wong, K. S., T. Y. Lin, Y. C. Huang, L. Y. Chang and S. H. Lai (2005). "Scoring system for empyema thoracis and help in management." Indian J Pediatr **72**: 1025-1028.

- Yao, C. T., J. M. Wu, C. C. Liu, M. H. Wu, H. Y. Chuang and J. N. Wang (2004). "Treatment of complicated parapneumonic pleural effusion with intrapleural streptokinase in children." Chest **125**: 566-571.
- Yeh, T. J., D. P. Hall and R. G. Ellison (1963). "Empyema Thoracis: A Review of 110 Cases." Am Rev Respir Dis **88**: 785-790.
- Yilmaz, E., Y. Dogan, A. H. Aydinoglu, M. K. Gurgoze and D. Aygun (2002). "Parapneumonic empyema in children: conservative approach." Turk J Pediatr **44**: 134-138.
- Yokoyama, A., M. Maruyama, M. Ito, N. Kohno, K. Hiwada and S. Yano (1992). "Interleukin 6 activity in pleural effusion. Its diagnostic value and thrombopoietic activity." Chest **102**: 1055-1059.
- Zocchi, L. (2002). "Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover." Eur Respir J **20**: 1545-1558.

8 Lebenslauf

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Kunkel
Vorname: Katharina Regina
Geburtsdatum: 15. März 1982
Geburtsort: Nürnberg
Familienstand: ledig

■ Schulausbildung

09/1988 – 08/1992 Grundschole Altötting Nord
09/1992 – 12/1996 Gymnasium der Englischen Fräulein, Altötting
01/1997 – 06/2001 Norbert-Gymnasium Knechtsteden, Dormagen
06/2001: Abschluss: Abitur, Note: 1,0

■ Studium

09/2001 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
15/09/2003 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote: 2,66
09/2004 – 10/2005: Auslandsstudienjahr im Rahmen des Erasmus-Programmes an der Université Victor Ségalen, Bordeaux II
02/2007 – 01/2008: Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum Karlsruhe.
1. Tertial: Innere Medizin, Medizinische Klinik I
2. Tertial: Chirurgie, Chirurgische Kliniken
3. Tertial: Radiologie, Zentralinstitut für Bildgebende Diagnostik
12/2008: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Gesamtnote: 1,5 (Sehr gut)

■ Farmulaturen

16/02/2004 – 14/02/2004	Dr. I. Lamaury, Maladies infectieuses et Médecine Interne, C.H.U. Pointe-à-Pitre/Abymes
17/02/2004 – 05/02/2004	Dr. I. Lamaury, Dermatologie, C.H.U. Pointe-à-Pitre/Abymes
25/02/2006 – 26/03/2006	Prof. Dr. Med. A. Ochs, Innere Medizin, Ev. Diakoniekrankenhaus Freiburg
01/10/2006 – 5/11/2006	Dr. A. Elgellab, Consultations externes pédiatriques, C.H.U. Pointe-à-Pitre/Abymes
06/11/2006 – 03/12/2006	Dr. A. Elgellab, Service de réanimation pédiatrique, C.H.U. Pointe-à-Pitre/Abymes

■ Dissertation

2005 – 2008 :	Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Kopp (Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg) mit Hilfe von Frau PH Dr. S. Bui (Hôpital des Enfants C.H.U. Pellegrin Bordeaux): „Parapneumonische Ergüsse bei Kindern – Unterschiede in Diagnostik und Therapie zweier Behandlungszentren in Deutschland und Frankreich
---------------	---

■ Berufstätigkeit

seit 01/12/2008	Assistenzärztin Zentralinstitut für Bildgebende Diagnostik des Städtischen Klinikums Karlsruhe gGMBH, Leitung: Herr Prof. Dr. P. Reimer
-----------------	--

■ Sprachenkenntnisse

Deutsch:	Muttersprache
Französisch	Fließend
Englisch	Sehr gute Kenntnisse
Spanisch:	Grundkenntnisse

■ Zusatzqualifikationen

DLRG Rettungsschwimmabzeichen Silber
Maschinenschreiben und Textverarbeitung

■ Hobbys

Schwimmen, Tanzen

Karlsruhe, 06.01.2009

9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich an dieser Stelle bei all denjenigen Personen bedanken, die mich während meiner ganzen Arbeit unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich ganz herzlich meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Matthias Kopp, für die Bereitschaft mich als Doktorandin zu diesem Thema anzunehmen, danken. Ich danke ihm in diesem Sinne auch für die stets kompetente Betreuung.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Stephan Sorichter für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein herzliches Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, der meine Wahlfacharbeit mit dem Titel „Eitrige Pleuraergüsse des Kindes: Retrospektive Studie von 5 Jahren über Fälle von stationär behandelten Pleuropneumopathien. Anamnese, klinische, biologische und radiologische Präsentation, Therapie und Evolution“ begutachtet hat und den Ausbau zur Doktorarbeit initiiert hat.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Stephanie Bui des C.H.U Pellegrin, Hôpital des enfants, Bordeaux, welche mir bei der Datengewinnung in Bordeaux stets mit Rat zur Verfügung stand.

Ganz herzlich danken möchte ich meiner Freundin Juliana Rex und meinem Freund Philipp Schlumpberger.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die mich während meiner gesamten Arbeit immer unterstützt haben.